

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken
Sektion für Dermatologische Onkologie
Leiter: Professor Dr. C. Garbe

**Ein Vergleich von Ganzkörper-
Magnetresonanztomographie und Ganzkörper-
Computertomographie zum Staging von Patienten mit
malignem Melanom im AJCC Stadium III und IV**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von Sarah Nixdorf
aus Gießen

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dipl.-Phys. H.-P. Schlemmer

Meinen Eltern Maria und Rainer
und meinen Schwestern Lisa und Vera
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	1
1.1.	Definition des malignen Melanoms (MM)	1
1.2.	Klinik und Histologie.....	1
1.3.	Epidemiologie und Ätiologie	4
1.4.	Risikofaktoren.....	5
1.5.	Prognose und Stadieneinteilung.....	6
1.6.	Diagnostik	10
	1.6.1. Klinische Diagnostik	10
	1.6.2. Dermatoskopie.....	10
	1.6.3. Hochauflösende Sonographie der Haut	11
	1.6.4. Histopathologische Diagnostik.....	11
	1.6.5. Ausbreitungsdiagnostik	12
1.7.	Therapie	13
	1.7.1. Therapiemodalitäten	13
	1.7.2. Biopsie des Wächterlymphknotens	15
	1.7.3. Staging und Nachsorgeuntersuchungen	16
2.	Materialien und Methoden	20
2.1.	Patientenkollektiv.....	20
2.2.	Untersuchungsmethoden	21
	2.2.1. Magnetresonanztomographie (MRT)	21
	2.2.2. Computertomographie (CT).....	24
2.3.	Auswertung	25
2.4.	Dokumentation und Statistik.....	26
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Einleitung	28
	3.1.1. Lunge.....	29
	3.1.2. Leber.....	31

3.1.3.	Milz	33
3.1.4.	Nieren und Nebennieren.....	35
3.1.5.	Subkutanes Fettgewebe	37
3.1.6.	Muskel.....	39
3.1.7.	Knochen.....	41
3.1.8.	Gehirn.....	43
3.1.9.	Lymphknoten.....	45
3.2.	Änderungen des Therapiekonzeptes aufgrund der Ergebnisse der Ganzkörperkernspintomographie.....	46
4.	Diskussion	49
5.	Zusammenfassung.....	56
6.	Literaturverzeichnis.....	58
7.	Danksagung	68
8.	Lebenslauf.....	69

Abbildungsverzeichnis:

<i>Abbildung 1 Bildbeispiele der verwendeten Sequenzen des Sequenzprotokolls der Ganzkörper-MRT.</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 2 Bildbeispiele Lunge</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 3 Statistische Auswertung Lungenmetastasen</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 4 Bildbeispiele Leber</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 5 Statistische Auswertung Lebermetastasen.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 6 Bildbeispiele Milz</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 7 Statistische Auswertung Milzmetastasen</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 8 Statistische Auswertung Nierenmetastasen</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 9 Statistische Auswertung Nebennierenmetastasen.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 10 Bildbeispiele für Metastasen im subkutanen Fettgewebe.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 11 Statistische Auswertung subkutane Metastasen</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 12 Bildbeispiele für Metastasen im Muskelgewebe.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 13 Statistische Auswertung Muskelmetastasen.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 14 Bildbeispiele Knochenmetastasen</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 15 Statistische Auswertung Knochenmetastasen.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 16 Bildbeispiele Hirnmetastasen</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 17 Statistische Auswertung Hirnmetastasen.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 18 Bildbeispiele für Lymphknotenmetastasen</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 19 Statistische Auswertung LK-Metastasen</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 20 Bildbeispiel Wirbelkörpermetastasen mit Rückenmarkskompression, Lungenmetastasen</i>	<i>48</i>

Tabellenverzeichnis:

<i>Tabelle 1 Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum.....</i>	<i>4</i>
<i>Tabelle 2 Risikofaktoren für die Melanomentwicklung in der Fallkontrollstudie des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.....</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 3 Tumorklassifikation entsprechend der histologischen Tiefeninvasion nach CLARK</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 4 TNM-Klassifikation des Melanoms (AJCC Version 2001)</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 5 Klinische Stadien des MM nach dem AJCC.....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 6 Stadieneinteilung nach den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 7 ABCD-Regel zur Melanomdiagnose.</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 8 Empfohlener Sicherheitsabstand bei Exzision eines MM in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 9 Tumornachsorgeempfehlungen bei Melanompatienten</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 10 Charakteristika des Patientenkollektivs (n=41).....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 11 Sequenzprotokoll MRT.</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 12 Anzahl der in CT und MRT dargestellten Metastasen in den jeweiligen Organen.</i>	<i>28</i>

Abkürzungsverzeichnis:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
ca	circa
CT	Computertomographie
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
FAMMM	Familian atypical multiple mole melanoma syndrome
FDG	18F-Fluordesoxyglucose
FDG-PET	Fluor-18-Desoxyglukose-Positronenemmissionstomo- graphie
Gd-DTPA	Gadoliniumdiethyltripentansäure
GK-CT	Ganzkörpercomputertomographie
GK-MRT	Ganzkörpermagnetresonanztomographie
GK-PET-CT	Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie
IPAT	Integrierte parallele acquisition technique
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
MHz	Megahertz
MIP	Maximum Intensity Projektion
MM	malignes Melanom
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NM	Noduläres Melanom
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
SLN	Sentinel lymph node
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TIM	Total imaging matrix
TNM	Tumor / Nodu(lu)s / Metastase (-Klassifikation)

UICC	Union internationale contre le cancer
VIBE	Volume interpolated breathhold examination
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. *Definition des malignen Melanoms (MM)*

Beim malignen Melanom handelt es sich um einen hochgradig malignen Tumor. Das Wachstum nimmt seinen Ausgang von den Melanozyten, das heisst den melaninbildenden Zellen. Diese entspringen entwicklungsgeschichtlich aus dem Neuroektoderm. Das maligne Melanom manifestiert sich hauptsächlich an der Haut, aber auch an Schleimhäuten, Hirnhäuten, der Cochlea oder dem vestibulären Labyrinth des Innenohrs und der Konjunktiva oder Uvea des Auges. Der hohe Malignitätsgrad rührt von der frühen hämatogenen und lymphogenen Metastasierung her [Herz, 1998; Böcker et al., 2004]. Zwei Drittel der Melanome metastasieren zunächst lymphogen, nur 1/3 primär hämatogen [Garbe und Schaumburg-Lever, 1997]. Das maligne Melanom ist die Haupttodesursache bei den Patienten mit Hautkrebs. Etwa 90 % der Todesfälle durch Hautkrebs sind ihm zuzuschreiben.

1.2. *Klinik und Histologie*

Die malignen Melanome lassen sich in folgende Subtypen klassifizieren:

1. Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): Bei 57,4% der Melanome handelt es sich um ein SSM. Klinisch ist meistens zuerst ein Fleck sichtbar. Die Tumorzellen breiten sich anfangs intraepidermal horizontal aus. Im fortgeschritteneren Stadium wächst es invasiv und flach erhaben. Makroskopisch sind häufig eine farbliche Vielfalt, helle Regressionszonen und ein sekundär knotiger Anteil auszumachen. In der Histologie findet sich charakteristisch ein pagetoides Muster der intraepidermalen Tumorkomponente im Randbereich [Garbe C., 2005]. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt etwa bei 51 Jahren. Prädilektionsstelle ist der Rumpf. Häufig geben die Patienten eine Entwicklung über Jahre hinweg an [Hein et al., 2000].

2. Noduläres Melanom (NM): Als Noduläre Melanome werden Melanome bezeichnet, die durch ein primäres vertikales Wachstum charakterisiert sind. Das noduläre Melanom stellt einen Anteil von 21,4% an der Gesamtsumme der Melanome dar. Da bei diesem Subtyp keine Frühphase, in der sich das Wachstum auf die horizontale Ebene beschränkt, existiert, ist die Möglichkeit zur Frühdiagnose sehr eingeschränkt [Garbe C., 2005]. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei 40-50 Jahren [Hein et al., 2000]. Makroskopisch stellt sich das noduläre Melanom als schwarzbrauner, exophytischer, primär knotiger Tumor dar, der häufig erosiv ist und blutet. Die angegebene Anamnese erstreckt sich oftmals nur über einen Zeitraum von Monaten. Im Gegensatz zum SSM sind bei einer Großzahl der NM die Kriterien der ABCD-Regel nicht erfüllt. Es finden sich gehäuft amelanotische Melanome. Die Diagnose wird nicht selten erst im Stadium der Ulzeration gestellt, wenn der Tumor blutet oder nässt [Hein et al., 2000].
3. Lentigo maligna Melanom (LMM): Die Vorstufe des Lentigo maligna Melanoms ist dessen in-situ-Form, die Lentigo maligna. Diese besteht häufig viele Jahre, bevor sie zur invasiven Form, dem Lentigo maligna Melanom entartet. Betroffen ist nahezu ausschließlich der lichtexponierte Gesichtsbereich älterer Patienten, meistens nach dem 60. Lebensjahr [Hein et al., 2000]. 8,8 % der Melanome sind Lentigo maligna Melanome [Garbe C., 2005]. Das klinische Bild der Lentigo Maligna ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Farben, von hellbraun bis zu schwarz, die sich auf einem mittelbraunen Fleck entwickeln. Oft liegt eine unscharfe oder gelappte, bogenförmige Berandung vor.
4. Akrolentiginöses Melanom (ALM): Es findet sich in der Mehrzahl der Fälle an den Handflächen und Fußsohlen, tritt aber auch als sub- oder periunguales Melanom auf. In Deutschland stellt es nur einen Anteil von 4% an der Gesamtzahl der diagnostizierten Melanome dar. Dahingegen ist das akrolentiginöse Melanom in Afrika und Asien die häufigste Form [Ridgeway et al., 1995]. Die klinische Entwicklung ähnelt der des SSM, oft wird das ALM aber auf Grund seiner Lokalisation erst später erkannt. Erschwerend kommt hinzu, dass ein großer Teil der ALM amelanotisch ist.

