

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie der Universität München**
ehem. Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Gerd Plewig
jetzt. Direktor: Univ. Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Ruzicka

**Bedeutung der Röntgenthoraxuntersuchung zur
Diagnose von primären Lungenmetastasen in der
Nachsorge von Patienten mit malignen Melanomen**

**Retrospektive Evaluation von 107 Patienten mit primären
Lungenmetastasen bei malignen Melanomen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johanna Rink

Mühldorf / Inn

2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Volkenandt

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Wiesmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: _____

Dekan: Prod. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2007

Inhaltsverzeichnis:	Seite
1. Einführung, Grundlagen und Fragestellung	7
1.1. Das maligne Melanom	7
1.1.1. Begriffsbestimmung und Klinik	7
1.1.2. Pathogenese und Prognose	8
1.1.3. Epidemiologie und Risikofaktoren	11
1.2. Diagnostische Methoden und Differentialdiagnosen	13
1.2.1. Auflichtmikroskopie, Dermatoskopie und Zytologie	13
1.2.2. Sonographie	14
1.2.3. Histologie	15
1.3. Therapiemöglichkeiten	16
1.3.1. Exzision mit histologischer Kontrolle	16
1.3.2. Sentinel-Lymphknoten-Ektomie	18
1.3.3. Systemische Chemotherapie	18
1.3.4. Chirurgische Exzision solitärer Lungenmetastasen	19
1.4. Die Nachsorge	20
1.4.1. Bedeutung der Nachsorge	20
1.4.2. Klinisches Konzept	20
1.4.3. Nachsorgeschema	21
1.5. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit	25

2.	Patienten und Methoden	26
2.1.	Patienten	26
2.1.1.	Beschreibung der Patienten	26
2.1.2.	Kriterien für die Auswahl des Patientenkollektivs	26
2.1.3.	Geschlechtsverteilung	27
2.1.4.	Altersverteilung	28
2.1.5.	Life-Status	29
2.1.6.	Melanom-Typen	30
2.1.7.	Melanomlokalisationen	31
2.1.8.	Tumordicke	32
2.2.	Methoden	33
2.2.1.	Datenerhebung	33
2.2.2.	Datenverarbeitung	34
3.	Ergebnisse der untersuchten Merkmale	35
3.1.	Organ der ersten Metastasierung	35
3.2.	Korrelation des Auftretens einer primären Lungenmetastasierung mit der Tumordicke bei Erstdiagnose	36
3.3.	Auftreten von Lungenmetastasen im zeitlichen Verlauf	37
3.4.	Erster Verdacht auf das Vorliegen von Lungenmetastasen	38
3.5.	Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von Lungenmetastasen	39

3.6. Diagnostische Methode, die einen ersten Hinweis auf das Vorliegen von Lungenmetastasen gibt	40
3.7. Diagnose von primären Lungenmetastasen im Rahmen der Nachsorge durch Röntgenthoraxuntersuchungen.....	41
4. Diskussion der untersuchten Merkmale	42
4.1. Organ der ersten Metastasierung	42
4.2. Korrelation des Auftretens einer primären Lungenmetastasierung mit der Tumordicke bei Erstdiagnose	43
4.3. Auftreten von Lungenmetastasen im zeitlichen Verlauf	45
4.4. Erster Verdacht auf das Vorliegen von Lungenmetastasen	47
4.5. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von Lungenmetastasen	48
4.6. Diagnostische Methoden, die einen ersten Hinweis auf das Vorliegen von Lungenmetastasen geben	48
4.7. Diagnose von primären Lungenmetastasen im Rahmen der Nachsorge durch Röntgenthoraxuntersuchungen	50

5. Zusammenfassung und Wertung	52
6. Literaturverzeichnis	55
7. Danksagung	66
8. Lebenslauf	67
9. Erklärung	68

1. Einführung, Grundlagen und Fragestellung

1.1. Das maligne Melanom

1.1.1. Begriffsbestimmung und Klinik

Maligne Neubildungen der Haut, wie das maligne Melanom, zählen zu den Krebsarten des Menschen mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz. Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich überwiegend an der Haut manifestiert. Selten kommt er am Auge (Uvea, Retina), an den Hirnhäuten und an Schleimhäuten verschiedener Lokalisation vor.

Das superfiziell spreitende maligne Melanom (SMM), das zunächst durch horizontales Wachstum gekennzeichnet ist, kann im späteren Verlauf eine vertikale Wachstumsrichtung aufweisen und dann als exophytischer Knoten imponieren. Anamnesen über zwei bis drei Jahre sind nicht selten. Davon zu unterscheiden ist das primär knotige maligne Melanom (NNM). Es zeigt von Anfang an vorwiegend vertikales Wachstum und entwickelt sich oft relativ rasch innerhalb von Monaten. Das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM) ist häufig palmar, plantar oder subungual lokalisiert. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) entwickelt sich relativ langsam innerhalb von 5 bis 20 Jahren auf einer melanotischen Präkanzerose. Es findet sich vor allem bei älteren Patientinnen auf chronisch lichtexponierter Haut. Schleimhautmelanome sind sehr selten und imponieren oft als knotige maligne Melanome. Daneben werden nicht klassifizierbare maligne Melanome und maligne Melanome mit unbekanntem Primärtumor unterschieden.

Histologisch zeichnen sich oberflächlich spreitende maligne Melanome durch eine Akanthose der Epidermis und Melanomzellen in pagetoider Verteilung aus. Die Veränderungen verdämmern zum Rande hin und sekundär kommt es zu einer Infiltration ins Corium. Primär knotige maligne Melanome zeigen eine Infiltration des Coriums. Sie sind häufig gemischtzellig und weisen alle Zellarten auf. Zur Seite hin sind sie relativ scharf begrenzt [18].

1.1.2. Pathogenese und Prognose

Ätiopathogenetisch leitet sich das maligne Melanom vom melaninbildenden Zellsystem der Haut ab. Der Tumor kann sich auf verschiedene Weise entwickeln:

Er kann de novo auf normaler Haut entstehen, oder bei etwa 30 % der Patienten in Assoziation mit einem schon seit Jahren bestehenden Nävuszellnävus. Es ist jedoch nicht geklärt, ob es sich dabei um eine maligne Entartung eines Nävuszellnävus handelt, oder aber um eine Neuentwicklung eines malignen Melanoms in dem günstigen Milieu eines Nävus. Besondere Beachtung muss einem großen kongenitalen melanozytären Nävus (Größe > 20 cm) gegeben werden, der bereits bei Geburt besteht und der nach der bisherigen Literatur zu einem höheren Prozentsatz maligne entarten kann. Aber auch bei kleineren kongenitalen Nävi (Größe < 1,5 cm – 20 cm) kann eine maligne Transformation nicht ausgeschlossen werden. In weiteren 5% der Fälle entwickelt sich ein malignes Melanom aus einer Lentigo maligna. Häufig anzutreffen ist diese auf chronisch lichtexponierter Haut bei älteren Menschen. Man spricht auch von einem Melanom in situ, da in der Basalschicht der atrophischen Epidermis vermehrt atypische Melanozyten gefunden werden. Proliferieren die Melanozyten weiter und durchbrechen die Basalmembran, entsteht das invasive Lentigo-maligna-Melanom. Selten (2%) entwickeln sich an Hand- und Fußflächen sowie im Nagelbereich maligne Melanome auf dem Boden einer akralen Lentigo [20].

Zur Prognoseeinschätzung und zur Durchführung einer stadiengerechten Therapie und Nachsorge ist eine Abschätzung der Tumorausbreitung und eine Einordnung nach einer entsprechenden Klassifikation erforderlich. Die histologische Abgrenzung von bestimmten Formen melanozytärer Tumore kann jedoch im Einzelfall schwierig oder gar unmöglich sein [15, 26, 51, 59, 79]. Die Prognose ist vor allem abhängig von der Tumordicke des Primärtumors (pT), dem metastatischen Befall der Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M). In der TNM-Klassifikation erfolgt eine Einteilung in vier Stadien entsprechend dieser Parameter. Die für diese Arbeit relevante Klassifikation von Tumoren beruht auf den Empfehlungen

der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) von 1994, die während des Untersuchungszeitraums Gültigkeit hatten. Die Dicke des primären Tumors wird am histologischen Präparat gemessen. Man unterscheidet Satelliten-Metastasen (pTa), die bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt sind und In-transit-Metastasen (pTb) der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, aber noch im Bereich der regionären Lymphknoten liegen.

Regionäre Lymphknoten werden in folgende Gruppen eingeteilt:

N0 = keine regionären Lymphknoten

N1 = Metastase \leq 3 cm in regionären Lymphknoten

N2 = Metastase $>$ 3 cm in regionären Lymphknoten

Fernmetastasen werden in folgende Gruppen eingeteilt:

M0 = keine Fernmetastasen

M1a = Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten

M1b = Viszerale Metastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (DDG)

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fern-Metast.	10-Jahres-Überlebensrate
I a	pT1 ($\leq 0,75$ mm)	N0	M0	97%
I b	pT2 (0,76-1,5 mm)	N0	M0	90%
II a	pT3 (1,51-4,0 mm)	N0	M0	67%
II b	pT4 ($>4,0$ mm)	N0	M0	43%
III a	jedes pT, zusätzlich Satelliten-Met.(=pT1-4b) oder In-transit-Met.(=pT1-4b)	N0	M0	28%
III b	jedes pT	N1, N2	M0	19%
IV	jedes pT	jedes N	M1	3%

In dieser Klassifikation wird im Gegensatz zur UICC-Klassifikation (Union International Contre le Cancer) von 1987 der Invasionslevel nach Clark nicht berücksichtigt, da dieser oft histologisch schwierig und offenbar wenig reproduzierbar ist [26, 51, 59, 79].

Seit Januar 2004 findet eine überarbeitete Form der Klassifikation Anwendung. Vorgesprochen wurde das neue Staging-System für maligne Melanome durch das „American Joint Committee on Cancer“. Die wichtigsten Veränderungen ergeben sich in folgenden Punkten:

- 1) Tumordicken und Ulzerationen in der T-Kategorie. Der Clark-Level als Größe der Eindringtiefe des Tumors in das umgebende Gewebe wird nur noch bei T1-Melanomen mit einer Tumordicke von $\leq 1,0$ mm verwendet.
- 2) Anzahl der Lymphknoten-Metastasen in der N-Kategorie und deren klinisches Erscheinungsbild (mikro- bzw. makrometastatisch), sowie Befall der Sentinel-Lymphknoten.
- 3) Lokalisation der Fernmetastasen und Blutspiegel der Laktat-Dehydrogenase in der M-Kategorie [13, 75].

Diese neue Klassifikation ist bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt, da die untersuchten Patienten Melanomerstdiagnosen im Zeitraum von Januar 1991 bis Juli 2001 hatten.

Die ersten Rezidive bei primären Melanomen finden sich bei 70% der Patienten im lokoregionären Bereich, bei 30% der Patienten erfolgt eine erste Metastasierung bereits als Fernmetastasierung. Vor allem bei der Lymphknotenmetastasierung besitzt die Größe des Tumors einen erheblichen Einfluss auf die Prognose. Auch die Zahl der befallenen Lymphknoten im Stadium der regionären Metastasierung ist ein prognostischer Faktor. Die Fünfjahresüberlebensrate liegt hier bei 20-40%. Die Überlebensrate im Stadium IV ist davon abhängig, inwieweit der Tumor chirurgisch entfernt werden kann. Ob Metastasen auf eine Chemotherapie ansprechen, hängt auch von der Tumormasse ab. Sobald der Tumor eine bestimmte Größe überschreitet, ist ein Ansprechen nicht mehr zu erwarten [39]. Im Stadium IV zeigt das maligne Melanom eine breite hämatogene Metastasierung, wobei die verschiedenen histologischen Melanom-Typen keine bevorzugten Metastasierungsorte aufweisen. Bei etwa 70% der malignen Melanomfälle mit auftretender Metastasierung entstehen im Verlauf Lungenmetastasen. Jedoch ist die Lunge nur bei 10% der Patienten als einziges Organ betroffen. Eine solitäre Lungenmetastase findet man bei 20% der betroffenen Patienten [30, 53, 110].

1.1.3. Epidemiologie und Risikofaktoren

Bezüglich des malignen Melanoms ist eine weltweite Zunahme der Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr) zu verzeichnen, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen. In einigen ethnischen Gruppen (Asiaten, Afrikaner) sind Melanome hingegen selten und nahezu ausschließlich im Schleimhautbereich oder palmoplantar lokalisiert. Zudem ist das maligne Melanom der Tumor mit der weltweit am schnellsten zunehmenden Inzidenz [2, 16, 33, 36, 39, 43, 71, 101, 104]. Offenbar bestehen international große Unterschiede im Auftreten von Neuerkrankungen an malignen Melanomen. Bei der kaukasischen Bevölkerung nimmt die Melanominzidenz mit der Nähe zum Äquator und

damit mit der Intensität der UV-Einstrahlung stark zu und erreicht in Australien und den Südstaaten der USA fünf- bis zehnmals höhere Werte als in Europa [33, 71]. So hat die Inzidenz von malignen Melanomen in Deutschland von 3 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr am Beginn der 70er Jahre auf 10-14 Fälle in den 90er Jahren zugenommen. In den skandinavischen Ländern und in den USA ist sie um 50-100% höher. Die höchsten Inzidenzraten werden aus Australien gemeldet (bis zu 50 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr) [37]. Auch innerhalb Deutschlands besteht eine Variabilität: das Krebsregister des Saarlands beschreibt für 1994 eine Inzidenz des Tumors von 7,3 für die weibliche und 8,4 für die männliche Bevölkerung. In München dagegen wurden höhere Melanom-Neuerkrankungen verzeichnet (13,1 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr bei der weiblichen und 14,0 bei der männlichen Bevölkerung) [104]. Gleichzeitig aber hat sich die Rate an Frühdiagnosen verbessert, was sich in einer erheblichen Abnahme der Tumordicke widerspiegelt. Seit Beginn der 80er Jahre bis heute sank die mediane Tumordicke von 1,5 mm auf 0,75 mm bei Erstdiagnose [39, 43, 106]. Die Sterblichkeit am malignen Melanom bei den über 50-Jährigen nimmt weiter zu, während sie in den übrigen Altersgruppen stagniert oder gar rückläufig ist. In der Altersgruppe von 30 bis 69 Jahren ist das maligne Melanom die Hauptursache der Hautkrebisbedingten Sterblichkeit [36, 71].