Charakteristisch ist in der intraepidermalen Frühphase eine unscharf begrenzte Pigmentierung, woraufhin im weiteren Verlauf ein knotiges, invasives Wachstum folgt [Garbe C., 2005]. Um das sub- oder periunguale Melanom gegen eine traumatische Hämorrhagie abzugrenzen lässt sich das Hutchinson'sche Zeichen heranziehen. Handelt es sich um ein ALM findet sich in der Umgebung der Läsion, über den Nagelfalz hinaus eine Pigmentablagerung, die bei Hämorrhagien nicht vorhanden ist [Ridgeway et al., 1995].

5. Sonstige Melanome: Zusätzlich zu den genannten Subtypen existieren noch nicht klassifizierbare Mischformen oder Sonderformen. Diese stellen ungefähr 7% aller Melanome dar. Hierzu zählen:

- a) *maligne Melanome der Schleimhäute*: Anorektale und Schleimhautmelanome sind bei dunkelhäutigen Menschen häufiger als bei hellhäutigen [Hein et al., 2000]. Ihre Prognose ist sehr viel schlechter als bei den Melanomen der Haut, da sie oft erst spät entdeckt werden und somit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon sehr weit fortgeschritten sind.
- b) *Melanome auf großem kongenitalen Nävus*: Ein großer kongenitaler Nävus wird definiert dadurch, dass er entweder beim Erwachsenen einen Durchmesser von mindestens 20 cm aufweist, oder aber 5% der Körperoberfläche bedeckt [Hein et al., 2000]. Diese Nävi haben ein sehr hohes Entartungsrisiko von etwa 5-10 %.
- c) *Desmoplastische Melanome*: Die Diagnose eines desmoplastischen Melanoms wird nur histologisch gestellt. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch eine Invasion der Tumorzellen bis ins tiefe Korium und die Subkutis (Clark-Level IV oder V), sowie eine Affinität zu dermalen Nerven [Hein et al., 2000].
- d) *Maligne blaue Nävi*: Die häufigste Lokalisation ist der behaarte Kopf
- e) *Melanometastasen bei okkultem Primarius*: In 5% der Fälle tritt das Melanom nur durch Weichteil- oder subkutane aber auch Lymphknotenmetastasen in Erscheinung, der Primärtumor jedoch bleibt unentdeckt. Es

wird angenommen, dass es sich in diesen Fällen entweder um ein Melanom der inneren Organe handelt, oder aber dass sich der Primärtumor zurückbildet.

- f) *Amelanotische maligne Melanome*: Es handelt sich bei den Melanomen, die sich mit wenig oder ohne Pigment darstellen, häufig um noduläre Melanome. Makroskopisch imponieren sie als hautfarbene oder rötliche Knötchen. Histologisch lassen sich häufig noch Pigmentanteile nachweisen [Hein et al., 2000].

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,40%	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21,40%	56 Jahre
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,80%	68 Jahre
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4,00%	63 Jahre
Nicht klassifizierbare Mischformen	UCM	3,50%	54 Jahre
Sonstige		4,90%	54 Jahre

Tabelle 1 Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 - 1995 (n = 30.015) [Kaufmann et al., 2006].

1.3. Epidemiologie und Ätiologie

In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz des MM in allen Industrienationen kontinuierlich angestiegen, insbesondere bei hellhäutigen Bevölkerungsgruppen, die stark sonnenexponiert sind [Albert und Sober, 1990; Marks und Kopf, 1995; Casso et al., 1992]. Bei stärker pigmentierten Bevölkerungsgruppen (wie Afrikaner und Asiaten) ist das Melanom selten und beschränkt sich vorwiegend auf die Schleimhäute, sowie Handflächen und Fußsohlen [Garbe C., 1997]. In Schottland zum Beispiel nahm die Inzidenz im Zeitraum von 1979 bis 1998 unter den Männern um 303% zu, von 3,5 auf 10,6 pro 100.000 Einwohner, unter der

weiblichen Bevölkerung um 187%, von 7,0 auf 13,1 pro 100.000 Einwohner [MacKie et al., 2002]. Im Jahre 2004 wurden 55100 Neuerkrankungen allein in den USA verzeichnet [American Cancer Society, 2004]. Die Inzidenz betrug in Mitteleuropa 10 – 12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 10 – 25 Fälle, die höchsten Inzidenzen wurden mit 50 – 60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr in Australien registriert [Garbe C., 2005].

1.4. Risikofaktoren

Ein besonders hohes Erkrankungsrisiko haben Individuen mit einer hohen Anzahl an Nävi. Da sich der größte Teil der Melanome im mittleren Lebensalter entwickelt, stellen die erworbenen melanozytären Nävi den wichtigsten Risikofaktor dar. Das Risiko einer Melanomentwicklung steigt in linearem Zusammenhang mit der Anzahl der erworbenen Nävi an [Garbe und Schaumburg-Lever, 1997]. Eine besonders hohes Entartungspotential haben atypische, dysplastische Nävi [Holly et al., 1987; Garbe et al., 1994b]. Als atypisch werden sie bezeichnet, wenn sie unscharf oder unregelmäßig begrenzt sind, ihre Pigmentierung variiert, sie einen makulösen Anteil haben oder ihr Durchmesser über 5 mm liegt [Garbe und Schaumburg-Lever, 1997]. Liegen bei einem Patienten mehr als 5 atypische Nävi vor muss an ein atypisches Nävussyndrom gedacht werden. Bei diesem ist von einem noch höheren Melanomrisiko auszugehen. Weitere Risikofaktoren sind solare Lentigines, eine helle Haarfarbe, der Hauttyp und ein Wachstum der Nävi. Zudem spielen exogene Faktoren eine erhebliche Rolle. An erster Stelle steht hier die UV-Exposition [Wiecker et al., 2003; MacKie, 1998; Garbe, 1992]. Insbesondere eine intensive, intermittierende Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend induziert das Wachstum von melanozytären Nävi [Garbe und Schaumburg-Lever, 1997; Garbe, 1992]. Die Bedeutung der Einwirkung von Toxinen, Medikamenten, Schwangerschaft oder Kontrazeptiva wird kontrovers diskutiert [Kaufmann et al., 2006; Garbe, 1992]. Die einzelnen signifikanten Risikofaktoren für die Melanomentwicklung sind mit Angabe des relativen Risikos und des 95%-Konfidenzintervalls in Tabelle 2 dargestellt.

Polygene Erbfaktoren können zu familiärer Häufung führen (sog. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM)) [Kruger et al., 1992; Holly et al., 1987; Greene et al., 1985; Garbe et al., 1994a; Garbe et al., 1994b]. Etwa 5-10 % der Melanome treten in erblich vorbelasteten Familien auf [Greene et al., 1985].

Signifikante Risikofaktoren		Adjustiertes relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall
Gewöhnliche melanozytäre Nävi	>100 vs. <10	7,6	3,5-16,2
Atypische melanozytäre Nävi	>5 vs. keine	6,1	2,3-16,1
Solare Lentigines	viele vs. keine	3,4	2,1-5,4
Haarfarbe	rot vs. braun/schwarz	3,5	1,7-7,2
Hauttyp	I + II vs. III + IV	1,4	1,0-1,8
Nävuswachstum	ja vs. nein	2,3	1,3-4,1

Tabelle 2 Risikofaktoren für die Melanomentwicklung in der Fallkontrollstudie des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

Entnommen aus Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. 2. Auflage, Springer-Verlag (2001) [Orfanos und Garbe, 2002] .