Um eine ausreichende Prävention zu gewährleisten, ist es sinnvoll, Risikofaktoren für die Entstehung maligner Melanome zu definieren. In einer Untersuchung des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde durch C. Garbe et al. gezeigt, dass eine hohe Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävuszellnävi, das Vorhandensein atypischer melanozytärer Nävi (hereditär bedingt als sogenanntes BK-Mole-Syndrom, oder nicht hereditär bedingt), maligne Melanome in der Familienanamnese (hereditäre maligne Melanome) und die Anzahl aktinischer Lentigenes besondere Risikofaktoren darstellen [38]. Menschen mit den Hauttypen I und II besitzen ein höheres Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln, als Menschen mit den Hauttypen III oder IV. Auch die Haarfarbe scheint von Bedeutung zu sein, da Menschen mit rotblondem Haar ein etwa fünffach höheres Risiko aufweisen, als

schwarzhaarige Menschen. Ebenfalls ein erhöhtes Risiko weisen Patienten auf, die immunsupprimiert sind. Dazu gehören Patienten mit hereditären Immundefizienzsyndromen, mit chronisch lymphatischer Leukämie, Personen mit einer defekten Immunantwort (z.B. HIV-Infizierte), sowie Organtransplantierte mit iatrogenen Immunsuppression [47, 72]. Kontrovers wird die Bedeutung toxischer, medikamentöser oder endokriner Einflüsse (z.B. Gravidität, Kontrazeptiva) beurteilt [58]. Eine weitere Risikogruppe stellen Menschen mit übermäßiger UV-Exposition dar. Vor allem eine chronische UV-Belastung wird hier ursächlich diskutiert. Insbesondere gelten Sonnenbrände in der frühen Kindheit und Jugend als gefährlich. Bei der Bevölkerung mit geringer Pigmentierung kann eine UV-Bestrahlung zu einer Aktivierung des melanozytären Systems und zur Neubildung benigner melanozytärer Nävi führen. So können Vorläuferläsionen entstehen, aus denen sich im mittleren Lebensalter maligne Melanome entwickeln können [33, 71]. Ein Zusammenhang zwischen der Ozonreduzierung in der Stratosphäre und der Häufigkeit maligner Melanome besteht [1, 95]. Auch eine Beziehung zwischen der Benutzung von Solarien und der Entwicklung von malignen Melanomen ist nach dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht mehr auszuschließen [48, 82].

1.2. Diagnostische Methoden und Differentialdiagnosen

1.2.1. Auflichtmikroskopie, Dermatoskopie und Zytologie

Die Prognose beim malignen Melanom hängt im Wesentlichen von der Tumordicke ab, so dass nur bei einer Früherkennung eine sehr hohe Heilungschance besteht. In der Klinik hat sich dabei die sogenannte ABCD-Regel bewährt. Folgende Kriterien werden dabei berücksichtigt:

A = Asymmetrie

B = unregelmäßige Begrenzung

C = Color = unterschiedliche Farbtöne in asymmetrischer Verteilung

D = Zunahme des Durchmessers (> 5 mm)

Liegen eine oder mehrere dieser Kriterien bei einem Pigmentmal vor, muss ein Melanomverdacht geäußert werden. Durch die Anwendung dieser Regel werden maligne Melanome zu 80 % bereits klinisch erkannt. Eine verbesserte Diagnostik kann durch die Auflichtmikroskopie oder Dermatoskopie erreicht werden. Man verwendet hierbei die sogenannte auflichtmikroskopische ABCD-Regel. Der dermatologische Befund muss immer im Zusammenhang mit anamnestischen und anderen klinischen Daten gesehen werden. Differentialdiagnostisch lassen sich sehr gut hämorrhagische oder vaskuläre Effloreszenzen von melanozytären Hautveränderungen unterscheiden [19, 31, 67, 94, 109].

Bei ulzerierten Hautveränderungen kann ein Abstrich zur zytologischen Untersuchung zur Diagnose hilfreich sein. Eine gute Differenzierung zeigt sich beim malignen Melanom, dem Basaliom und dem spinözellulären Karzinom anhand zytomorphologischer Kriterien. Zum Beispiel bestehen Unterschiede in der Zellgröße, der Zellform, der Anordnung der Zellen zueinander und dem Zytoplasma. Eine Hautveränderung muss aber immer histologisch definitiv zugeordnet werden [46, 103].

1.2.2. Sonographie

Die peripheren Lymphknoten bei Patienten mit malignen Melanomen werden anhand der 7,5-MHz-Sonographie untersucht. Sie gehört zum Standard der Tumornachsorge. Die frühzeitige Diagnose von Lymphknotenmetastasen und subkutanen Metastasen ist dabei von besonderer Bedeutung. Die Sensitivität der 7,5-MHz-Sonographie ist im Vergleich zur Palpation wesentlich größer. Es können bereits Strukturen mit einem Durchmesser von 0,3 cm erkannt werden. Mit Hilfe der Duplex-Sonographie lassen sich Melanommetastasen gut von postinflammatorischen Lymphknoten abgrenzen.

Die 20-MHz-Sonographie wird vor allem zur präoperativen Diagnostik maligner Melanome verwendet. Mit dieser Methode kann die Dicke des Tumors präoperativ gemessen und der Sicherheitsabstand vor der Entfernung des Tumors geplant werden.

Differentialdiagnostisch können benigne Nävuszellnävi von malignen Melanomen anhand der sonographischen Untersuchung nicht sicher unterschieden werden. Andere differentialdiagnostische Befunde wie zum Beispiel Basaliome, Verrucae seborrhoeicae oder papillomatöse Nävi weisen sonographisch abweichende Bilder auf [45, 49, 68, 84, 90].

1.2.3. Histologie

Die histologische Aufarbeitung und Untersuchung melanozytärer Hauttumore stellt einen wesentlichen Bestandteil für die Diagnosesicherung, die Stadieneinteilung und die anschließende Therapie dar. Ziel der Histologie sollte vor allem die Beurteilung der Dignität sein. Wichtig sind dabei die Bestimmung des Melanomtyps, der Tumordicke (Breslow-Index), des Clark-Levels und die Überprüfung der Resektionsränder. Die Tumordicke nach Breslow ist ein Parameter für die Prognose des malignen Melanoms, bei dem die Entfernung vom Stratum granulosum bis zur am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen wird. Im Einzelfall kann die Bestimmung des Breslow-Index jedoch sehr schwierig sein, da die Unterscheidung zwischen Tumorzellen und benignen Melanozyten möglicherweise nicht eindeutig festgelegt werden kann. In diesem Fall muss die Tumordicke bis zum am tiefsten gelegenen Melanozyten gemessen werden und auf die Miterfassung von eventuellen benignen Melanozyten hingewiesen werden. Bei Ulzerationen wird dementsprechend auf deren Vorliegen hingewiesen und ebenfalls bis zu der am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen [21, 22]. Der Clark-Level bestimmt die Eindringtiefe des Tumors in die entsprechenden Hautschichten [28]:

- Level I Tumorzellen innerhalb der Epidermis (Melanoma in situ)
- Level II Tumorzellen im oberen Stratum papillare
- Level III Tumorzellen füllen das Stratum papillare völlig aus
- Level IV Tumorzellen reichen ins Stratum reticulare
- Level V Tumorzellen reichen in die Subkutis

Ein weiteres histologisches Kriterium wurde bisher durch den prognostischen Index beschrieben, der als das Produkt aus Tumordicke und mitotischem Index definiert war. Dieses Produkt entsprach den Mitosen pro $1,0 \text{ mm}^2$. In einer Untersuchung am Tumorzentrum München wurde das Produkt aus der Tumordicke zum Quadrat und mitotischem Index als neuer modifizierter prognostischer Index definiert, da dieser Index zur genaueren Vorhersage der Progression der Melanomerkrankung führte [90].

Bricht ein Tumor in ein Blut- oder Lymphgefäß ein, wird dies in der Histologie als Haemangiosis melanomatosa beziehungsweise als Lymphangiosis melanomatosa bezeichnet. Kann das Gefäß nicht sicher differenziert werden, wird der Zustand als Angiosis melanomatosa bezeichnet [100].

1.3. Therapiemöglichkeiten

1.3.1. Exzision mit histologischer Kontrolle

Ist die Diagnose eines malignen Melanoms klinisch und dermatoskopisch gesichert, wird als therapeutische Methode die chirurgische Tumorexzision angewandt. Bei primär nicht metastasiertem Melanom erfolgt eine Exzision des Tumors, mit einem der Tumordicke entsprechenden Sicherheitsabstand. Von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wird empfohlen, Tumore entsprechend einer abgestuften Exzisionsstrategie mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm zu entfernen (siehe Tabelle 2). Es besteht auch die Möglichkeit, den malignen Tumor zunächst im Gesunden zu entfernen (Exzisionsbiopsie), und nach histopathologischer Untersuchung entsprechend nachzuexzidieren.

Tabelle 2: Abgestufte Exzisionsstrategie im klinischen Stadium I und II.

Tumordicke	Sicherheitsabstand
In situ	0,5 cm
≤ 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

Zusätzlich sollten präoperativ klinisch nachweisbare Staging-Untersuchungen durchgeführt werden, um eine bereits erfolgte Metastasierung ausschließen zu können. Im Tumorzentrum München folgt der Diagnose eine sonographische Untersuchung der regionären Lymphknoten und des Abdomens. Weiterhin wird eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Bestimmung der Routine-Laborparameter durchgeführt. Bei einer Tumordicke von > 3 mm erfolgt zusätzlich eine Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens und eine Nuclear-magnetic-resonance-Untersuchung (NMR) des Schädels. Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen (Stadium III a) werden nach Exzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand möglichst vollständig im Gesunden entfernt. Liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms regionäre Lymphknotenmetastasen vor (Stadium III b), werden der Primärtumor mit Sicherheitsabstand reseziert und zusätzlich die regionären Lymphknoten entfernt (radikale Lymphadenektomie). Sind bei Erstdiagnose des malignen Melanoms Fernmetastasen vorhanden, liegt das Stadium IV vor. In diesem Stadium ist ein Langzeitüberleben nur sehr selten möglich. Die chirurgische Tumorentfernung wird mit einem reduzierten Sicherheitsabstand durchgeführt, und es erfolgt eine Exzision der Metastasen, sofern dies möglich ist.

Nach Abschluss der Primärtherapie ist eine frühe Erkennung weiterer Lymphknotenmetastasen von großer prognostischer Bedeutung. Die Patienten sollten in der Selbstuntersuchung unterwiesen werden und regionäre Lymphknoten klinisch mittels Palpation und sonographisch sorgfältig untersucht werden.

Bei Verdacht auf ein Vorliegen multipler systemischer oder regionärer Metastasen werden zum Staging apparative Untersuchungen mittels Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Unklar vergrößerte Lymphknoten mit zum Beispiel unspezifischem Schallmuster in der Sonographie, können zunächst sonographisch beobachtet werden. Bleibt der Lymphknoten weiterhin auffällig, kann eine diagnostische Exzision des einzelnen Lymphknotens durchgeführt werden, der anschließend histologisch untersucht wird. Wird eine Melanometastase nachgewiesen, erfolgt im Anschluss eine vollständige Dissektion der gesamten Region [11, 55, 59, 64].

1.3.2. Sentinel-Lymphknoten-Ektomie

Eine weitere Möglichkeit des Stagings bei Melanompatienten im Stadium I und II findet sich in der Technik der Sentinel-Lymphknoten-Ektomie. Bei diesem minimal-invasiven Eingriff werden die Lymphabflusswege rund um die regionale Filterstation des Tumorgebietes anhand eines radioaktiven Markers (^{99m}Tc-Technetium) markiert. Anschließend wird mit einer Gamma-Kamera der regionale Lymphabstrom dargestellt. An der regional zugeordneten Lymphknotenstation kommt es zur Anreicherung des radioaktiven Materials, was dem Sentinel- oder Wächterlymphknoten entspricht. Diese Lokalisation wird auf der Haut markiert. Nach einer Lagekontrolle wird jener Lymphknoten, der radioaktive Impulse vom Charakter eines Sentinel-Lymphknotens abgibt, über eine kleine Inzision unter Führung der Messsonde entfernt. Im Anschluss daran wird der entfernte Lymphknoten histopathologisch und immunhistochemisch untersucht [6, 7, 65, 66].

1.3.3. Systemische Chemotherapie

Im Falle einer Fernmetastasierung kommt neben der operativen, bzw. bestrahlenden auch die medikamentöse Therapie zum Einsatz, da die Metastasen sich meist in mehreren Organen gleichzeitig ansiedeln und

chirurgisch nur schwer zugänglich sind. Insgesamt ist die Prognose im Stadium der Fernmetastasierung sehr eingeschränkt, so dass jede Maßnahme in der Regel eine palliative darstellt. Im allgemeinen gilt, dass Metastasen der Haut, der Weichteile, Lymphknoten und Lunge besser auf eine systemische Chemotherapie ansprechen als viszerale, Skelett- oder Hirnmetastasen. Die wirksamste Monosubstanz mit einer Remissionsrate von etwa 20% stellt Dacarbazin (DTIC) dar. Da dieses Medikament aber kaum liquorgängig ist, ist eine Wirkung auf Hirnmetastasen unwahrscheinlich. Hirnmetastasen lassen sich mit Temozolomid behandeln. Ein weiteres liquorgängiges Medikament ist das Fotemustin (Muphoran) [62]. Höhere Ansprechraten erreicht man mit Polychemotherapien, die jedoch mit einer höheren Toxizität und häufig mit längeren stationären Aufenthalten verknüpft sind. Die Indikation einer solchen Therapie ist sorgfältig abzuwägen, vor allem bei älteren Patienten und bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand. Bei Anwendung einer Polychemotherapie ist die Kenntnis von Protokollen wichtig, in denen allgemeine Nebenwirkungen, Risiken einer Chemotherapie und spezifische Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen aufgeführt sind. Allgemeine Nebenwirkungen sind zum Beispiel Myelosuppression, Alopezie, Übelkeit und Mukositis. Aufgrund der vielen Nebenwirkungen ist auf eine angemessene, früh einsetzende und ausreichende supportive Therapie zu achten [5, 25, 36, 63, 98, 99].

1.3.4. Chirurgische Exzision solitärer Lungenmetastasen

Eine Operationsindikation mit kurativem Behandlungserfolg ist dann gegeben, wenn alle Lungenmetastasen im Gesunden reseziert werden können (R0-Option). In diesem Fall müssen unter anderem folgende Voraussetzungen gegeben sein:

- Der Primärtumor ist vollständig exzidierbar oder bereits entfernt.
- Keine extrapulmonalen Metastasen.
- Die Resektion muss im Gesunden durchführbar sein (R0-Operation).
- Die Operation kann gewebeschonend durchgeführt werden.
- Das Operationsrisiko ist vertretbar.

Eine Operation kann aus palliativen Gründen erfolgen, wenn Tumorkomplikationen, wie zum Beispiel Blutungen aus dem Bronchialsystem oder poststenotische Abszedierungen, nur durch ein chirurgisches Vorgehen behandelt werden können. Da sich Lungenmetastasen häufig in der Lungenperipherie befinden, ist oft eine parenchymsparende Keilresektion des Tumors unter Mitnahme eines tumorfreien Lungengewebesaumes möglich. Multiple Lungenmetastasen können auf die gleiche Weise reseziert werden. Unter bestimmten Bedingungen ist auch eine wenig traumatisierende videothorakoskopische Operationstechnik möglich. Befinden sich Lungenmetastasen zentral im Lungenparenchym, ist meist eine konventionelle anterolaterale Thorakotomie indiziert. Sollen Metastasen in beiden Lungen operativ entfernt werden, kann eine ein- oder zweizeitige bilaterale Thorakotomie durchgeführt werden. Eine Resektion durch die mediane Sternotomie ist eine schonendere Methode, Metastasen einzeitig und beidseits zu entfernen [97].

1.4. Die Nachsorge

1.4.1 Bedeutung der Nachsorge

Im Falle einer Progression der Melanomerkrankung haben Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen bei frühzeitiger Diagnose und operativer Therapie eine bessere Prognose als im inoperablen Stadium. Bei einem Teil der Patienten (etwa 30%) kann auf diese Weise ein Langzeitüberleben erreicht werden.

1.4.2. Klinisches Konzept

Das klinische Konzept der Nachsorge umfasst neben der frühzeitigen Diagnose einer Progression der Melanomerkrankung auch die frühzeitige Diagnose eines Zweitmelanoms. Da das Risiko eines Melanompatienten, an einem weiteren malignen Melanom zu erkranken, gegenüber der

Allgemeinbevölkerung um das Fünf- bis Zehnfache erhöht ist, wird bei jeder Nachsorgeuntersuchung das gesamte Integument sorgfältig untersucht. Aufgrund des lebenslangen Risikos zur Entwicklung von Zweit- oder Mehrfachmelanomen sollten die Patienten immer wieder auf die Reduktion von Risikofaktoren (zum Beispiel Sonnenexposition) hingewiesen werden und die Nachsorge im Sinne einer jährlichen hautfachärztlichen Inspektion des gesamten Integuments fortführen. Neben der klinischen Untersuchung finden auch Laborkontrollen mit der Bestimmung der Routinelaborparameter (Blutbild, LDH, Leber- und Nierenwerte) statt. Zur Erfassung einer möglichen Tumorprogression sind anamnestische Fragen an die Patienten ebenfalls von großer Bedeutung. Ein weiterer Bereich der Nachsorge findet sich in der Durchführung und Überwachung adjuvanter Therapien. Da diese Therapien langfristig durchgeführt werden, bietet sich die enge Zusammenarbeit mit niedergelassenen Hautärzten an. Durch die Nachsorgeambulanzen kann die Kooperation gut koordiniert und überwacht werden [50].

1.4.3. Nachsorgeschema

Umfang und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchung richten sich nach dem Risiko des Auftretens einer Tumorprogression, welche vor allem von der Dicke des Tumors abhängt. Am häufigsten erfolgt eine Progression zwei bis drei Jahre nach Erstdiagnose. In diesem Zeitraum wird die Nachsorge engmaschiger gestaltet. Spätmetastasen sind aber auch nach über 10 bis 20 Jahren beim malignen Melanom nicht ungewöhnlich, so dass generell eine weitere Nachsorge empfohlen wird. Vor allem Patienten mit erhöhtem Risiko, wie zum Beispiel Patienten mit den Hauttypen I und II, ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Bildungsgrad sollten in spezielle Präventionsprogramme aufgenommen werden [50, 90].

Das für diese Arbeit relevante risikoadaptierte Nachsorgeprogramm des Tumorzentrums München entspricht im Wesentlichen auch den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft im Untersuchungszeitraum. Diese Empfehlungen zur Anwendung von bildgebenden Verfahren wie den Röntgenthoraxaufnahmen können den Nachsorgeschemata entnommen werden.

**Nachsorgeschema 1) bei Patienten mit einem Melanom in situ
(Lentigo maligna) [50].**

	1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr			4. Jahr			5. Jahr		ab 6. Jahr
															alle
Bei	3	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6	6	6	6	12
Dia- gnose	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Monate	Monate	Monate
Anamnese, Klinische Untersuchung	X		X	X		X	X		X			X		X	X
Labor	X														
Lymphknoten- Sonographie															
Sono-Abdomen Rö-Thorax															
NMR-Schädel															
CT-Thorax CT-Abdomen															

**Nachsorgeschema 2) bei Patienten mit einem malignen Melanom
(Tumordicke ≤ 1,0 mm) [50].**

	1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr			4. Jahr			5. Jahr		ab 6. Jahr
															alle
Bei	3	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6	6	6	6	12
Dia- gnose	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Monate	Monate	Monate
Anamnese, Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor	X			X			X								
Lymphknoten- Sonographie	X			X			X				X		X		
Sono-Abdomen Rö-Thorax	X			X			X								
NMR-Schädel															
CT-Thorax CT-Abdomen															

**Nachsorgeschema 3) bei Patienten mit einem malignen Melanom
(Tumordicke 1,01-3,0 mm) [50].**

	1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr			4. Jahr			5. Jahr			ab 6. Jahr	
	Bei Dia- gnose																
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6	6	6	12
	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate
Anamnese, Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor	X		X		X		X		X		X		X	X	X	X	
Lymphknoten- Sonographie	X		X		X		X		X				X		X		
Sono-Abdomen Rö-Thorax	X				X				X								
NMR-Schädel																	
CT-Thorax CT-Abdomen																	

**Nachsorgeschema 4) bei Patienten mit einem malignen Melanom
(Tumordicke >3,0 mm) [50].**

	1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr			4. Jahr			5. Jahr			ab 6. Jahr	
	Bei Dia- gnose																
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6	6	6	12
	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate
Anamnese, Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	
Lymphknoten- Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Sono-Abdomen Rö-Thorax	X				X				X				X				
NMR-Schädel	X																
CT-Thorax CT-Abdomen	X																

Nachsorgeschema 5) bei Patienten mit einem malignen Melanom mit Satelliten- oder Int-Transit-Metastasen (Stadium IIIa) oder regionären Lymphknotenmetastasen (Stadium IIIb) [50].

	1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr			4. Jahr			5. Jahr		ab 6. Jahr	
															alle	
Bei																
Dia-	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6	6	12
gnose	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Mon.	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate
Anamnese, Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Lymphknoten- Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sono-Abdomen Rö-Thorax	X		X		X		X		X				X		X	
NMR-Schädel	X															
CT-Thorax CT-Abdomen	X															

1.5. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit malignen Melanomen werden vor allem durchgeführt, um die Entwicklung von Zweitmelanomen und von Tumorrezidiven frühzeitig zu erkennen. Die Früherkennung von Rezidiven ist für die Patienten prognoserelevant. Mit einem strukturierten Vorgehen in der Nachsorge werden mehr als 80% der Rezidive primär in Nachsorgeuntersuchungen erkannt. Ein großer Teil der Rezidive wird laut C. Garbe und D. Schadendorf durch klinisch-körperliche Untersuchungen und Lymphknotenultraschall, beziehungsweise durch anamnestische Angaben der Patienten diagnostiziert [39, 43]. Trotzdem wurde aber in den Empfehlungen des Tumorzentrums München und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die während des Untersuchungszeitraums Gültigkeit hatten, empfohlen, bei Patienten mit malignen Melanomen Röntgenthoraxuntersuchungen, je nach Tumordicke, in halbjährlichen beziehungsweise in jährlichen Abständen durchzuführen. Es stellte sich daher die Frage, ob eine engmaschige bildgebende Kontrolle durch Röntgenthoraxuntersuchungen zu rechtfertigen war. Diese Frage stellte sich in erster Linie aus Sicht der Patienten, die, gegebenenfalls ohne Verbesserung der Gesamtüberlebensrate, immer wieder einer zusätzlichen Strahlenbelastung ausgesetzt wurden.

In dieser retrospektiven Arbeit soll nun die Häufigkeit dargestellt werden, mit der die Tumorprogression in Form von primären Lungenmetastasen bei Patienten mit malignen Melanomen durch die Röntgenthoraxaufnahme im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung in einem Untersuchungszeitraum von Januar 1991 bis Juli 2001 diagnostiziert wurde. Ausgehend von diesen Daten wird der Stellenwert der Röntgenthoraxuntersuchung für Patienten mit malignen Melanomen diskutiert.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Beschreibung der Patienten

An der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München wurden von Januar 1991 bis Juli 2001 insgesamt 4505 Patienten mit malignen Melanomen der Haut behandelt und in ein Nachsorgeprogramm aufgenommen. Davon waren 2225 Frauen und 2280 Männer. 107 Patienten haben im Laufe ihrer Erkrankung im Untersuchungszeitraum Lungenmetastasen entwickelt. Diese Patienten wurden retrospektiv in die Evaluation eingeschlossen. Die Nachsorge erfolgte zum größten Teil in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München, zum kleineren Teil bei niedergelassenen Fachärzten oder in anderen Fachkliniken mit Meldung an das Tumorzentrum München. 63 der Patienten mit Lungenmetastasen erschienen regelmäßig, 44 Patienten erschienen nicht regelmäßig nachvollziehbar zur Nachsorgeuntersuchung.

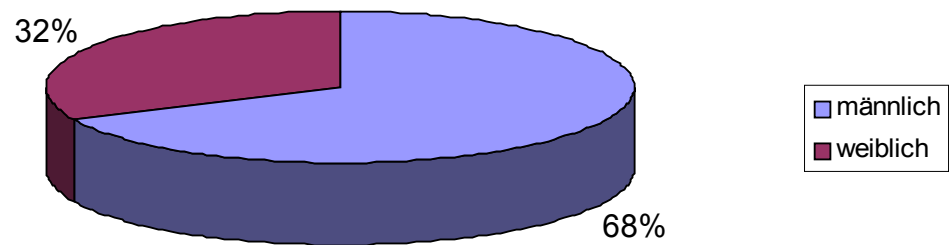
2.1.2. Kriterien für die Auswahl des Patientenkollektivs

Es wurden nur Patienten in die Evaluation aufgenommen, die an einem Einfachmelanom mit anschließender Lungenmetastasierung erkrankt waren. 8 Patienten entwickelten zuerst Lungenmetastasen, 18 Patienten entwickelten neben Lungenmetastasen zugleich Metastasen an anderer Lokalisation. Bei 7 Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren und primäre Lungenmetastasen entwickelten, ist der genaue Verlauf der Erkrankung nicht bekannt. Bei 74 Personen wurden Lungenmetastasen erst im Laufe der Tumorprogression diagnostiziert.

2.1.3. Geschlechtsverteilung

Abb. 1 zeigt die Geschlechtsverteilung im untersuchten Kollektiv. Von den in der Evaluation erfassten 107 Patienten waren 72 Männer und 35 Frauen. Das entspricht einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 68% zu 32 %, oder von 2,1:1.

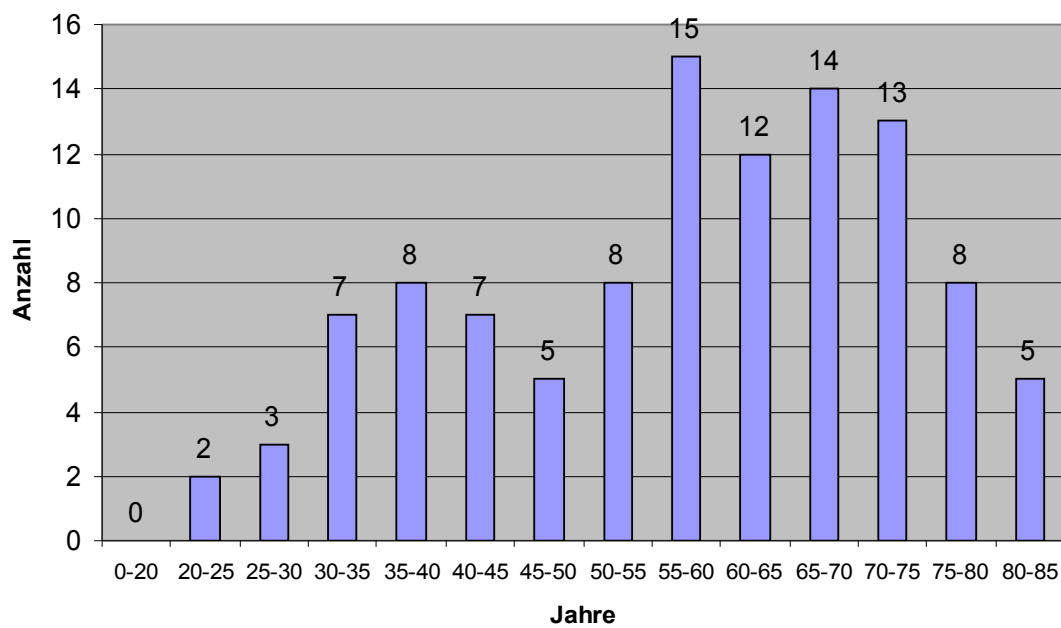
Abb. 1: Geschlecht



2.1.4. Altersverteilung

Abb. 2 zeigt die Altersverteilung im untersuchten Kollektiv zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors. Das mittlere Alter bei der Diagnose des malignen Melanoms beträgt im Gesamtkollektiv 57,52 Jahre. Der Medianwert beträgt 59,27 Jahre.