1.5. Prognose und Stadieneinteilung

Die Prognose ist sehr stark abhängig vom Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [Ahmed, 1997]. Wird das maligne Melanom frühzeitig diagnostiziert und einer adäquaten chirurgischen Therapie unterzogen ist die Prognose exzellent [Krown und Chapman, 2004; Garbe et al., 1995]. Etwa 90% der Tumoren werden als Primärtumor diagnostiziert. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt ungefähr bei 75-80% [Garbe C., 2005].

Dennoch kommt es bei einem Drittel der Patienten, bei denen die Primärläsion behandelt wurde zu einem Wiederauftreten des Melanoms [Wong und Coit, 2004]. Bei Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 60% [American Cancer Society, 2004]. Sehr schlecht ist hingegen die Prognose für das Melanom in fortgeschrittenem Stadium. Sind viszerale Metastasen vorhanden, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nur noch 5-14% [Balch et al., 2001; American Cancer Society, 2004]. Die

durchschnittliche Überlebensdauer liegt dann bei 7,5 Monaten [Eigentler et al., 2003; Balch et al., 2001]. Bei Patienten mit einem Melanom im Stadium IV beträgt die Inzidenz von Hirnmetastasen laut klinischer Studien 10-40%, womit das maligne Melanom an dritter Stelle der häufigsten zerebral metastasierenden Tumoren in den USA rangiert [Ahmed, 1997].

Die höchste prognostische Relevanz für einen Primärtumor hat der größte vertikale Tumordurchmesser, gemessen in mm nach Breslow. Dieser hat die Eindringtiefe in die einzelnen Hautschichten (Clark-Level, siehe Tabelle 3) in den letzten Jahren weitgehend zurückgedrängt. Ist die vertikale Tumordicke $\leq 0,75$ mm liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei etwa 97 %. Beträgt die Tumordicke 0,76-1,5 mm ist diese 90 %. Sie sinkt bei einer Tumordicke von 1,5-4 mm auf ungefähr 65 %, bei > 4 mm sogar auf 50 %. Prognostisch bedeutend ist ebenfalls der klinisch-histologische Typ (primär noduläre und akrolentiginöse Melanome haben eine weitaus ungünstigere Prognose als andere Typen). Im Vergleich der Geschlechter ist für Männer eine schlechtere Prognose nachgewiesen. Relevanz lässt sich auch der Lokalisation des Primärtumors zuschreiben. Die ungünstigste Prognose ergibt sich bei einer Lokalisation an oberem Stamm, Oberarmen, Hals und behaartem Kopf. Ist ein Tumor ulzeriert ist dies ebenfalls eine schlechte prognostisches Kriterium für den Verlauf [Kaufmann et al., 2006]. Die Festlegung des Tumorausbreitungsgrades wird nach den Regeln des American Joint Committee on Cancer (AJCC) vorgenommen (TNM-Klassifikation, siehe Tabelle 4) [Balch et al., 2004]. Diese Klassifikation zur Definition der anatomischen Ausbreitung des Tumors beinhaltet die Beschreibung der Ausdehnung des Primärtumors (T), den Zustand der regionären und juxtaregionären Lymphknoten (N) und den Status der Fernmetastasen (M).

Tabelle 3 Tumorklassifikation entsprechend der histologischen Tiefeninvasion nach CLARK
[Kaufmann et al., 2006].

Level	Invasionstiefe
Level I	Melanoma in situ, Befall der Epidermis (oberhalb der Basalmembran), keine Invasion
Level II	Eindringen in das Stratum papillare (unterhalb der Basalmembran)
Level III	den Papillarkörper ausfüllend (bis an die Grenze zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare)
Level IV	Invasion in das Stratum reticulare

Tabelle 4 TNM-Klassifikation des Melanoms (AJCC Version 2001)
[Balch et al., 2004].

Tumordicke	Ulzeration
<= 1 mm	a: nicht ulzeriert und Clark-Level II/III b: ulzeriert oder Clark-Level IV/V
1,01 - 2,0 mm	a: nicht ulzeriert b: ulzeriert
2,01 - 4,0 mm	a: nicht ulzeriert b: ulzeriert
> 4,0 mm	a: nicht ulzeriert b: ulzeriert

N	Regionäre Lymphknoten
N1	ein Lymphknoten a: Mikrometastasen* b: Makrometastasen**
N2	zwei oder drei Lymphknoten a: Mikrometastasen* b: Makrometastasen** c: In-transit***- oder Satellitenmetastasen ohne metastatische LK
N3	vier oder mehr Lymphknoten oder in-transit- / Satellitenmetastasen mit metastatischen LK

*Mikrometastasen werden nach Sentinel node-Biopsie oder elektiver Lymphadenektomie histologisch diagnostiziert.

**Makrometastasen sind definiert als bei der klinischen Untersuchung tastbare LK- Metastasen, die entweder nach therapeutischer Lymphadenektomie histologisch aufgearbeitet wurden oder eine extrakapsuläre Ausdehnung aufweisen.

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

M	Fernmetastasen	Serum-LDH*
M1a	ferne Hautmetastasen, subkutane Metastasen oder LK-Fernmetastasen	normal
M1b	Lungenmetastasen	normal
M1c	alle anderen viszeralen Metastasen	normal
	jegliche Fernmetastasierung	erhöht

* Serum-LDH: Laktatdehydrogenase im Serum.

Tabelle 5 Klinische Stadien des MM nach dem AJCC

[Balch et al., 2004].

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b, T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b, T3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b, T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	jedes M

Tabelle 6 Stadieneinteilung nach den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

(Orfanos et al. 1994) [Kaufmann et al., 2006].

Stadium	T	N	M	10-Jahres- Überlebensrate
Stadium IA	pT1 (<= 0,75 mm)*	N0	M0	97%
Stadium IB	pT2 (0,76 - 1,5 mm)*	N0	M0	90%
Stadium IIA	pT3 (1,51 - 4.0 mm)*	N0	M0	67%
Stadium IIB	pT4 (> 4,0 mm)*	N0	M0	43%
Stadium IIIA	pTa, pTb**	N0	M0	28%
Stadium IIIB	jedes pT	N1, N2	M0	19%
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1	3%

*Die pT-Klassen werden nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow festgelegt, nur bei fehlender Tumordickenangabe wird der Invasionslevel nach Clark in Anlehnung an die TNM-Klassifikation herangezogen.

**Satelliten-Metastasen werden als pTa und In-transit-Metastasen als pTb bezeichnet

1.6. Diagnostik

1.6.1. Klinische Diagnostik

Zur Abgrenzung von Pigmentzellläsionen gegen maligne Melanome wird die sogenannte ABCD-Regel verwendet (Evidenzlevel IV) [Garbe, 1996]. Hierbei wird eine Läsion nach Form, Farbe, Begrenzung und Größe beurteilt. Erscheint sie asymmetrisch, unscharf begrenzt oder farblich inhomogen, ist sie suspekt für ein malignes Melanom. Liegt ihr Durchmesser über 6 mm deutet das ebenfalls auf ein Malignom hin.

Merkmale	Definition
A=Asymmetrie	Das Gesamtbild des Herdes ist unregelmäßig, nicht symmetrisch
B=Begrenzung unregelmäßig	Die Begrenzung wirkt ausgefranst, ggf. zungenförmige Ausläufer
C=Colorit wechselnd	Die Pigmentierung nimmt verschiedene Farbtöne an (Brauntöne, schwarz, aufgehellte Bezirke)
D=Durchmesser	> 6 mm

Tabelle 7 ABCD-Regel zur Melanomdiagnose.

Entnommen aus Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. 2. Auflage, Springer-Verlag (2001) [Orfanos und Garbe, 2002].

1.6.2. Dermatoskopie

Die Auflichtmikroskopie (Synonym: Dermatoskopie) hat sich in den letzten Jahren zur nichtinvasiven Diagnostik bei Patienten mit pigmentierten Hauttumoren zu einem der führenden Verfahren entwickelt. Wenn Licht auf die Haut auftrifft wird es in der Regel bereits an der Hornschicht reflektiert oder bei Eintritt ins Gewebe gestreut oder absorbiert. Durch das Auflegen der Glasscheibe an der unteren Seite des Auflichtmikroskops auf die Haut wird durch Veränderung des Brechungsindex der Anteil an reflektiertem Licht verringert. Die Hautveränderung wird mit Flüssigkeit benetzt (zum Beispiel mit Hautdesinfektionsmittel) und die Glasscheibe mit leichtem Druck auf die Haut aufgebracht. Die Beleuchtung des Objekts wird durch eine Halogenlampe im Inneren des Dermatoskops

gewährleistet. Die digitale Dermatoskopie ist eine Methode, welche die frühzeitige Diagnosestellung des Melanoms sehr erleichtert. Es werden mit einer optischen Kamera, die mit dem Computer verbunden ist, Bilder hergestellt. Durch die Archivierung der Aufnahmen lassen sich im Verlauf bereits geringe Veränderungen der Läsionen durch Vergleich mit den früheren Aufnahmen feststellen und damit frühzeitig behandeln. Des Weiteren können digitale Bildanalysen nach bestimmten standardisierten Kriterien und Vergleich mit Datenbanken anderer Nävi durchgeführt werden, welche die Erstellung eines Risikoprofils möglich machen [Garbe und Eigentler, 2007; Bauer et al., 2005].

1.6.3. Hochauflösende Sonographie der Haut

Einen immer höheren Stellenwert in der präoperativen Diagnostik von Hauttumoren erlangt die hochauflösende Sonographie der Haut. Die heute verfügbaren Sonographiegeräte arbeiten mit 20 MHz. Es lassen sich A-Mode-Bilder und B-Mode-Bilder erzeugen. Die A-Mode-Bilder liefern eine eindimensionale Darstellung des Tumors, geeignet zum Beispiel zur Messung der Tumordicke. Die B-Mode Bilder sind zweidimensional. In der Sonographie stellt sich das maligne Melanom in der Regel mit einem scharf begrenzten, echofreien Areal im Bereich des Tumors unter dem echoreichen Eingangsecho dar. Es finden sich keine Binnenechos. Mit Hilfe der verfügbaren Software ist eine relativ genaue Bestimmung der Tumordicke möglich, was zur präoperativen Festlegung des Sicherheitsabstandes hilfreich ist. Eine sichere Unterscheidung zwischen Melanom und Nävuszellnävus ist nicht immer gegeben, da das sonographische Bild eines Nävuszellnävus ebenfalls echoarme Areale unter echoreichem Eingangsecho aufweisen kann [Schmid-Wendtner, 2000].

1.6.4. Histopathologische Diagnostik

Histologische Präparate werden nach verschiedenen Gesichtspunkten beurteilt. Zum einen wird der Melanomtyp bestimmt. Des weiteren werden die Tumordicke in mm nach Breslow

und die Eindringtiefe nach Clark ermittelt. Auch nach Ulzeration, Regression, Einbruch in Lymph-/Blutgefäße, Perineuralscheiden und Mikrosatelliten muss gesucht werden.

1.6.5. Ausbreitungsdiagnostik

Wichtig ist der Ausschluss von Zweitmelanomen und die Beurteilung der vorhandenen Nävi [Kaufmann et al., 2006]. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft empfiehlt in Ihren Leitlinien eine gewisse Basisdiagnostik für alle invasiven Melanome. Diese besteht aus einer Lymphknoten-sonographie des regionären Abflussgebietes, einer Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum, einer Röntgenthoraxaufnahme und Laboruntersuchungen (BSG, Blutbild, LDH, alkalische Phosphatase und Leberenzyme) [Kaufmann et al., 2006].

Die Beurteilung der regionären Lymphknoten wird mit einer 7,5 MHz-Lymphknoten-Sonographie durchgeführt. Sie erlaubt eine Früherkennung von befallenen Lymphknoten, da sie wesentlich sensitiver ist als die reine Palpation. Es ist möglich, bereits Strukturen mit einem Durchmesser von 0,3 mm zu erfassen. Das sonographische Bild einer Melanommetastase ist eine echoarme bis echoleere, scharf begrenzte Rundstruktur. Zusätzlich kann man in der Duplex-Sonographie häufig noch eine periphere Vaskularisation feststellen. Somit ist die niederfrequente Sonographie ein wichtiges Mittel zur Ausbreitungsdiagnostik, da der Patient zudem keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird. Dennoch gibt es einige Differentialdiagnosen bei Vorliegen eines echoarmen Lymphknotens (zum Beispiel Zysten, akut entzündliche Lymphknoten oder Hämatome), so dass die sonographische Diagnose ebenfalls orientiert an Klinik und Verlauf gestellt werden sollte [Schmid-Wendtner, 2000].

Im Rahmen der Abdominalsonographie können zum Beispiel benigne Befunde wie Leberzysten gleich zu Anfang dokumentiert werden, um eine spätere umfangreiche Diagnostik zur Dignitätsbestimmung zu vermeiden [Kaufmann et al., 2006].

Bei Melanomen mit höherem Risiko (Tumordicke > 1,5mm) können zusätzlich weitere Untersuchungen, wie eine Schädel-CT, eine MRT, eine Szintigraphie oder eine PET-CT durchgeführt werden. Dies hängt jedoch vom Einzelfall ab.

1.7. Therapie

1.7.1. Therapiemodalitäten

Ist die Diagnose des malignen Melanoms klinisch oder histologisch anzunehmen ist auf Grund der geringen Chemo- und Strahlensensibilität dieses Tumors die Therapie der Wahl die Exzision in toto mit Sicherheitsabstand [Parker und Zitelli, 1996]. Wird ein bereits invasiv wachsendes Melanom im Stadium I oder II (geringe Eindringtiefe, ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen) diagnostiziert, kann eine Heilung durch lokale Exzision erreicht werden [Parker und Zitelli, 1996]. Die Auswahl des Sicherheitsabstandes richtet sich hierbei nach der Tumordicke nach Breslow. In den 70er Jahren war ein großer Sicherheitsabstand von 5cm, unabhängig von der Tumordicke, Standard. Spätere Studien zeigten jedoch keine bessere Prognose für einen Sicherheitsabstand von 5cm im Vergleich zu 2cm [Garbe und Eigentler, 2007]. Verschiedene Nationen sprachen mittlerweile dieselben Empfehlungen bezüglich des Sicherheitsabstandes aus. Die Empfehlungen der Leitlinien sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tumordicke	Sicherheitsabstand (in situ gemessen)
MM in situ	0,5 cm
Breslow <= 2mm	1 cm
Breslow > 2mm	2 cm

Tabelle 8 Empfohlener Sicherheitsabstand bei Exzision eines MM in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow

[Garbe und Eigentler, 2007].

Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit Dacarbazin, Cisplatin oder Tumornekrosefaktor kann zur Ergänzung der chirurgischen Therapie bei ausgedehnten Befunden an den Extremitäten eingesetzt werden. Diese Methode wird jedoch kontrovers diskutiert und gehört nicht zu den Empfehlungen [Alexander, Jr. et al., 1996].

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde noch keine ausreichend wirksame Therapie zur Behandlung des viszeral metastasierten Melanoms entwickelt [Eigentler et al., 2003; Schadendorf, 2002]. Im Stadium der Fernmetastasierung ist die Therapie grundsätzlich als palliativ anzusehen [Garbe und Eigentler, 2004]. Hier hat die operative Therapie einen begrenzten Stellenwert. Im Falle von singulären Organmetastasen sollte eine vollständige Metastasenresektion (R0-Resektion) angestrebt werden, vor allem bei einer begrenzten Anzahl von Lungenmetastasen [Leo et al., 2000] oder Hirnmetastasen [Douglas und Margolin, 2002]. Auch bei Leber-, Nieren- oder Milzmetastasen kann die Exzision die Therapie der Wahl sein [Garbe und Eigentler, 2004]. Bei Fernmetastasen ist die operative Therapie nur eine Option, wenn bestimmte Voraussetzungen wie der Befall nur eines Organsystems, eine lokale operable Zugänglichkeit und eine begrenzte Metastasenanzahl und -größe, erfüllt sind [Garbe und Eigentler, 2004]. Durch eine Reduktion der Tumormasse bei disseminiertem Organbefall kann das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel nicht aufgehalten werden [Garbe und Eigentler, 2004].

Die momentan gängige systemische medikamentöse Behandlung wird immer noch kontrovers diskutiert. Das Chemotherapeutikum der Wahl ist Dacarbazin als Monotherapie oder in Kombination mit Interferon alpha (Immunochemotherapie) [Eigentler et al., 2003]. Doch auch hierbei sind die Ansprechraten nicht zufriedenstellend und der Benefit oft nur von kurzer Dauer. Im Vergleich zur Monochemotherapie mit Dacarbazin steht die Polychemotherapie. Da sie aber zu keiner signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, jedoch eine sehr hohe Toxizität hat, ist die Polychemotherapie weitgehend in den Hintergrund getreten [Garbe und Eigentler, 2004]. Die medikamentöse First-line Therapie besteht also in einer Monochemotherapie mit Dacarbazin oder ähnlich wirkenden Stoffen wie Temozolomid, Fotemustin oder Vindesin [Garbe und Eigentler, 2004]. Ist die Metastasierung besonders ausgedehnt oder leidet der Patient unter starken Symptomen, kann auch primär eine Polychemotherapie (z. B. BOLD- oder DVP-Schema) durchgeführt werden [Garbe und Eigentler, 2004].

Die Ansprechraten des malignen Melanoms auf eine Strahlentherapie sind eher schlecht. Indikationen können jedoch symptomatische Metastasen sein, die Beschwerden verursachen. Hier kommen als Indikation Knochenmetastasen mit statischer Gefährdung, inoperable oder symptomatische Hirnmetastasen, Lebermetastasen mit Kapselspannungsschmerz oder funktionseinschränkende Lungenmetastasen in Betracht [Garbe und Eigentler, 2004].