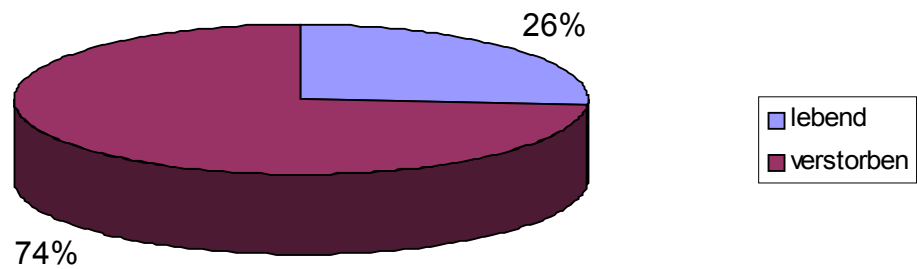
Abb. 2: Altersverteilung



2.1.5. Life-Status

Bis zum Ende der Evaluation im Juli 2001 waren 79 Patienten des untersuchten Kollektivs verstorben und 28 Patienten am Leben. Das entspricht einem Verhältnis von verstorbenen zu lebenden Patienten von 74% zu 26%, oder von 2,8:1 (Abb. 3).

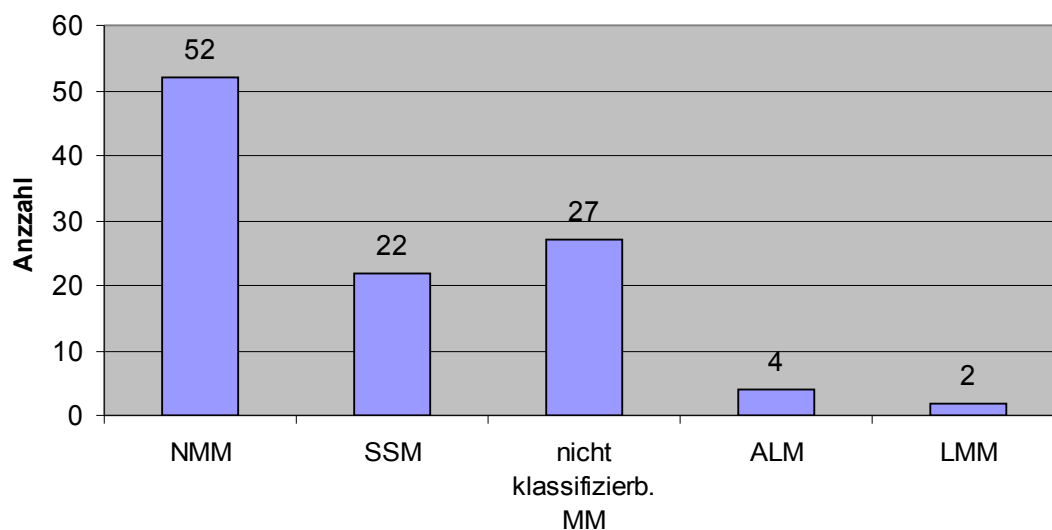
Abb. 3: Life-Status



2.1.6. Melanom-Typen

Abb. 4 zeigt, welche Melanom-Typen in dem Patientenkollektiv auftraten. 52 Patienten entwickelten noduläre maligne Melanome, was einem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv von 55,6% entspricht. Bei 22 Patienten traten superfiziell spreitende Melanome auf, was einen Anteil von 23,5% ergibt. 4,3% entwickelten akrolentiginöse maligne Melanome und 2,1% Lentigo-maligna-Melanome. Bei den restlichen 27 Patienten wurden nicht klassifizierbare Melanome diagnostiziert. Dies stellt einen Anteil von 28,9% dar.

Abb.4: Melanom-Typen



NMM = noduläres malignes Melanom, SSM = superfiziell spreitendes malignes Melanom, nicht klassifizierbare maligne Melanome = Schleimhautmelanome, Melanome mit unbekanntem Primärtumor

ALM = akrolentiginöses malignes Melanom, LMM = Lentigo-maligna-Melanom

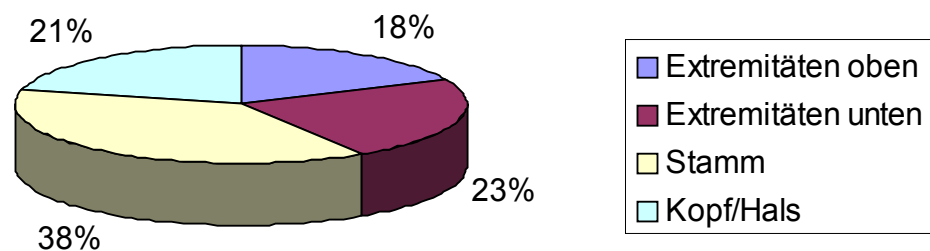
2.1.7. Melanomlokalisationen

Das Patientenkollektiv wurde nach den Lokalisationen der Primärtumore untersucht. Diese wurden in 4 Gruppen zusammengefasst:

- a) Lokalisation im Gesicht, am Kopf oder Hals
- b) Lokalisation am Stamm
- c) Lokalisation an den oberen Extremitäten
- d) Lokalisation an den unteren Extremitäten.

Die Melanome befanden sich in unserem Patientenkollektiv zu 18% an den oberen und zu 23% an den unteren Extremitäten. 38% der Primärtumore entwickelten sich am Stamm und 21% im Kopf- und Halsbereich (Abb. 5). Bei 7 Patienten konnte die Melanomlokalisation nicht identifiziert werden. Diese Patienten wurden nicht in die Häufigkeitsverteilung miteinbezogen.

Abb. 5: Melanomlokalisation



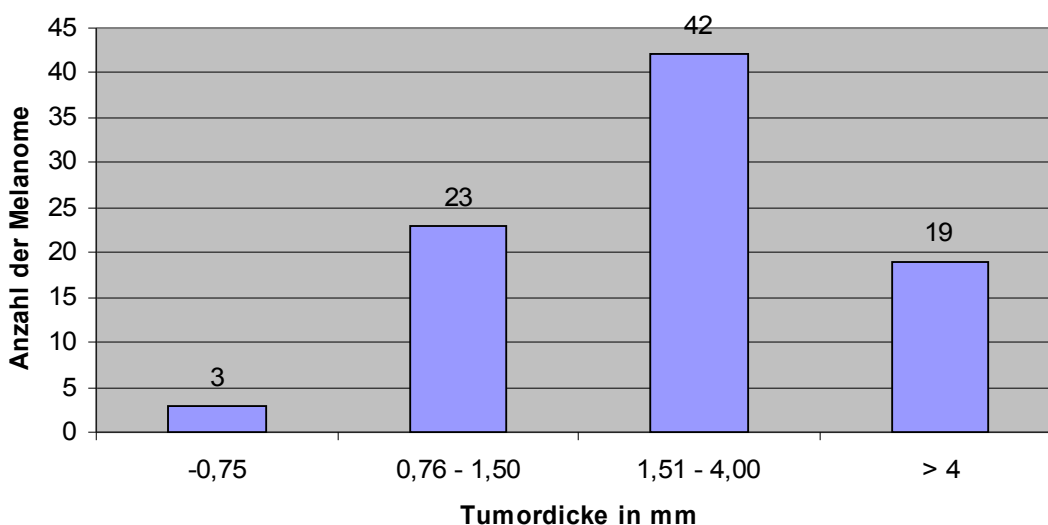
2.1.8. Tumordicke

Die Einteilung der Tumordicke erfolgt im Sinne der 4 Stadien:

I a	pT1 ($\leq 0,75$ mm)	II a	pT3 (1,51 – 4,00 mm)
I b	pT2 (0,76 – 1,50 mm)	II b	pT4 ($> 4,00$ mm)

Abb. 6 zeigt die Tumordicken der malignen Melanome des Patientenkollektivs. Die Tumordicke im Sinne des Stadiums II a (1,51 – 4,00 mm) wurde bei 42 Patienten diagnostiziert. Das entspricht einem Anteil am Gesamtkollektiv von 36,5%. Die Tumordicke im Sinne des Stadiums I b (0,76 – 1,50 mm) wurde bei 23 Patienten festgestellt, was einen prozentualen Anteil von 20% darstellt. Tumore mit einer Dicke von über 4 mm wurden bei 19 Patienten registriert. Mit einem Anteil von 16,5% trat diese Tumordicke häufiger auf als das Stadium I a, das nur bei 3 Patienten vorhanden war. Das entspricht einem Anteil an allen untersuchten Patienten von 2,6%. Bei 20 Patienten konnte die Tumordicke nicht festgestellt werden. Diese wurden nicht in die Häufigkeitsverteilung aufgenommen. Die mittlere Tumordicke der malignen Melanome der untersuchten Patienten beträgt 3,20 mm, der Medianwert 2,30 mm.

Abb. 6: Tumordicke des Primärtumors



2.2. Methoden

2.2.1. Datenerhebung

Die Patienten, die in die retrospektive Arbeit aufgenommen wurden, hatten sich von Januar 1991 bis Juli 2001 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München einer Behandlung, sowie nachfolgenden Nachsorgeuntersuchungen unterzogen. Die Daten wurden aus den laufenden Patientenakten, beziehungsweise aus den Archiven der Klinik gewonnen.

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Name, Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten
- Diagnosedatum des malignen Melanoms
- Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms
- Tumordicke und Lokalisation des Primärtumors
- Datum und Häufigkeit des Auftretens von Metastasen
- Melanom-Typen
- Organ der ersten Metastasierung
- Angaben über das Auftreten von Symptomen während der Beobachtungszeit der Patienten
- Art und Weise der Diagnose der Lungenmetastasen

Therapie und Verlauf der Erkrankung wurden erfasst, aber nicht im Einzelnen ausgewertet. Daten über die Häufigkeit der Weiterbehandlung in der Nachsorgesprechstunde und den aktuellen Status der Patienten wurden erfasst und bearbeitet.

2.2.2. Datenverarbeitung

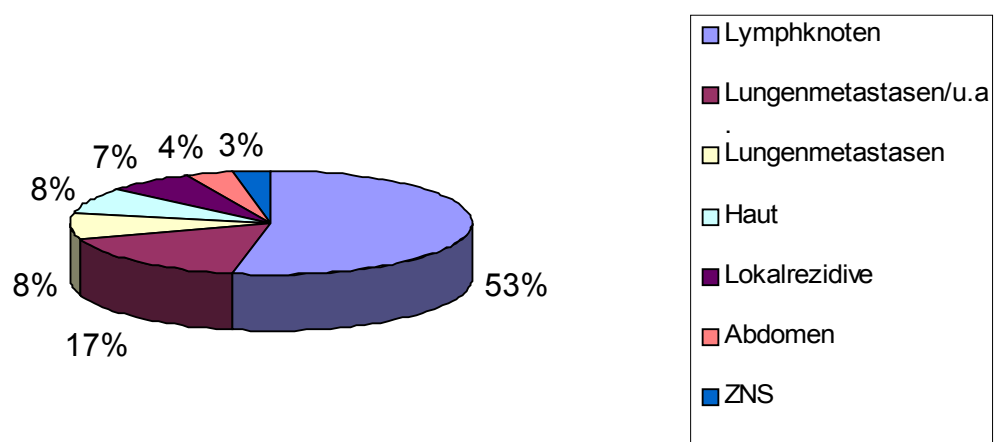
Die gewonnenen Daten wurden in eine MS-Excel-Tabelle eingetragen und anhand statistischer Funktionen des MS-Excel-Programmes ausgewertet. Das arithmetische Mittel (Mittelwert/Durchschnitt) wurde als Mittelwert von numerischen Datensätzen bemessen. Es berechnet sich als Summe aller Werte dividiert durch ihre Anzahl und entspricht der zentralen Tendenz des Datensatzes. Der Medianwert wurde aus dem arithmetischen Mittel berechnet und ist ein Maß für den Mittelpunkt eines numerischen Datensatzes. Statistische Tests wurden nicht durchgeführt, da immer mit der Gesamtheit der Daten gearbeitet wurde. Maximal- und Minimalwerte wurden dargestellt. Die erfassten Daten wurden in Kreis- und Balkendiagrammen veranschaulicht. Häufigkeiten wurden anhand von Häufigkeitsverteilungen berechnet.

3. Ergebnisse der untersuchten Merkmale

3.1. Organ der ersten Metastasierung

Im Folgenden wurden die Progressionsmuster für eine erste Metastasierung analysiert. Als Organ der ersten Metastasierung wurde das erstmalige Auftreten einer Metastase in einem bestimmten Organ gewertet. Abb. 6 zeigt die Verteilung der zuerst betroffenen Organe. Bei 56 Patienten metastasierte das maligne Melanom zuerst in die regionalen Lymphknoten, was einem Anteil am untersuchten Kollektiv von 53% entspricht. In Zusammenhang mit den 4505 Patienten des Gesamtkollektivs entspricht dies 1,24%. Bei weiteren 18 Patienten konnte neben einer Lungenmetastasierung eine Progression in einem anderen Organ festgestellt werden. Dies stellt einen Anteil von 17% des untersuchten Kollektivs dar, 0,39% des Gesamtkollektivs. Jeweils 8% der malignen Melanome metastasierten bei 107 Patienten zuerst in die Lunge und in die Haut. Das entspricht jeweils 0,19% von 4505 Patienten. 7% der primären Progressionen stellen im untersuchten Kollektiv Lokalrezidive dar, was im Gesamtkollektiv 0,17% entspricht. Weitere 4% der Metastasen manifestierten sich primär im Abdomen und 3% im ZNS. Das entspricht im Gesamtkollektiv jeweils 0,095% und 0,079%.