Studien zu Vakzinierungstherapien mit dem Ziel einer aktiven, spezifischen Immunisierung haben bisher keine Verlängerung der rezidivfreien oder Gesamtüberlebenszeit gezeigt [Hauschild und Kleeberg, 2006]. Auch bezüglich der neuen sogenannten „targeted therapies“ (wie z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper, Farnesyltransferaseinhibitoren, Proteasominhibitoren, m-TOR-Antagonisten und Antisense-Moleküle) kann mit den bisherigen Studien ohne klar definierte onkogenbasierte Diagnostik keine Überlegenheit gegenüber den konventionellen Stoffen nachgewiesen werden [Hauschild et al., 2008].

1.7.2. Biopsie des Wächterlymphknotens

Bei der Sentinel lymph node-Biopsie handelt es sich um eine selektive Entnahme des «Wächterlymphknotens» (Sentinel lymph node), als der ersten Station des Lymphabflussgebietes des Primärtumors. Diese Technik erlaubt bei minimalem chirurgischen Eingriff ein mikroskopisches Staging der Lymphknotensituation [Porter et al., 2000; Gershenwald et al., 2000b; Bachter et al., 1998]. Der Sentinel lymph node ist die „Filterstation“, welche die Tumorzellen obligatorisch passieren müssen, bevor sie in andere Lymphknoten vordringen können [Morton et al., 1992]. Multicenter-Studien zeigten, dass der Wächterlymphknoten in eindeutigem Zusammenhang mit der rezidivfreien Überlebenszeit steht [Gershenwald et al., 1999]. Vor der Operation werden szintigraphisch die Lymphabflusswege des Primärtumors beurteilt und der Sentinel-Lymphknoten lokalisiert [Pijpers et al., 1995]. Hier werden radioaktiv markierte Substanzen (z. B. mit ^{99m}Tc markiertes humanes Serumalbumin) in die Region des Primärtumors injiziert. In dem darauffolgenden Szintigramm können nun die anreichernden Lymphknoten lokalisiert werden. Nun kann intraoperativ mit Hilfe

einer Gammasonde die exakte Lage des Lymphknotens bestimmt werden. Die anreichern- den Lymphknoten werden exstirpiert und histologisch aufgearbeitet [Bachter et al., 1998; Buchels et al., 1998]. Bei positivem Lymphknotenbefall wird eine Ausräumung der Lymph- knotenstation empfohlen, jedoch ist ein prognostischer Vorteil noch nicht gesichert [Essner et al., 1999].

1.7.3. Staging und Nachsorgeuntersuchungen

Nachsorgeempfehlungen:

Im Rahmen der Therapie des malignen Melanoms spielt das Staging eine zentrale Rolle. Die Modalitäten sind abhängig vom gegenwärtigen Stadium des Patienten. Die Schemata variieren in den einzelnen Ländern. Orfanos et al. gaben 1994 Empfehlungen zur effektiven Nachsorge von Melanompatienten (siehe Tabelle 8). Diese werden auch heute noch in den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft favorisiert. Liegt ein In-situ-Melanom vor, genügt eine jährliche körperliche Untersuchung. Bei Patienten im DDG-Stadium I und IIa wird zur Verlaufskontrolle die klinische Untersuchung mit Erhebung des Lymphknotenstatus in anfangs vierteljährlichen, dann 6-monatigen Abständen empfohlen, dazu eine jährliche Lymphknotenultraschalluntersuchung, Röntgenthoraxaufnahme und Abdomensonographie. Weiterführende radiologische Diagnostik ist in diesem Stadium nicht indiziert, da die Detektionsrate sehr niedrig ist [Gershenwald et al., 2000a]. Bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko oder regionären Metastasen (DDG-Stadium IIb und IIIa,b) sind die Untersuchungen in den ersten 5 Jahren halbjährlich indiziert, die körperliche Untersuchung vierteljährlich. Im Stadium der Fernmetastasierung (DDG-Stadium IV) hängt die Nachsorge vom individuellen Zustand des Patienten ab [Orfanos et al., 1994].

Risikogruppe	klinische Untersuchung, Inspektion und LK-Status	LK-Sonographie	Thorax-Röntgen	Abdomensonographie
Melanoma in situ	1 x jährlich	nicht indiziert	nicht indiziert	nicht indiziert
MM mit niedrigem Metastasierungsrisiko Stadium I, IIa (DDG)	bis zum 3.-5. Jahr vierteljährlich, dann halbjährlich	jährlich	jährlich	jährlich
MM mit hohem Metastasierungsrisiko und MM mit regionären Metastasen Stadium IIb, IIIa, IIIb (DDG)	bis zum 3.-5. Jahr vierteljährlich, dann halbjährlich	bis zum 5. Jahr halbjährlich, dann jährlich	bis zum 5. Jahr halbjährlich, dann jährlich	bis zum 5. Jahr halbjährlich, dann jährlich
MM mit Fernmetastasen (Stadium IV DDG)	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf

Tabelle 9 Tumornachsorgeempfehlungen bei Melanompatienten

[Orfanos et al., 1994].

90% der Metastasen treten in den ersten 5 Jahren nach Erstdiagnose auf. Deswegen ist in diesem Zeitraum die Nachsorge engmaschiger. Dennoch sind die Studien bezüglich der Nachsorgeprinzipien kontrovers. Garbe et al. fanden in ihrer prospektiven Studie 2003 83% aller Rezidive bei Patienten im Stadium I-III während der Nachsorge. In 17% der Fälle wurde das Rezidiv vom Patienten selber entdeckt, bei 21% in der Lymphknotenultraschalluntersuchung und bei 50% durch die klinische Untersuchung [Garbe et al., 2003]. In einer anderen Studie wurden Rezidive eher durch den Patienten selber (47%) als durch die Nachsorgeuntersuchungen (26%) gefunden [Dicker et al., 1999].

Weitere Untersuchungen:

- *CT(Computertomographie):*

Die Computertomographie basiert auf der Visualisierung von Schichten unter-

schiedlicher Dichte und Quantifizierung der Dichteunterschiede mittels Röntgenstrahlen. Mit Einführung der Einzelschicht-Spiral-CT Anfang der Neunziger Jahre konnten erstmals komplette Volumendatensätze erstellt werden. Diese bilden die Grundlage für dreidimensionale Bildrekonstruktionen. Limitierend war jedoch die Rotationszeit von 1 Sekunde. In den darauffolgenden Jahren konnte dann ein 2-Schicht-Spiral-Scanner eingeführt werden, bis es dann 1998 mit der Vorstellung eines 4-Zeilen-CT zum Durchbruch kam. Die 16-Zeiler-Geräte, die seit 2001 auf dem Markt sind, erlauben nun eine Gantry-Rotationszeit von nur 0,5 Sekunden. Die dünnsten Schichtdicken von 16-mal 0,75mm Kollimation erlauben eine hervorragende transversale Auflösung, Grundlage für die dreidimensionale Bildrekonstruktion. Die Untersuchungszeit liegt im Mittel unter 15 Sekunden pro Scan [Flohr et al., 2004]. In den letzten Jahren wurden nun sogar 32- und 64-Zeiler-Geräte entwickelt. Bei den 64-Zeilern werden 64 Schichten pro Umkreisung des Patienten durch die Röntgenröhre und den Detektor aufgenommen, wobei eine Umdrehung nur noch 0,33 Sekunden dauert.

- *FDG-PET(Fluor-18-Desoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie):*
Die FDG-PET ist bisher kein Standardverfahren in der Melanomdiagnostik, kommt aber immer häufiger zum Einsatz. Die Funktion beruht darauf, dass die radioaktiv markierte Glukose analog zu normaler Glukose in die Zellen aufgenommen und verstoffwechselt wird. Da Tumorzellen häufig einen höheren Stoffwechselumsatz haben wird eine größere Menge radioaktiv markierter Glukose umgesetzt, was zu einem verstärkten Signal führt [Beyer et al., 2000].
- *PET-CT:*
Die PET-CT koppelt diese beiden zuletzt angeführten Methoden. Das bietet den Vorteil, dass durch die CT sowohl eine Aussage über genaue anatomische Lokalisation, Morphologie und Größe der Läsion getroffen werden kann, als auch über die funktionelle Aktivität in der PET durch eine abnorme Speicherung [Beyer et al., 2000].

- *MRT(Magnetresonanztomographie):*

Die Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie wurde Anfang der siebziger Jahre entwickelt und hatte sich einige Jahre später schon in der klinischen Routine integriert. Die Grundlagen wurden bereits in den fünfziger Jahren entdeckt. 1952 wurde Felix Bloch und Edward Mills Purcell dafür der Nobelpreis für Physik verliehen. Paul Lauterbur, der die Gradienten-Technik einführte, und Sir Peter Mansfield, der mit der Erstbeschreibung des „Echo-planar-imagings“ erst dessen Entwicklung und damit eine schnellere Bildanalyse, sowie die klinische Anwendung ermöglichte, wurden 2003 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet. Anfang der achtziger Jahre hielt die MRT dann Einzug als bildgebendes Verfahren in die medizinische Praxis. [Behrens und Normann, 2004]. Bei der Kernspintomographie wird zur Bildentstehung die Tatsache genutzt, dass Protonen einen Eigendrehimpuls (Spin) haben. Dadurch erhalten Atomkerne ein magnetisches Moment. Durch das starke Magnetfeld, dem der Patient ausgesetzt ist, richten sich die rotierenden Kerne mit einer Präzessionsbewegung diesem statischen Feld entsprechend aus. Durch zusätzliche kurzfristige Hochfrequenzfelder werden die Protonen ausgelenkt. Fällt dieser Impuls weg, kehren sie wieder in ihre ursprüngliche Position im Magnetfeld zurück. Durch das Wiederausrichten wird Spannung erzeugt und als Signal für jedes Volumenelement aufgezeichnet. Da der menschliche Körper zu zwei Dritteln aus Wasser besteht, jedoch zu verschiedenem Gehalt in den einzelnen Geweben und Organen, können diese durch das unterschiedliche Signal voneinander abgegrenzt werden. Aufgrund der präzisen Informationen über die anatomischen Verhältnisse und die detaillierten Ergebnisse kann die MRT häufig invasive Diagnostik ersetzen [Behrens und Normann, 2004].

- *Skelettszintigraphie:*

Bei Primärtumoren mit hohem Metastasierungsrisiko (Tumordicke > 1,5mm) oder bei Verdacht auf Knochenmetastasen kann eine ^{99m}Tc-Technetium-Szintigraphie durchgeführt werden [Daldrup-Link et al., 2001].

2. Materialien und Methoden

2.1. *Patientenkollektiv*

Die Studie umfasste 43 Patienten, zwei Patienten verweigerten jedoch die Kernspintomographie aufgrund von Klaustrophobie. Untersucht wurde also 41 Patienten (17 Frauen und 24 Männer) mit malignem Melanom im AJCC Stadium III oder IV. Die genauen Patientencharakteristika sind in Tabelle 9 dargestellt. Es handelte sich um Patienten, bei denen im Rahmen der Melanomnachsorge ein Staging angesetzt war. Die Untersuchungen wurden in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Nach Ausschluss von Kontraindikationen für die MRT (Herzschrittmacher, Metallimplantate, Klaustrophobie, eingeschränkte Nierenfunktion, Schwangerschaft) oder CT (Kontrastmittelallergie, Schwangerschaft, Hyperthyreose, eingeschränkte Nierenfunktion) wurden die Patienten in einem definierten Zeitraum (2 Wochen) im Rahmen einer Verlaufskontrolle einer kontrastmittelgestützten Ganzkörpermagnetresonanztomographie und einer Ganzkörpercomputertomographie unterzogen.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen erteilte die Genehmigung für die Studie. Die Patienten wurden genau über den Verlauf der Studie und den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Der maximale zeitliche Abstand zwischen den beiden Untersuchungen durfte 14 Tage nicht überschreiten, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Progress oder Regression der Tumorausbreitung, also eine Veränderung der detektierten Läsionen, auszuschließen.

Charakteristika	Patienten n	
Geschlecht		
	männlich	24 (59%)
	weiblich	17 (41%)
Alter		
	0-40 Jahre	5 (12,2%)
	41-50 Jahre	7 (17,1%)
	51-60 Jahre	10 (24,4%)
	>60 Jahre	19 (46,3%)
klinisches Stadium		
	III	9 (22%)
	IV M1a	4 (9,7%)
	IV M1b	7 (17,1%)
	IV M1c	17 (41,5%)
	nicht eingestuft	4 (9,7%)
Organbeteiligung (Mehrfachangabe möglich)		
	Lunge	20 (48,8%)
	Leber	19 (46,3%)
	Milz	9 (22%)
	Nieren	3 (7,3%)
	Nebennieren	7 (17,1%)
	Subkutanes Fettgewebe	12 (29,3%)
	Muskel	8 (19,5%)
	Knochen	13 (31,7%)
	Gehirn	9 (22%)
	Lymphknoten	27 (65,9%)

Tabelle 10 Charakteristika des Patientenkollektivs (n=41).

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1. Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die Ganzkörper-Kernspintomographie wurde ein neues 1,5 Tesla-System verwendet (Avanto, Siemens AG, Erlangen). Erstmalig präsentiert wurde die Technologie der Total imaging Matrix (TIM) im November 2003. Hierbei werden Multikanalhochfrequenztechnologie und parallele Bildgebung vereint. Das Magnetom Avanto war das erste TIM-System. Durch die Kombination von bis zu 76 Matrixspulenelementen mit bis zu 32 unabhängigen Hochfrequenzkanälen wird ein maximales Signal-Rausch-Verhältnis erreicht, da dieses mit der Zahl der Spulen ansteigt. Bei der von Siemens weiterentwickelten Version der parallelen Bildgebung iPAT (integrierte Parallel-Acquisition-Technique) werden durch die Verwendung

von Multi-Element-Spulen für den parallelen Empfang von Magnetresonanz-Signalen entweder eine Verkürzung der Erhebungszeit oder eine Verbesserung der räumlichen Auflösung erreicht. So werden zum Beispiel bei der Bildgebung der Lunge mit T2-gewichteten HASTE-Sequenzen durch iPAT Unschärfeartefakte verringert. Auch können durch die schnellere Bildakquisition mehr Schichten pro Atempause erzeugt werden. Dank der Ganzkörperspule des Avanto lässt sich eine komplette Bildgebung von Kopf bis Fuß ohne Veränderung der Position des Patienten in einer Stunde erreichen, durch Kombination eines field-of-view von 500mm mit einer automatischen Bewegung des Tisches über eine Länge von 205cm.

Die Ganzkörper-MRT wurde in fünf Tischpositionen in der koronaren Schnittführungsrichtung (Schädel/Thorax, Thorax/Abdomen, Becken, proximale untere Extremität und distale untere Extremität) und in der axialen Schnittführung (Schädel, Thorax, Abdomen, Becken) durchgeführt. Zusätzlich wurde nach Injektion von Gadolinium-diethyltripentansäure (Gd-DTPA) (Magnevist, Schering, Berlin) eine kontrastmittelgestützte MRT durchgeführt. Abbildung 1 zeigt eine Bildauswahl zu den verwendeten Sequenzen.

Das vollständige Sequenzprotokoll ist in Tabelle 11 angeführt.