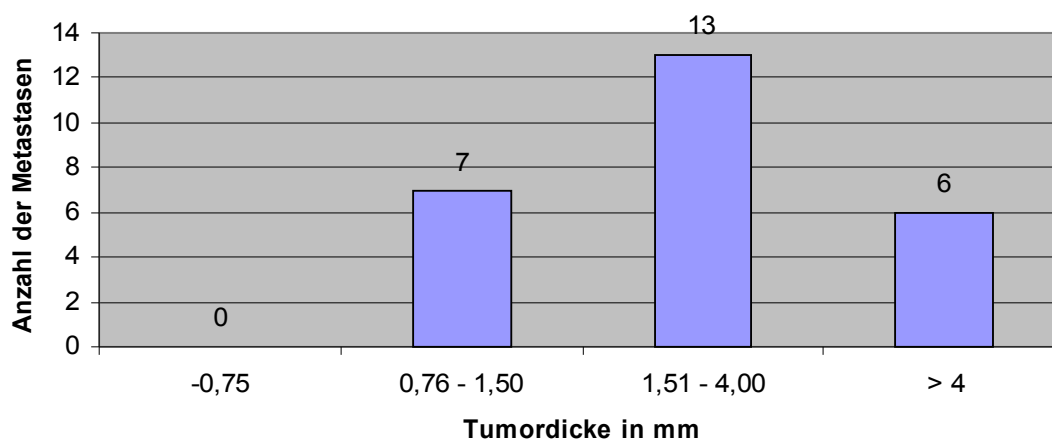
Abb. 7: Organ der ersten Metastasierung



3.2. Korrelation des Auftretens einer primären Lungenmetastasierung mit der Tumordicke bei Erstdiagnose

In dem vorhandenen Patientenkollektiv wurde der Zusammenhang des Auftretens einer primären Lungenmetastasierung mit der Tumordicke bei Erstdiagnose des malignen Melanoms untersucht. Abb. 8 zeigt, dass keiner der Patienten mit primären Lungenmetastasen Tumore mit einer Dicke von $\leq 0,75$ mm aufwies. Bei 7 Patienten mit Tumoren der Tumordicke der Klasse I b ($pT2 = 0,76 - 1,50$ mm) wurden primär Lungenmetastasen diagnostiziert. Das entspricht bei den Patienten mit primären Lungenmetastasen einem Anteil von 21%. 13 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der primären Lungenmetastasierung Tumore mit der Tumordicke II a ($pT3 = 1,51 - 4,00$ mm) auf. Im betroffenen Kollektiv entspricht dies einem Anteil von 39%. In der Gruppe II b ($pT4 \geq 4,00$ mm) wurden 6 Patienten differenziert. Im untersuchten Kollektiv entspricht dies einem Anteil von 18%. Bei 7 Patienten mit primären Lungenmetastasen wurden keine genauen Angaben zum Primärtumor gemacht. Diese Patienten wurden nicht in die Häufigkeitsverteilung aufgenommen. In dieser Untersuchung beträgt die Mindesttumordicke 1,00 mm, die maximale Tumordicke 13,00 mm. Die durchschnittliche Tumordicke beträgt 3,04 mm, der Medianwert liegt bei 2,30 mm.

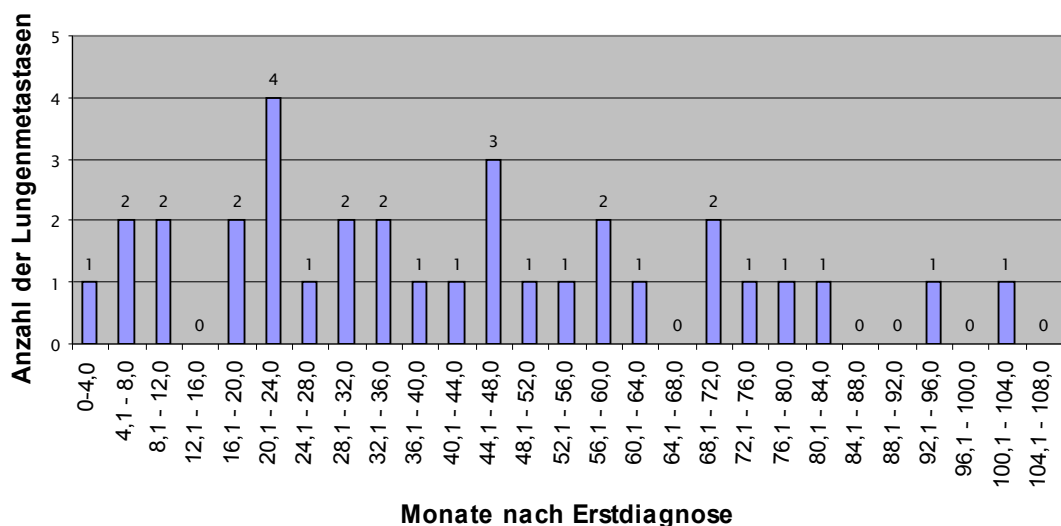
Abb. 8: Korrelation des Auftretens einer primären Lungenmetastasierung mit der Tumordicke bei Erstdiagnose



3.3. Auftreten von Lungenmetastasen im zeitlichen Verlauf

Es wurde ermittelt, in welchem Zeitraum nach der Erstdiagnose des malignen Melanoms sich in unserem Patientenkollektiv primär Lungenmetastasen entwickelt haben. 15% der Patienten haben in den ersten 12 Monaten primäre Lungenmetastasen entwickelt, 34% innerhalb von 24 Monaten. Bei jeweils 15% wurde im dritten und vierten Jahr eine Progression in der Lunge manifest. Weitere 12% entwickelten bis zum 60. Monat nach der Erstdiagnose des malignen Melanoms Lungenmetastasen, 9% bis zum 72. Monat. Im siebten Jahr nach Erstdiagnose waren 9% der Patienten betroffen. Zwischen 84,1 und 96,0 Monaten (7,1-8,0 Jahre) und 96,1 und 108,0 Monaten (8,1-9,0 Jahre) wurden jeweils 3% der Lungenmetastasen als primäre Manifestation diagnostiziert. Die Minimalzeit, in der primär Lungenmetastasen diagnostiziert wurden, liegt bei 2,04 Monaten (0,17 Jahre), das Maximum bei 102,0 Monaten (8,5 Jahre). Die mittlere Zeit beträgt 42 Monate. Der Medianwert liegt bei 35,04 Monaten.

Abb. 9: Auftreten von primären Lungenmetastasen im zeitlichen Verlauf

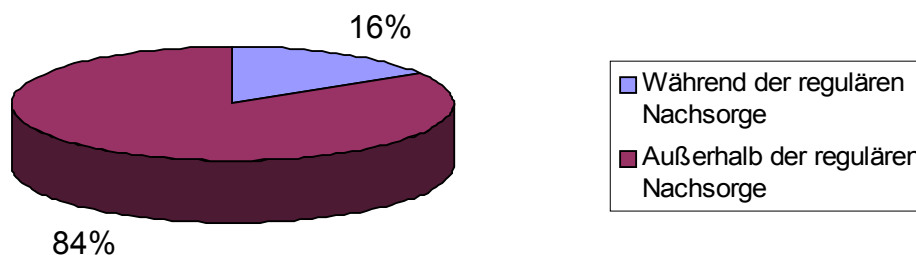


3.4. Erster Verdacht auf das Vorliegen von Lungenmetastasen

Ziel der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung ist es, möglichst früh eine Tumorprogression zu erkennen. Häufig wird aber eine Metastasierung der Lunge außerhalb der regulären Nachsorgetermine diagnostiziert, zum Beispiel bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung im Rahmen einer CT-Untersuchung, oder durch andere bildgebende Verfahren, die aufgrund einer Operation außerhalb der Tumortherapie angewendet wurden. Schließlich können auch anamnestische Hinweise oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes den Verdacht auf eine Tumorprogression verstärken.

Abb. 10 zeigt, dass bei 14 Patienten über die Nachsorgeuntersuchung Lungenmetastasen diagnostiziert wurden, was einem Anteil am Gesamtkollektiv von 16% entspricht. Bei 73 Patienten wurde die Tumorprogression außerhalb der regulären Nachsorge entdeckt, was einen prozentualen Anteil von 84% ergibt. Dies entspricht einem Verhältnis von außerhalb der regulären Nachsorge entdeckter zu der im Rahmen der Nachsorge entdeckten Progression von 5,2 : 1. Bei 20 Patienten konnte rückwirkend nicht erfasst werden, ob die Metastasen in oder außerhalb der Nachsorgeuntersuchung diagnostiziert wurden. Diese Patienten wurden nicht in die Häufigkeitsverteilung aufgenommen.

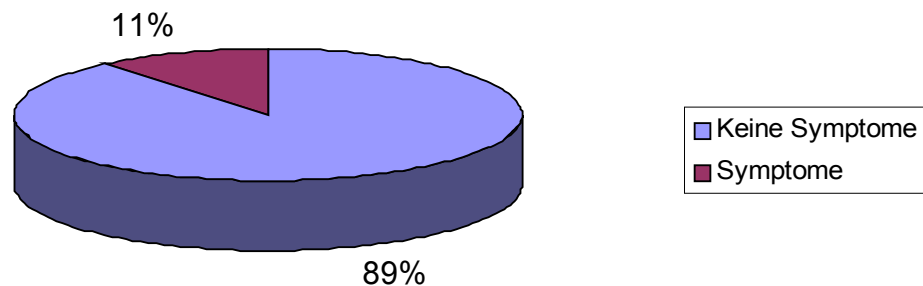
Abb 10: Erster Verdacht auf das Vorliegen von Lungenmetastasen



3.5. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von Lungenmetastasen

Abb. 11 zeigt, dass 11% der untersuchten Patienten (9 Patienten) während der Progression Symptome in Form von Atemschwierigkeiten, Abgeschlagenheit oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes entwickelt haben. 89% der Patienten (76 Patienten) wiesen keine Symptome auf. Dies entspricht einem Verhältnis von Patienten ohne Symptome zu Patienten mit Symptomen von 8,1 : 1. Bei 22 Patienten konnte rückwirkend nicht untersucht werden, ob zum Zeitpunkt der Diagnose von Lungenmetastasen Symptome vorhanden waren. Diese Patienten wurden nicht in die Häufigkeitsverteilung miteinbezogen.

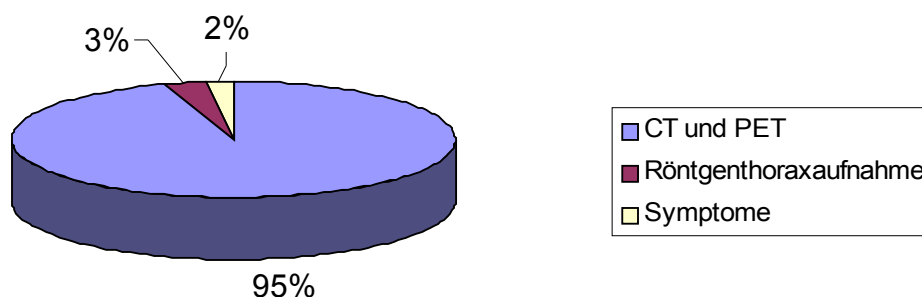
Abb. 11: Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von Lungenmetastasen



3.6. Diagnostische Methode, die einen ersten Hinweis auf das Vorliegen von Lungenmetastasen gibt

In der Routine-Nachsorgeuntersuchung von Patienten mit malignen Melanomen wurde in regelmäßigen Abständen (siehe Nachsorgeschemata) unter anderem eine Röntgenthoraxuntersuchung im Rahmen eines kleinen Stagings durchgeführt. Eine erweiterte Diagnostik wird bei dringendem Verdacht auf eine Tumorprogression oder bei Hochrisikopatienten vorgenommen. Als bildgebende Verfahren werden im großen Staging zum Beispiel eine Computertomographie (CT) oder eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) angewendet. Abb. 12 zeigt, dass bei 3% der untersuchten Patienten Lungenmetastasen durch eine Röntgenthoraxuntersuchung im Rahmen der Nachsorge diagnostiziert wurden. Bei 95% des Patientenkollektivs wurden zur Diagnose andere bildgebende Verfahren (siehe oben) angewandt. 2% der Patienten wiesen Symptome auf, die auf eine Progression in Form von Lungenmetastasen hinwiesen. Bei 22 Patienten konnte rückwirkend nicht festgestellt werden, durch welche Methode Lungenmetastasen diagnostiziert wurden. Diese Patienten wurden nicht in die Häufigkeitsverteilung miteinbezogen.

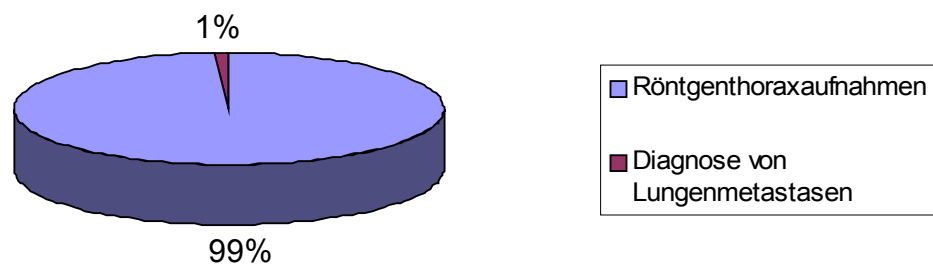
Abb 12: Diagnose von Lungenmetastasen



3.7. Diagnose von primären Lungenmetastasen im Rahmen der Nachsorge durch Röntgenthoraxuntersuchungen

Es wurde untersucht, wie viele Röntgenthoraxuntersuchungen bei 107 Patienten im Untersuchungszeitraum vom Januar 1991 bis Juli 2001 im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung vorgenommen wurden, und wie oft dabei primäre Lungenmetastasen diagnostiziert wurden. 44 Patienten erschienen nicht regelmäßig zur Nachsorgeuntersuchung. Abb. 13 zeigt, dass bei den insgesamt 311 registrierten Röntgenthoraxuntersuchungen dreimal primäre Lungenmetastasen diagnostiziert wurden. Das entspricht einem Verhältnis von 99% zu 1%.

Abb. 13: Diagnose von Lungenmetastasen im Rahmen der Nachsorge durch Röntgenthoraxuntersuchung



4. Diskussion der untersuchten Merkmale

4.1. Organ der ersten Metastasierung

Um eine effiziente Strukturierung der Nachsorge erreichen zu können, ist die Lokalisation der klinischen Erstmanifestation im Falle einer Progression von großer Bedeutung. Volkenandt et al. [104] beschrieben die Erstmanifestation des Progresses bei Patienten mit primär lokal begrenzter Melanomerkrankung. Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von 1977 – 1997. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Metastasen bei Erstdiagnose.