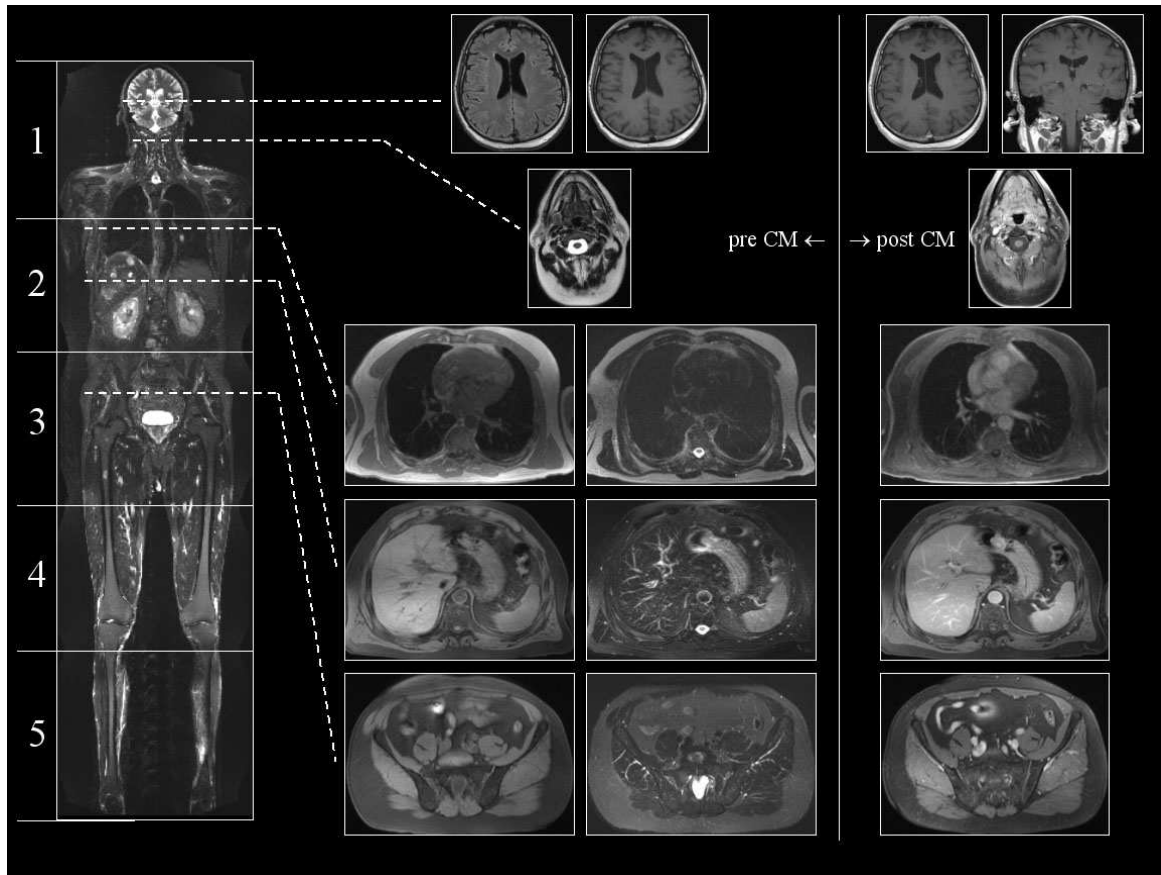


Abbildung 1 Bildbeispiele der verwendeten Sequenzen des Sequenzprotokolls der Ganzkörper-MRT.

Region	Sequenzen	Schnitt- ebene	räumliche Auflösung (mm ³)	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Akquisitions- zeit (s)
ganzer Körper	T2w STIR-TSE	koronar	1,8x1,3x5,0	8540	87	150	877
Gehirn	Flair	axial	1,2x0,9x4,0	8800	108	2500	160
	T1w-SE	axial	0,9x0,9x4,0	500	7,8	-	183
Hals	STIR	axial	1,2x0,9x5,0	6180	59	150	137
Thorax	T2w-STIR-TSE (multi breath-hold)	axial	1,8x1,2x6,0	3800	100	150	46
	T1w-VIBE 3D (breath-hold)	axial	2,0x2,0x2,0	3,37	1,21	-	2x18
Abdomen	T2w-TSE fatsat (atmungsgetriggert)	axial	2,1x1,5x6,0	242	4,13	-	57
	T1w-FLASH2D fatsat (multi breath-hold)	axial	1,6x1,2x6,0	>3800	95	-	>106
Becken	T2w STIR-TSE	axial	1,5x1,2x4,0	7100	70	150	271
nach intravenöser Applikation von Gd-DTPA:							
Gehirn	T1w-SE	axial	1,8x1,3x5,0	400	7,8	-	228
	T1w-SE	koronar	0,9x0,9x4,0	599	7,8	-	254
Hals	T1w-FLASH2D fatsat	axial	1,1x0,8x5,0	554	4,13	-	75
Thorax	T1w-VIBE 3D (breath-hold)	axial	2,0x2,0x2,0	3,37	1,21	-	2x18
Abdomen	T1w-FLASH2D fatsat (multi breath-hold)	axial	2,1x1,5x6,0	242	4,13	-	57
Becken	T1w-FLASH2D fatsat	axial	2,1x1,5x4,0	242	4,13	-	57
T2w-STIR-TSE: T2-weighted short tau inversion recovery turbo spin echo;							
T1w-SE: T1-weighted spin echo							
FLAIR: fluid attenuated inversion recovery							
T1w-VIBE 3D breath-hold: T1-weighted volumetric interpolated, three-dimensional breath-hold							
T2w-TSE: T2-weighted turbo spin echo							
T1w-FLASH: T1-weighted fast low angle shot							

Tabelle 11 Sequenzprotokoll MRT.

2.2.2. Computertomographie (CT)

Die kontrastmittelgestützte Computertomographie wurde mit Hilfe einer konventionellen Spiral-Computertomographen, dem Somatom Sensation 16 (Siemens AG, Erlangen), durchgeführt. Die Ganzkörper-CT lief in zwei verschiedenen Sitzungen ab.

Zum einen die Computertomographie der Leber (nativ, 120 kV, 80 mA, Schichtdicke / Rekonstruktionsintervall 5mm/5mm, Kollimation 0,75, in-plane-Auflösung 7 mm), die Thorax-CT (kontrast-mittelgestützt, 120 kV, 120 mA, erste Schichtdicke/Rekonstruktionsintervall 5mm/5mm, zweite Schichtdicke / Rekonstruktionsintervall 10mm/5mm MIP THIN 3D-Mode, Kollimation 1,5, in-plane-Auflösung 7mm), die CT von Abdomen und Becken (kontrast-mittelgestützt, 120 kV, 140 mA, erste Schichtdicke / Rekonstruktionsintervall 5mm/5mm, zweite Schichtdicke / Rekonstruktionsintervall 3mm/2,5mm 3D-Mode, Kollimation 0,75, in plane-Auflösung 7mm) und die CT des Halses (kontrastmittelgestützt, 120 kV, 200 mA, erste

Schichtdicke / Rekonstruktionsintervall 4mm/4mm, zweite Schichtdicke/ Rekonstruktionsintervall 3mm/3mm 3D-Mode, Kollimation 0,75, in-plane-Auflösung 4mm). In einer anderen Untersuchung wurde eine Computertomographie des Schädels durchgeführt (kontrastmittelgestützt, 120 kV, Schichtdicke 3mm in-plane-Auflösung 4mm; das Gehirn kontrastmittelgestützt, 120 kV, Schichtdicke/Rekonstruktionsintervall 9mm/3mm, in-plane-Auflösung 4mm). Insgesamt wurden 150 ml Kontrastmittel für Leber, Abdomen, Becken, Hals und Thorax verwendet, 50 ml für die Schädel-CT. Die Verzögerung betrug 35 Sekunden für den Thorax, 60 Sekunden für Abdomen und Becken und 25 Sekunden für den Hals. Der distale Femur, das Knie und die distale untere Extremität wurden nicht untersucht. Die gesamte Computertomographie von Hals, Thorax, Abdomen, Becken und Schädel dauerte ungefähr 10 bis 15 Minuten.

2.3. Auswertung

Die CT- und MRT- Bilder wurden von zwei erfahrenen Radiologen (11 Jahre und 25 Jahre Berufserfahrung) unabhängig voneinander befundet. Die Ergebnisse des jeweils anderen wurden ihnen nicht mitgeteilt. Bei Abweichungen der Interpretationen wurden die Bilder erneut von beiden Radiologen in Augenschein genommen um einen Konsens zu finden. Es wurde beurteilt nach dem Kriterium ob sich in den jeweiligen Organen Metastasen befanden oder nicht. Tumorverdächtige Läsionen wurden in Lunge, Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, subkutanem Fettgewebe, Muskel, Knochen und Gehirn dokumentiert, ebenso in den verschiedenen Lymphknotenstationen (zervikal/nuchal, axillär, mediastinal, hilär, mesenterial, retroperitoneal, pelvin/iliakal und inguinal).

Die Bilder wurden gemäß der gängigen radiologischen Kriterien bewertet. Metastasen wurden charakterisiert als Raumforderungen mit tumorverdächtiger Form, auffälliger Signalabschwächung oder pathologischer Anreicherung nach intravenöser Kontrastmitteldgabe. Die Großzahl der physiologischen Lymphknoten hat eine ovale Form, während sich vergrößerte Lymphknoten rund darstellen. Als suspekt wurden Lymphknoten mit einem Durchmesser über 10mm und einer eher runden Form gewertet. Die metastatisch veränderten Lymphknoten beim malignen Melanom weisen eine höhere Signalintensität in nativen T1-

gewichteten MRT-Bildern auf, da Zellen, die Melanin enthalten, die T1-Relaxationszeit herabsetzen. Da die MRT auch Lymphknoten erfasste, die kleiner als 10mm waren, wurden also diejenigen als suspekt bewertet, die ein verstärktes Signal in T1-gewichteten Bildern zeigten. Daraufhin wurde ihre Größe in die Bewertung aufgenommen. In diesem Fall wurden dann die entsprechenden Lymphknoten in der CT ebenfalls dokumentiert. Zur Größenangabe wurde jeweils der größte Durchmesser der Läsion verwendet und in CT und MRT verglichen. War eine metastasensuspekte Läsion in einer der beiden Bildgebungen nicht zu sehen, wurde die Größe mit „null“ angegeben.

Die Gesamtsumme der Patienten, bei denen Metastasen in den jeweiligen Organen (Lunge, Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, subkutanes Fettgewebe, Muskel, Knochen und Gehirn) erfasst wurden, ist in organspezifischen Kreisdiagrammen aufgeführt. Anteilig daran werden die Prozentsätze der Patienten, bei denen in der CT mehr Metastasen als in der MRT (bezeichnet mit „CT > MRT“), in der MRT mehr Metastasen als in der CT (bezeichnet mit „MRT > CT“), die gleiche Anzahl in beiden Bildgebungen (bezeichnet als „CT = MRT“) oder Metastasen nur in CT oder MRT gesehen wurden (bezeichnet mit „nur CT“ bzw. „nur MRT“) dargestellt. Zusätzliche Kreisdiagramme zeigen die Gesamtzahl aller erfassten Metastasen im entsprechenden Organ und den Anteil derer, die nur von der CT (bezeichnet mit „nur CT“), nur von der MRT (bezeichnet mit „nur MRT“) und von beiden Methoden (bezeichnet mit „CT = MRT“) diagnostiziert wurden. Ebenso angegeben sind der Mittelwert und die Standardabweichung.

2.4. Dokumentation und Statistik

Für die Dokumentation der Daten wurde Excel 6.0 (Microsoft Inc., USA) verwendet. Es wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median berechnet. Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von Sigma Plot®2000 (SPSS Inc., Illinois, USA). Die Größe der einzelnen Metastasen wurde in Millimeter angegeben und anschließend in Box Plots für die jeweiligen Organe dargestellt. Der Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile wurden als vertikale

Boxen mit Streubereich aufgeführt. Zusätzlich wurden alle Ausreißerwerte über der 90. Perzentile und unter der 10. Perzentile als Streuungsparameter aufgetragen. Gab es weniger als sechs Läsionen in einem Organ, wurde nur ein Streuungsdiagramm erstellt. Für jedes Organ wurden separat für die Läsionen, die in CT und MRT (bezeichnet mit „MRT und CT“) dargestellt wurden, Box Plots erstellt. Die Boxen der Läsionen, die nur in der MRT (oder CT) dargestellt wurden, sind bezeichnet mit „nur MRT“ (oder „nur CT“).

Die Gesamtsumme der Patienten, bei denen Metastasen in den jeweiligen Organen (Lunge, Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, subkutanem Fettgewebe, Muskel, Knochen und Gehirn) erfasst wurden, wird mit Hilfe von Excel in organspezifischen Kreisdiagrammen dargestellt. Anteilig daran werden die Prozentsätze der Patienten, bei denen in der CT mehr Metastasen als in der MRT (bezeichnet mit „CT > MRT“), in der MRT mehr Metastasen als in der CT (bezeichnet mit „MRT > CT“), die gleiche Anzahl in beiden Bildgebungen (bezeichnet als „MRT = CT“), oder Metastasen nur in CT oder MRT gesehen wurden (bezeichnet mit „nur CT“ bzw. „nur MRT“) gezeigt. Zusätzliche Kreisdiagramme geben die Gesamtzahl aller erfassten Metastasen im entsprechenden Organ und den Anteil derer an, die nur in der CT (bezeichnet mit „nur CT“), nur in der MRT (bezeichnet mit „nur MRT“) und von beiden Methoden (bezeichnet mit „MRT = CT“) diagnostiziert wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Einleitung

Im Zeitraum von Februar 2004 bis Oktober 2004 wurden bei 41 von 43 Patienten eine Ganzkörper-MRT und eine Ganzkörper-CT erfolgreich durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse waren 2006 auch Grundlage für eine Publikation von Müller-Horvat et al. [Müller-Horvat et al., 2006].

Zwei Patienten verweigerten die Kernspintomographie aufgrund von Klaustrophobie. 37 der 41 untersuchten Patienten litten unter einem malignem Melanom der Haut, vier Patienten unter Aderhautmelanomen. Die Summe der detektierten Metastasen beider Bildgebungen zusammen bei den 41 Patienten betrug 775. Die Ganzkörpercomputertomographie erfasste 522 Metastasen, wohingegen bei der Ganzkörperkernspintomographie 730 Metastasen dargestellt wurden. Zusätzlich wurden 45 Lungenmetastasen nur in der CT dargestellt. Vier Patienten wurden nach der Exzision von metastasensuspekten Lymphknoten untersucht. Bei ihnen wurde weder in der CT noch in der MRT ein Hinweis auf weitere Metastasierung gefunden. Eine vollständige Patientencharakteristik zeigt Tabelle 10. Die Anzahl der Metastasen in den entsprechenden Organen, die in CT und MRT dargestellt wurden, ist aus Tabelle 12 ersichtlich.

Beteiligtes Organ	Metastasen, die von der CT dargestellt wurden	Metastasen, die von der MRT dargestellt wurden
Lunge	188	143
Leber	122	199
Milz	26	54
Nieren	4	4
Nebennieren	7	7
Subkutanes Fettgewebe	39	61
Muskel	4	11
Knochen	23	132
Gehirn	15	25
Lymphknoten	94	94
Gesamtzahl	522	730

Tabelle 12 Anzahl der in CT und MRT dargestellten Metastasen in den jeweiligen Organen.

3.1.1. Lunge

Die Ganzkörpercomputertomographie erfasste mehr Lungenmetastasen als die Ganzkörperkernspintomographie (Tabelle 12). Bei 2/20 Patienten (10%) wurden in der CT Lungenmetastasen mit einer durchschnittlichen Größe von 5 ± 1 mm registriert, die in der MRT nicht sichtbar waren. Alle Lungenrundherde größer als 5 mm wurden von der MRT dargestellt. Bei 6/20 Patienten (30%) brachte die CT mehr Metastasen zum Vorschein als die MRT, dies hatte jedoch keine Auswirkungen auf den weiteren Therapieverlauf. Abbildung 2 zeigt MRT- und CT-Bilder einiger Lungenmetastasen. In Abbildung 3 ist die statistische Auswertung dargestellt.

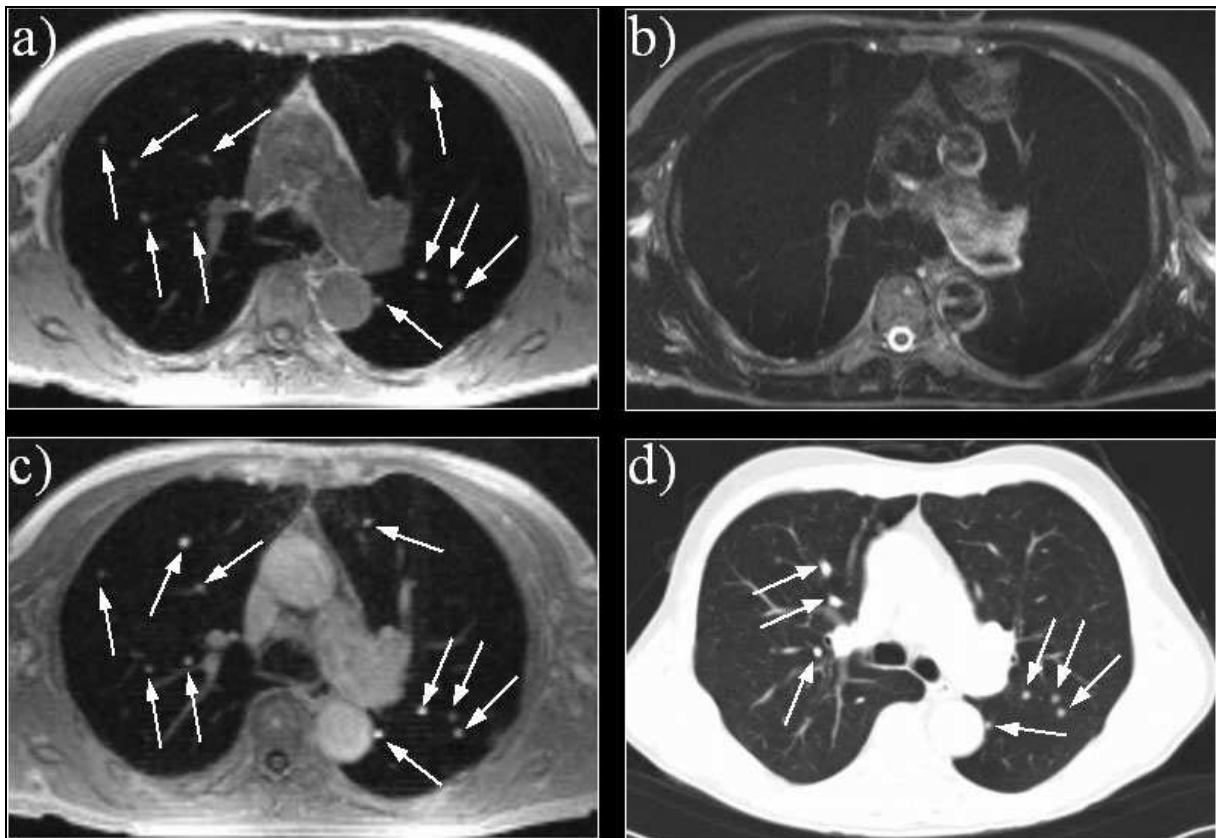


Abbildung 2 Bildbeispiele Lunge

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz, c