Tabelle 3: Erstmanifestation des Progresses bei Patienten mit primär lokal begrenzter Melanomerkrankung

	Anzahl	%
Lokalrezidiv	214	15,3
In-Transit-Metastasen	51	3,6
Regionale Lymphknoten	595	42,5
Hautmetastasen	100	7,1
Lebermetastasen	41	2,9
Lungenmetastasen	100	7,1
Skelettmetastasen	14	0,9
ZNS-Metastasen	65	4,6
Unspezifische und Multiple Angaben	221	15,8
Gesamt	1401	100

Garbe und Schadendorf [43] berichteten über 2000 Patienten aus einer Studie von 1996 bis 1998. 70% der malignen Melanome metastasierten zuerst lokoregionär in Form von In-Transit-Metastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen. In 30% der Fälle traten primär Fernmetastasen auf. Fusi et al. [32] untersuchten die Ergebnisse von 250 Patienten in der Zeit von 1960 bis 1981. Hier manifestierten sich 52% der primären Metastasen in den regionalen Lymphknoten, 17% als Lokalrezidive. Zu 8% wurden In-Transit-Metastasen diagnostiziert und 23% Fernmetastasen, die

nicht im Einzelnen aufgeführt wurden. Balch et al. [9] berichteten von 4568 Patienten, von denen bei 1085 primäre Progressionen entdeckt wurden. Davon entstanden zu 48,8% regionale Lymphknotenmetastasen, 21,8% Lokalrezidive und 29,4% Fernmetastasen.

Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Werten findet man in unserem Patientenkollektiv 7% Lokalrezidive. Damit liegt der Wert unter den in der Literatur genannten. Primäre Metastasen in den regionalen Lymphknoten waren zu 53% vorhanden. 8% der Patienten entwickelten Hautmetastasen. Metastasen in der Lunge konnten bei 8% der Patienten festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Werte in etwa äquivalent. In der Literatur wurden abdominelle Metastasen nicht im Einzelnen erfasst, weshalb sich hier ein direkter Vergleich schwer herstellen lässt. Insgesamt traten bei 4% unserer Patienten abdominelle Metastasen in Erscheinung. Skelettmetastasen wurden bei den Patienten im Rahmen der primären Progression nicht entdeckt. Bei Volkenandt et al. [104] erschien diese Art der Progression mit 0,9% ebenso verschwindend gering. 3% der Patienten entwickelten primär Metastasen im ZNS. Bei Volkenandt et al. [104] wiesen 4,6% der Patienten diesen Befund auf.

4.2. Korrelation des Auftretens einer primären Lungenmetastasierung mit der Tumordicke bei Erstdiagnose

In der Literatur gibt es keine Angaben zur Korrelation der Tumordicke mit dem Auftreten einer primären Lungenmetastasierung. Es wird vor allem der Zusammenhang der Gesamtüberlebensrate mit der Tumordicke bei Erstdiagnose des malignen Melanoms beschrieben. In enger Relation zur Gesamtüberlebensrate steht dabei das Metastasierungsmuster im Sinne einer Metastasierung in die regionalen Lymphknoten oder als Fernmetastasierung [9]. So berichteten Volkenandt et al. [104], dass Patienten mit Melanomen, deren Tumordicke $\leq 0,75$ mm war, statistisch eine im Vergleich zur Normalbevölkerung sogar verbesserte Lebenserwartung hatten. Tumore in dieser Kategorie metastasierten nur sehr selten. Dies

bestätigte, dass bei dickeren Melanomen bereits lange vor der Exzision des Tumors eine systemische Metastasierung erfolgt sein kann. Auch Schmid-Wendtner et al. [89] berichteten, dass Patienten mit malignen Melanomen mit einer Tumordicke $\leq 0,75$ mm eine für gewöhnlich ausgezeichnete Überlebensrate aufwiesen, aber auch, dass dünne Melanome durchaus metastasieren können. Hofmann et al. [54] berichteten von einer generellen primären Metastasierung in Zusammenhang mit der Tumordicke. Im Folgenden beschrieben sie folgende Rezidivraten:

I a, pT1 ($\leq 0,75$ mm): 8%	II a, pT3 (1,51 – 4,00 mm): 53%
I b, pT2 (0,76 – 1,50 mm): 22%	II b, pT4 ($> 4,00$ mm): 22%

Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit den genannten Studien gestaltet sich aufgrund der Vielfältigkeit der Angaben schwierig. Bei unseren Patienten entwickelte kein Tumor mit einer Dicke von $\leq 0,75$ mm eine Fernmetastasierung im Sinne einer primären Lungenmetastasierung, was die in der Literatur beschriebene ausgezeichnete Überlebenswahrscheinlichkeit unterstreicht. In der Tumorklasse I b (pT2 0,76 – 1,50 mm) wurden bei 7,5% der Fälle primäre Lungenmetastasen entdeckt. In der Tumorklasse II a (pT3 1,51 – 4,00 mm) waren 13,9% unserer Patienten betroffen. In Anlehnung an Hofmann et al. [54] traten auch bei unseren Patienten bei einer Tumordicke der Tumorklasse II a (pT3 1,51 – 4,00 mm) am häufigsten Metastasen auf. Nach vorliegender Literatur kann davon ausgegangen werden, dass bei malignen Melanomen mit der Tumorklasse II a mit höherer Wahrscheinlichkeit Lungenmetastasen auftreten können. Bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke ≥ 4 mm entwickelten 6,4% primäre Lungenmetastasen.

4.3. Auftreten von Lungenmetastasen im zeitlichen Verlauf

Ergebnistabelle 4 fasst die aus der Literatur gewonnenen Werte zum zeitlichen Verlauf der Tumorprogression nach Erstdiagnose zusammen. In der Literatur wurde der zeitliche Verlauf einer generellen Progression nach Erstdiagnose beschrieben.

Tabelle 4: Ergebnisse

Autor	Tu-Dicke[mm] Stadium	Progression nach Monaten (Jahren)	Anzahl der Patienten [%]
Volkenandt et al.[104]	< 1,5	26,0 (2,16)	50
		87,8 (7,31)	90
	> 4,0	10,5 (0,87)	50
		39,1 (3,25)	90
Hoffmann et al.[54]	≤ 0,75	≤ 60 (5,0)	4,1
	I / II	> 36 (3,0)	77,3
		60 (5,0)	90,7
	III	7,8 (0,65)	64,5
Fusi et al.[32]	ohne Angaben	24 (2,0)	67
		36 (3,0)	81
Poo-Hwu et al.[80]	ohne Angaben	12 (1,0)	47
		24 (2,0)	32
Vorliegende Untersuchung	ohne Angaben	24 (2,0)	34
		36 (3,0)	15
		48 (4,0)	15
		60 (5,0)	12
		72 (6,0)	9
		84 (7,0)	9
		96 (8,0)	3
		108 (9,0)	3

Volkenandt et al. [104] untersuchten den Zusammenhang der Tumordicke bei Erstdiagnose mit dem Auftreten von Metastasen im zeitlichen Verlauf. Die Hälfte der Patienten mit einer Tumordicke von < 1,50 mm entwickelten innerhalb von 26 Monaten eine Progression, 90% der Patienten innerhalb von 87,8 Monaten. Bei Patienten mit einer Tumordicke von > 4,0 mm erfolgte

bei der Hälfte der Patienten eine Metastasierung innerhalb von 10,5 Monaten, bei 90% der Patienten innerhalb von 39,1 Monaten. Hofmann et al. [54] bestätigten, dass 90,7% der Patienten mit malignen Melanomen des Stadiums I / II in den ersten 5 Jahren Rezidive entwickelten. 77,3% der Metastasen wurden am Ende des dritten Jahres nach Erstdiagnose beobachtet. Von den Melanomen mit geringer Tumordicke ($pT \leq 0,75$ mm) metastasierten 4,1%, was 8 von 197 Patienten entsprach. Davon waren 2 Patienten nach dem fünften Jahr seit Erstdiagnose betroffen. Patienten mit Melanomen des Stadiums III entwickelten zu 64,5% innerhalb von 7,8 Monaten Rezidive. Fusi et al. [32] berichteten, dass 67% von 250 Patienten, unabhängig von der Tumordicke, innerhalb von 24 Monaten eine primäre Progression entwickelten und 81% nach 36 Monaten der Erstdiagnose des Primärtumors. Poo-Hwu et al. [80] berichteten von 373 Patienten mit malignen Melanomen, von denen 47% im ersten Jahr unabhängig von der Tumordicke und 32% im zweiten Jahr nach Diagnosestellung Rezidive entwickelten.

Dieser Wert ist mit dem Auftreten einer Progression bei unseren Patienten vergleichbar. Er betrug nach zwei Jahren 34%. Nach 12 Monaten entwickelten 15% der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten primäre Lungenmetastasen. Im dritten und im vierten Jahr wurde erneut eine Progression von jeweils 15% in der Lunge manifest. Weitere 12% entwickelten bis zum 60. Monat (5. Jahr) nach der Erstdiagnose Lungenmetastasen, 9% bis zum 72. Monat (6. Jahr). Im 7. Jahr nach Erstdiagnose waren weitere 9% der Patienten betroffen. Zwischen 84,1 und 96,0 Monaten (7,0-8,0 Jahre) und 96,1 und 108,0 Monaten (8,0-9,0 Jahre) wurden jeweils weitere 3% der Lungenmetastasen als primäre Manifestation diagnostiziert. Insgesamt liegen wir mit unseren Werten unter den in der Literatur beschriebenen Rezidivraten, was vor allem daran liegt, dass ausschließlich die primäre Progression in der Lunge untersucht wurde.

4.4. Erster Verdacht auf das Vorliegen von Lungenmetastasen

In der Literatur wird über generelle Progressionen des Tumorgeschehens berichtet. Garbe et al. [39, 43] berichteten über Publikationen, bei denen mehr als 50% der Progressionen durch die Patienten selbst, also außerhalb der regulären Nachsorgeuntersuchung entdeckt wurden. Eine Studie, die im Zeitraum von August 1996 bis August 1998 an der Universitätshautklinik in Tübingen durchgeführt wurde, zeigt, dass etwa 84% der Tumorrezidive in Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert werden konnten. In 17% der Fälle gab der Patient selbst den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Progression. Bei Baughan et al. [16] und Kersey et al. [60] wurden jeweils 41 und 44% der primären Progressionen in der regulären Nachsorge entdeckt. Bassederes et al. [14] berichteten, dass von 528 Patienten mit malignen Melanomen 115 Patienten Rezidive entwickelten. 33% wurden durch den Patienten selbst entdeckt, 16% wurden bei einem niedergelassenen Arzt und 39% in der Nachsorge diagnostiziert. Hofmann et al. [54] bestätigten, dass annähernd 24% von 127 primären und 18% von 73 sekundären Progressionen außerhalb der regulären Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert wurden. 52% aller Rezidive wurden innerhalb der Nachsorgetermine entdeckt. Dicker et al. [29] registrierten nur 26% der primären Progressionen, die in der regulären Nachsorgeuntersuchung entdeckt wurden.

Unsere Werte liegen mit 16% innerhalb der Nachsorge diagnostizierten Rezidive etwas unter diesem Bereich. Bei 84% unserer Patienten ergab sich der Verdacht auf eine Lungenmetastasierung außerhalb der regulären Nachsorge. Dieser Wert ist erheblich höher als die in der Literatur berichteten Werte. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass wir ausschließlich die Progression in der Lunge untersucht haben.

4.5. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von Lungenmetastasen

Laut Balch et al. [8] verlaufen Lungenmetastasen beim malignen Melanom zuerst asymptomatisch. Dann kommt es zu chronischem Husten, Hämoptyse, Kurzatmigkeit oder Thoraxschmerzen. In der Literatur sind vorwiegend Daten über Symptome genereller Progression angegeben, was den direkten Vergleich mit unseren Daten erschwert. Nach Hofmann et al. [54] entwickelten 84% der Patienten Symptome, 16% erlitten einen asymptomatischen Rückfall. Poo-Hwu et al. [80] berichteten, dass von 78 Patienten mit Rezidiven 34 (44%) Symptome entwickelt haben. Mooney et al. [78] untersuchten 1004 Patienten, von denen 17% Allgemein-symptome zum Zeitpunkt der Progression aufwiesen.

11% unserer Patienten entwickelten Symptome während der Progression. Diese Werte liegen deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Angaben, da sich die Symptome unserer Patienten auf Rezidive in der Lunge beschränken.

4.6. Diagnostische Methoden, die einen ersten Hinweis auf das Vorliegen von Lungenmetastasen geben

In der Literatur wurde über verschiedene Staging- und Diagnose-Verfahren berichtet, anhand dessen Lungenmetastasen diagnostiziert wurden, bzw. die einen ersten Hinweis auf eine generelle Progression im Sinne von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasierung gaben. Bassederes et al. [14] dokumentierten den Krankheitsverlauf von 528 Patienten, von denen 115 Patienten Tumorrezidive entwickelten und 30 davon Fernmetastasen. In 33% der Fälle wurden die Patienten selbst auf eine Progression aufmerksam. Aufgrund von Röntgenthoraxuntersuchungen und Abdomensonographien wurden jeweils sechs Fernmetastasierungen entdeckt (10%). Volkenandt et al. [104] berichteten, dass bei mindestens 2/3 der Patienten (66,7%) die Erstmanifestation einer Progression durch eine klinische Inspektion und eine Untersuchung der regionären Lymphknoten diagnostiziert werden konnte.

Garbe et al. [42, 43] bekräftigten, dass Anamnese und klinische Untersuchungen die wichtigsten und effektivsten Methoden zur Entdeckung einer Progression sind. Sie berichteten von Studien, in denen Röntgenthorax- und Ultraschalluntersuchungen des Abdomens durchgeführt wurden. Insgesamt wurden dadurch 5 - 6% aller Progressionen diagnostiziert. Weiss et al. [108] analysierten die Daten von 261 Patienten mit malignen Melanomen mit Tumordicke > 1,7 mm und zum Teil mit regionären Lymphknotenmetastasierungen. Davon entwickelten 145 Patienten Tumorrezidive. 68% wurden aufgrund anamnestischer Angaben diagnostiziert, 26% aufgrund einer körperlichen Untersuchung und 6% durch Röntgenthoraxuntersuchungen. In einer weiteren Studie belegten Ardizzoni et al. [4], dass bei 49 Patienten mit Rezidiven 47 Rezidive aufgrund der Anamnese oder körperlichen Untersuchung gefunden wurden und nur zwei (5%) durch Röntgenthoraxuntersuchung. Untersuchungen mit Abdomensonographien ergaben ähnlich niedrige Werte. In einer weiteren Studie von Terhune et al. [96] wurden die Röntgenthoraxuntersuchungen von 876 asymptomatischen Patienten mit primär kutanen Melanomen in den Stadien I und II ausgewertet. Richtig positive Metastasierungen fanden sich bei einem Patienten (0,1%). Bei 393 Patienten mit primären Melanomen in den Stadien I und II wurden nur in neun Fällen Metastasierungen erkannt, bei acht Patienten durch körperliche Untersuchung und nur bei einem Patienten durch bildgebende Verfahren. Hofmann et al. [54] berichteten über eine Studie, in der 661 Melanompatienten beobachtet wurden. Bei diesen Patienten wurden Lungenmetastasen zu 5 - 7% durch Röntgenthoraxuntersuchungen entdeckt. 74% der Progressionen wurden durch klinische Untersuchung nachgewiesen und 16% durch Lymphknotensonographie. Mooney et al. [77] stellten in Untersuchungen fest, dass 72% der Progressionen durch klinische Untersuchung bemerkt wurden, 17% durch Allgemeinsymptome und 11% durch Röntgenthoraxuntersuchungen. Bei Patienten mit lokoregionärer Metastasierung berichteten Kuvshinoff et al. [69] in einer Auswertung von 788 Computertomographieuntersuchungen über 4,2% richtig-positive Befunde und 8,4% falsch-positive Befunde. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein weiteres Verfahren zur Diagnose von Metastasen. Die Sensitivität wurde laut Rinne et al. [81]

zunächst mit 91 – 93% angegeben, die Spezifität lag unter 80%. Da Patienten zur PET-Untersuchung nur nach Voruntersuchung mit bildgebenden Verfahren überwiesen wurden, würde die Sensitivität bei Einsatz von PET-Untersuchungen als primäres Untersuchungsverfahren deutlich sinken. Die diagnostische Treffsicherheit von Positronen-Emissions-Tomographien im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen lag in einer Evaluation von Rinne et al. zwischen 55 und 77% [81].

Im Vergleich dazu wurden bei unseren Patienten in 3% der Fälle Lungenmetastasen durch eine Röntgenthoraxuntersuchung diagnostiziert. Dieser Wert ist, ähnlich den anderen Studien, gering. Bei 95% wiesen andere bildgebende Verfahren wie zum Beispiel Computertomographien oder Positronen-Emissions-Tomographien auf eine Progression hin. Bei 2% der Patienten ließen Symptome auf eine Metastasierung in der Lunge schließen.

4.7. Diagnose von primären Lungenmetastasen im Rahmen der Nachsorge durch Röntgenthoraxuntersuchungen

Garbe et al. [43] berichteten von einer Studie, in der 2008 Patienten mit malignen Melanomen im Zeitraum von 1996 – 1998 in Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert wurden. Insgesamt wurden 3800 klinische Untersuchungen und 12 398 bildgebende Verfahren vorgenommen. 50% der Progressionen wurden durch klinische Untersuchungen entdeckt, 21% durch Sonographie der Lymphknoten. Durch Röntgenthoraxuntersuchungen konnten nur selten Metastasen entdeckt werden. Kersey et al. [60] berichteten von 393 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1978 bis März 1982 in Nachsorgeterminen beobachtet wurden. 345 Röntgenthoraxaufnahmen wurden durchgeführt. Davon waren 8 Aufnahmen falsch-positiv. Keiner der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung Lungenmetastasen. Ardizzoni et al. [4] berichteten von 116 Patienten, bei denen in 116 Röntgenthoraxaufnahmen keine Lungenmetastasen gefunden wurden.

Im Vergleich dazu wurde bei unseren Patienten im Zeitraum von Januar 1991 bis Juli 2001 insgesamt 311 Röntgenthoraxuntersuchungen durchgeführt. Die vergleichsweise niedrige Gesamtzahl der Röntgenthoraxuntersuchungen ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass 44 Patienten nicht regelmäßig zur Nachsorgeuntersuchung erschienen. Bei diesen Röntgenthoraxuntersuchungen wurden drei mal (1%) primäre Lungenmetastasen entdeckt. Dieser Wert ist, ebenso wie die Werte in der vorliegenden Literatur, äußerst niedrig.

5. Zusammenfassung und Wertung

Wir untersuchten retrospektiv den Krankheitsverlauf von insgesamt 107 Melanom-Patienten, die im Verlauf Lungenmetastasen entwickelten. An der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München wurden sie im Rahmen der regulären Tumornachsorge untersucht. Um eine effektive Strukturierung der Nachsorge erreichen zu können, ist die Lokalisation der klinischen Erstmanifestation im Falle einer Progression von großer Bedeutung. Deshalb analysierten wir die Progressionsmuster der ersten Metastasierung in unserem Patientenkollektiv. Das maligne Melanom metastasierte bei 53% der Patienten zuerst in die regionalen Lymphknoten. Bei 17% manifestierte sich der Tumor neben der Lunge in einem anderen Organ. 8% der Progressionen wurden ausschließlich in der Lunge manifest, ebenso 8% in der Haut. 7% der Progressionen stellten Lokalrezidive dar. Weitere 4% der Metastasen entwickelten sich im Abdomen und 3% im ZNS. Von Interesse war auch der Zusammenhang der Tumordicke mit der Absiedlung von primären Lungenmetastasen. Keiner der Tumoren unserer Patienten wies eine Tumordicke von $\leq 0,75$ mm auf. Bei 21% der Patienten mit primären Lungenmetastasen entsprach die Tumordicke dem Stadium I b (0,76-1,5 mm). Bei 39% traten Tumore mit der Tumordicke der Gruppe II b (1,51-4 mm) auf, bei 18% Tumordicken von über 4 mm. Die Mindesttumordicke betrug 1,0 mm, das Maximum 13,0 mm. Die mittlere Tumordicke ergab 3,04 mm. Es wurde weiterhin ermittelt, in welchem Zeitraum nach Erstdiagnose des malignen Melanoms sich in unserem Patientenkollektiv primär Lungenmetastasen entwickelt haben. Die Minimalzeit lag bei 2,04 Monaten, das Maximum bei 8,5 Jahren. Die mittlere Zeit betrug 3,5 Jahre. Es wurde deutlich, dass sich die meisten Lungenmetastasen in den ersten vier Jahren entwickelten (64%). Nur 16% der Rezidive in der Lunge wurden bei unseren Patienten in der regulären Nachsorge diagnostiziert. 84% wurden außerhalb der Nachsorgetermine entdeckt. 11% der untersuchten Patienten entwickelten im Krankheitsverlauf Symptome in Form von Atemschwierigkeiten, Abgeschlagenheit oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes. 89% wiesen keine Symptome

auf. Bei 2% der Patienten wiesen die Symptome auf eine Progression in der Lunge hin. 3% der Lungenmetastasen wurden durch eine Röntgenthoraxuntersuchung im Rahmen der Nachsorge diagnostiziert. Bei 95% der Patienten wurden im Rahmen einer erweiterten Diagnostik durch andere bildgebende Verfahren wie Computertomographien oder Positronen-Emissions-Tomographien Rezidive in der Lunge entdeckt. Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum von Januar 1991 bis Juli 2001 bei unseren Patienten 311 Röntgenthoraxuntersuchungen vorgenommen. Dabei wurden bei drei Patienten primäre Lungenmetastasen diagnostiziert. Diese Ergebnisse bestätigen die Ansicht mehrerer Autoren [39, 43, 54], dass im Vergleich zu bisherigen Empfehlungen der Umfang der technischen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren erheblich reduziert werden kann, ohne das Risiko für die Patienten deutlich zu erhöhen. Vor allem in den frühen Stadien des malignen Melanoms und bei Melanomen mit weniger als 1 mm Tumordicke kann auf Röntgenthoraxuntersuchungen in der Nachsorgeuntersuchung verzichtet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko sollten die Nachsorgeuntersuchungen intensiv bleiben. Zudem sollte die Selbstverantwortung des Patienten durch Anleitung zur Selbstuntersuchung und intensive Aufklärung über die Zielsetzung der Nachsorge gestärkt werden. Patienten mit erhöhtem Risiko, wie zum Beispiel mit den Hauttypen I und II, ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Bildungsgrad sollen in spezielle Präventionsprogramme aufgenommen werden. Öffentliche Aufklärungsprogramme sollen die Patienten über frühe Zeichen und Symptome maligner Melanome informieren. Aufklärungsmaßnahmen, in denen auf die Wichtigkeit der regelmäßigen Inspektion der Haut zur Früherkennung auffälliger Pigmentmale hingewiesen wird, sollten durchgeführt werden [90]. Zwischenzeitlich wurde in den neuen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) ein revidiertes, risikoadaptiertes Nachsorgeprogramm mit deutlich reduzierten technischen Untersuchungen empfohlen [44]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gingen in die Empfehlungen der neuen Leitlinien ein:

Tabelle 5:

Empfehlungen für die Nachsorge kutaner Melanome (Intervalle in Monaten)

Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung 1.- 5. Jahr	Körperliche Untersuchung 6.-10. Jahr	Lymphknoten-sonographie 1.- 5. Jahr	Blutuntersuchung* ² 1.- 5. Jahr	Bildgebende Untersuchung* ³ 1.- 5. Jahr
I, = < 1 mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I + II, > 1 mm	3	6 - 12	6	3 - 6	Keine* ⁴
III* ¹	3	6	3 - 6	3 - 6	6
IV	Individuell				
<p>*¹ Das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung. Das neue AJCC-Stadium II C (>4 mm Tumordicke + Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.</p> <p>*² Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet</p> <p>*³ Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET</p> <p>*⁴ Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6–12 monatlichen Abständen empfohlen.</p>					

Zusammenfassend konnten die vorliegenden Untersuchungen zu einer revidierten und kritischen Beurteilung der Wertigkeit von Röntgenthoraxuntersuchungen in der routinemäßigen Nachsorge von Patienten mit malignen Melanomen beitragen. Diese Ergebnisse haben Eingang gefunden in die revidierten Empfehlungen der Fachgesellschaft zur risikoadaptierten Nachsorge von Patienten mit malignen Melanomen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abarca JF, Casiccia CC (2002) Skin cancer and ultraviolet-B radiation under Antarctic ozone hole: Southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18: 294-302
2. Altmeyer P, Dirschka TH, Hartwig R (1998) *Klinikleitfaden Dermatologie*. Fischer, Ulm, 333
3. Antony FC, Sanz A, Shaik H, Calonje E (2003) „Animal type“ melanoma – a clinicalpathological study of 14 cases. *Br J Dermatol* 149: 13
4. Ardizzoni A, Grimaldi A, Repetto L, Bruzzone M, Sertoli MR, Rosso R (1987) Stage I-II Melanoma: The value of metastatic work-up. *Oncology* 44: 87-89
5. Atzpodien J, Schrader AJ (1999) Chemoimmuntherapie des malignen Melanoms. In: Plewig G, Wolff H (Hrsg) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Springer, Heidelberg, 325-329
6. Bachter D, Balda B-R, Vogt H, Büchels H (1996) Die „Sentinel-Lymphonodektomie mittels Szintillationsdetektor“ – eine neue Strategie in der Behandlung maligner Melanome. *Hautarzt* 47: 754-758
7. Bachter D, Balda B-R, Vogt H, Büchels H (1998) Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy. *Int J Derm* 37: 101-105
8. Balch CM, Milton GW (1988) Diagnose von Fernmetastasen beim malignen Melanom. In: *Hautmelanome: Diagnose, Therapie und weltweite Prognose*. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW (Hrsg) Springer, Heidelberg, 221-236
9. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW (1988) Analyse der Prognosefaktoren bei 4000 Patienten mit malignem Melanom der Haut. In: *Hautmelanome: Diagnose, Therapie und weltweite Prognose*. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW (Hrsg) Springer, Heidelberg, 306-325
10. Balch CM (1992) Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol* 8: 400-414

11. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiekik, Jeweli TJ, Bartolucci AA, Mihm MC, Barnhill R, Wanebo HJ (1998) Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1-4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Am Surg* 218: 262-269
12. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR, Wanebo HJ, Harrison R (2000) Long-Term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1,0 to 4,0 mm). *Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol* 7: 87-97
13. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Aktins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gersenzwald JE, Houghton A, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-3648
14. Bassederes N, Grob JJ, Richard MA, Thrion X, Zarour H, Noe C, Collet-Vilette AM, Lota I, Bonerandi JJ (1995) Cost-Effectiveness of Surveillance of Stage I Melanoma: A retrospective appraisal based on a 10-year experience in Dermatology Department in France. *Dermatol* 191: 199-203
15. Bastian BC (2003) Genomische Analyse von Melanomen und melanozytären Nävi: Diagnostische Möglichkeiten und Einblick in die Pathogenese. *Hautarzt* 53: 499-509
16. Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ (1993) Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: An audit. *Clin Oncol* 5: 174-180
17. Blum A, Garbe C, Rassner G (1998) Prävention des malignen Melanoms. *Hautarzt* 94: 826-834
18. Braun-Falco O, Landthaler M, Hölzel D, Konz B, Schmoeckel C (1986) Klassifizierung, Diagnose und Differentialdiagnose maligner Melanome. *Chirurg* 57: 593-600
19. Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Lanthaler M (1990) Das Dermatoskop. Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen. *Hautarzt* 41: 131-136

20. Braun-Falco O, Plewig G (1995) Maligne Melanome. Dermatologie und Venerologie: 1345-1355
21. Breslow A (1970) Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 172: 902-908
22. Breslow A (1975) Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I melanoma. Ann Surg 182: 572-575
23. Briones GA, Cases VE, Domenach CR, Sanchis A (1999) Pulmonary metastases of malignant melanoma. A rare endobrachial presentation. Arch Bronconeumol 35: 455-457
24. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, Tu ZN, Lee JJ, Legha SS, Ross MI, Balch CM, Benjamin RS (1995) Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. J Clin Oncol 13: 2361-2368
25. Buzaid AC, Bedikian A, Houghton AN (1998) Systemic chemotherapy and biochemotherapy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (eds) Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing, St.Louis, Heidelberg, 405-418
26. Buzaid AC, Ross M, Soong S (1998) Classification and Staging. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (Hrsg): Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing, St.Louis, 37-50
27. Buzaid AC, Anderson CM (2000) The changing prognosis of melanoma. Curr Oncol Rep 2: 322-328
28. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm Mc Jr (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res 29: 705-729
29. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, Hunter JAA (1999) A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Br J Dermatol 140: 249-254
30. Dienemann H (1997) Chirurgie von Lungenmetastasen. In: Tumoren der Lunge und des Mediastinums – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München
31. Feldmann R, Fellenz C, Gschnait F (1998) The ABCD rule in dermatoscopy: analysis of 500 melanocytic lesions. Hautarzt 49: 473-476

32. Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A (1993) Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. *Plast Reconstr Surg* 91: 94-98
33. Garbe C (1992) Sonne und malignes Melanom. *Hautarzt* 43: 251-257
34. Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Pannizon R, Bahmer F, Ttilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1994) Risk factors for developing cutaneous malignant 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
35. Garbe C, Büttner P, Ellwanger U et al. (1995) Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 46: 683-692
36. Garbe C (1996) Primäre Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseeinschätzung des malignen Melanoms. *Onkologie* 2: 441-448
37. Garbe C (1997) Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg) *Dermatologische Onkologie*. Springer, Heidelberg, 40-56
38. Garbe C (1997) Melanozytäre Nävi und Melanomrisiko. Leitlinie für die Betreuung. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg) *Dermatologische Onkologie*. Springer, Heidelberg, 215-230
39. Garbe C (1999) Melanomnachsorge: welche Untersuchungen sind sinnvoll? In: Plewig G, Wolff H (Hrsg) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin, 307-313
40. Garbe C, McLeod GR, Büttner PG (2000) Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 89: 1269-1278
41. Garbe C, Blum A (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 280-290
42. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauß B, Meier F, Schitteck B, Blaheta H, Blum A, Rassner G (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous

- melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clinical Oncology* 21: 520-529
43. Garbe C, Schadendorf D (2003) Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Onkologie* 26: 241-246
44. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kotmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2005). Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. <http://www.ado-homepage.de>, PDF-Datei, Vers. 15
45. Gassenmeier G, Kieseewetter F, Schell H, Zimmer M (1990) Wertigkeit der hochauflösenden Sonographie für die Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers beim malignen Melanom der Haut. *Hautarzt* 41: 360-364
46. von Gizycki-Nienhaus B, Volkenandt M, Konz B (1992) Cytodiagnosis of malignant melanoma in a clinically atypical lesion. *Acta Dermatovenerologica Alp Pan Adr*: 109-113
47. Greene MH (1993) The prevention of cutaneous malignant melanoma: high-risk groups, chemoprevention, education and screening. *Cancer Treat Res* 65: 103-140
48. Greinert R, Volkmer B, Wende A, Voss S, Breitbart EW (2003) Prävention von Hautkrebs: Notwendigkeit, Durchführung und Erfolg. *Hautarzt* 54: 1152-1163
49. Groß U, Suter L, Hundeiker M (1993) Die 20-MHz-Sonographie als Hilfe bei der Planung der Therapie von Hauttumoren. *Akt Dermatol* 19: 32-35
50. Gummer M, Schmid L, Clemm C, Volkenandt M (2000) Nachsorge bei Patienten mit malignen Melanomen. In: Tumorzentrum München (Hrsg) *Manual: Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt, München, 124-129.
51. Häffner AC, Garbe C, Burg G, Büttner P, Orfanos CE, Rassner G (1992) The prognosis of primary and metastasing melanoma. An evaluation of the TNM-classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 66: 856-861
52. Hauschild A, Rosien F, Lischner S (2003) Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkol* 26: 218-222

53. Heiss MM, Kaden AH, Allgayer H, Piltz S, Jauch KW, Schildberg FW (1997) Prognoseverbesserung durch Metastasenresektion beim malignen Melanom. *Akt Chir* 31: 294-297
54. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D (2002) Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 87: 151-157
55. Johnson TM, Smith JW, Nelson BR, Chang A (1995) Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 32: 689-707
56. Katsambas AD, Lotti TM (2000) Malignant Melanoma. In: *European Handbook of Dermatology*, Springer, Berlin, 359
57. Kaudewitz P (1997) Tumorregister malignes Melanom – Einladung zur Mitarbeit. In: Plewig G, Przybilla B (Hrsg) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Springer, Berlin, 271-276
58. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) Malignes Melanom. *Hautarzt* 48: 30-38
59. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) Malignes Melanom. In: Garbe C (Hrsg) *Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie*. Zuckschwerdt, München, 33-47
60. Kersey PA, Iscoe NA, Gapski J A P, Osoba D, From L, DeBoer G, Quirt C (1985) The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 72: 614-617
61. Ketchman AS, Balch CM (1988) Systeme der Klassifikation der Tumorausbreitung (Staging-Systeme). In: *Hautmelanome: Diagnose, Therapie und weltweite Prognose*. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW (Hrsgb) Springer, Heidelberg, 59-61
62. Kleeberg UR, Rümke P, Kirkwood JM (1990) Systemic chemotherapy of advanced melanoma. In: Rümke P (ed) *Therapy of advanced melanoma. Pigment cell*, Karger, Basel, 91-104
63. Kleeberg UR, Tilgen W (1996) Palliative und supportive Therapie bei Melanompatienten – das Primat des nihil nocere. *Der Onkologe* 2: 465-472

-
64. Konz B (1997) Aktueller Stand der Therapie des malignen Melanoms. In: Plewig G, Przybilla B (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer, Heidelberg, 263-270
65. Konz B, Weiss M, Sander CH, Volkenandt M, Hahn K, Plewig G (1998) „Sentinel-Lymph-Node“ Exstirpation. Münch Med Wschr 140: 320-325
66. Konz B, Trupka A (1999) „Sentinel Lymph Node“. Exstirpation beim malignen Melanom. Deutsches Ärzteblatt 96: 1196-1197
67. Kopf AW, Salopek TG, Slade J, Marghoob AA, Bart RS, Ronald O (1995) Techniques of cutaneous examination for the detection of skin cancer. Cancer 75: 684-690
68. Korting HC, Gottlöber P, Schmid-Wendtner MH, Peter RU (1999) Ultraschall in der Dermatologie. Ein Atlas. Blackwell, Berlin
69. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG, (1997) Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. Ann Surg Oncol 4: 252-258
70. Landthaler M, Braun-Falco O, Hölzel D, Konz B, Schubert-Fritschle G (1990) Klinische Epidemiologie des malignen Melanoms im Einzugsbereich der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. In: Orfanos CE, Garbe C (Hrsg) Das maligne Melanom der Haut. W. Zuckschwerdt, München, 19-24
71. Lee JAH (1988) Die Entstehung des Melanoms. In: Hautmelanome: Diagnose, Therapie und weltweite Prognose. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW (Hrsg) Springer, Heidelberg, 293-299
72. McGregor J M, Newell M, Ross J, Kirkham N, McGibbon, DH, Darleys C (1992) Cutaneous malignant melanoma and human immunodeficiency virus (HIV) infection: a report of three cases. Br J of Dermatol 126: 516-519
73. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhaff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C (2002) Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 147: 62-70
74. Meran S (1999) Case no 2. Diagnosis: ileal, retroperitoneal and pulmonary metastases from a malignant melanoma. J Radiol 80: 1716-1717

75. Merkel S, Meyer T, Papadopoulos T (2002) Testing a new staging system for cutaneous melanoma proposed by the American Joint Committee on Cancer. *Eur J Cancer* 38: 517-526
76. Mohr P, Weichenthal M, Hauschild A (2003) Adjuvant therapy in melanoma. *Onkol* 26: 227-233
77. Mooney MM, Kulas M, McKinley B, Michalek AM, Kraybill WG (1998) Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 5: 54-63
78. Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG (1997) Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences. *Cancer* 80: 1052-1064
79. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994) Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 45: 285-291
80. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, Brown J, Fischer D, Bologna J, Buzaid AC (1999) Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 86: 2252-2258
81. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R (1998) 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
82. Sander CS, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ (2003) Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 148: 913-922
83. Schäfer A, Herbst RA, Beiteke U, Lange-Ionescu S, Treckmann H, Löhlein D, Thiemann G, Theophil B, Schwarze E W, Bartels HJ, Frosch PJ (2003) Schildwächterlymphknotenexzision (SLKE) und Positronenemissionstomographie (PET): Staginguntersuchungen bei Melanompatienten in den klinischen Stadien I-II (nach DDG): Erfahrungen aus der Hautklinik Dortmund. *Hautarzt* 54: 440-447

-
84. Schmid MH, Kaudewitz P, Plewig G (1996) 7,5 MHz-Sonographie zur Diagnostik von Lymphknotenfiliae bei malignem Melanom. *Ultraschall* 17: 15
 85. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Konz B, Holzel D, Plewig G, Volkenandt M (2000) Late metastases of cutaneous melanoma: an analysis of 31 patients. *J Am Acad Dermatol* 43: 605-609
 86. Schmid-Wendtner MH, Wendtner CM, Sander C, Thetter O, Volkenandt M (2000) Early detection of lymph node metastases by 7,5 MHz-ultrasound examination in a patient with primary malignant melanoma of the lung. *Eur J Dermatol* 10: 143-145
 87. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Plewig G, Volkenandt M, Holzel D (2001) Prognostic index for cutaneous melanoma: an analysis after follow-up of 2715 patients. *Melanoma Res* 11: 619-626
 88. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Wendtner CM, Plewig G, Volkenandt M (2001) Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 145: 981-985
 89. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Eberle J, Plewig G, Volkenandt M, Sander CA (2003) Epidemiology and Health Services Research: Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumor thickness $\leq 0,75$ mm): clinical and epidemiological data from the Tumor Center Munich 1977 – 98. *Br J Dermatol* 149: 788-793
 90. Schmid-Wendtner MH (2003) Prognosefaktoren bei malignen Melanomen: Stellenwert der Sonographie peripherer Lymphknoten unter besonderer Berücksichtigung experimenteller Verfahren. Habilitationsarbeit. München, 87-95.
 91. Sober AJ, Kang S, Barnhill RL (1992) Discerning individuals at elevated risk for cutaneous melanoma. *Clin Dermatol* 10: 15-20
 92. Soong SJ, Shaw HM, Balch CM, McCarthy WH, Urist MM, Lee JY (1992) Predicting survival and recurrence in localized melanoma: a multivariate approach. *World J Surg* 16: 191-195
 93. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM (1998) Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 67: 228-233

94. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M (1993) Farbatlas der Dermatoskopie. Blackwell, Berlin
95. Strzhizhovskii AD (1998) Biomedical and economic consequences of stratosphere ozone depletion. *Radiats Biol Radioecol* 38: 238-247
96. Terhune MH, Swanson N, Johnson TM (1998) Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 134: 569-572
97. Thetter O (2000) Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen. In: Tumorzentrum München (Hrsg) Manual: Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt, München, 62-64
98. Tilgen W (1995) Therapie des malignen Melanoms. Derzeitiger Stand und Perspektiven. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EB (Hrsg) Jahrbuch der Dermatologie 1994/1995. Biermann, Zülpich, 123-150
99. Tilgen W, Uhl K, Bröcker EM (1997) Palliative Therapie des malignen Melanoms. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg) Dermatologische Onkologie. Springer, Heidelberg, 369-386
100. Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB, Stadler R, Steinkraus V, Soyer HP, Wolff HH (1997) Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. *Hautarzt* 48: 720-729
101. Urgurel S, Schadendorf D (2003) Systemic Treatment in Advanced Melanoma: Innovative Perspectives. *Onkol* 26: 234-238
102. Urist MM, Balch CM, Soong S, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA (1985) The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 55: 1398-1402
103. Volkenandt M, Schlüpen EM, von Gizycki-Nienhaus B (1997) Zytologie. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg) Diagnostische Verfahren in der Dermatologie. Blackwell, Berlin, 133-138
104. Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D (1999) Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 50: 470-478

105. Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH, Hauschild A (1999) Adjuvante Therapie des malignen Melanoms. In: Plewig G, Wolff H (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin, 321-324
106. Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH, Hauschild A (2001) Systemische Therapie des malignen Melanoms. In: Plewig G, Degitz K (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin, 297-303
107. Weiß J, Garbe C, Bertz J, Blitz H, Burg G, Hennes B, Jung G, Kreysel HW, Orfans CE, Petzold D, Schwermann K, Stadler R, Tilgen W, Tronnier H, Völkers W (1990) Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome in der Bundesrepublik Deutschland: Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie. *Hautarzt* 41: 309-313
108. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR (1995) Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 274: 1703-1705
109. Wolf ICH, Smolle J, Soyer HP, Kerl H (1998) Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Res* 8: 425-429
110. Wong JH, Skinner KA, Kim KA, Foshag LJ, Morton DL (1993) The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 113: 389-394

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Gerd Plewig danke ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche und freundliche Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. Matthias Volkenandt.

Ein herzliches Dankeschön an meine Betreuerin Frau PD Dr. med. Monika-Hildegard Schmid-Wendtner, die mir, obwohl sie während der Erstellung der Arbeit nach Bonn umgezogen ist, mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München. Besonders danke ich Herrn Michael Galinsky und seinen Mitarbeitern aus der Aufnahme für die stets freundliche Mithilfe bei der Suche nach Akten in den Archiven.

Ebenso danke ich Frau Christa Sedelmaier, der Dokumentationsassistentin des Tumorzentrums München, für die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenerhebung.

Abschließend möchte ich meinen Eltern, meinem Mann und all denen danken, die mich immer in meinem Vorhaben unterstützt und motiviert haben.

8. Lebenslauf

Name, Vorname	Rink, Johanna, geb. Lehertshuber
Geburtsdatum, -ort	14. Oktober 1971 in Mühldorf/Inn
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Hochschulreife	08. Juli 1992, Neusprachliches Gymnasium der Englischen Fräulein in Altötting
Berufsausbildung	Krankenschwester am KKH Burghausen (Oktober 1992 – September 1995) Staatsexamen September 1995
Berufsausübung	Krankenschwester am KKH Burghausen (Oktober 1995 – Oktober 1996) Krankenschwester am KH für Naturheilweisen in München/Harlaching (November 1996 – Oktober 1997)
Studium	Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians- Universität München (November 1997 – Juli 2003)
Approbation	August 2003
Vorbereitungsassistentin	Zahnarztpraxis in Fürstenfeldbruck (Dezember 2003 - Oktober 2004) Kinderzahnarztpraxis in München (Oktober 2004 - Dezember 2004) Zahnarztpraxis in Grasbrunn (seit März 2005)

9. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und nur die aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Ort, Datum, Unterschrift: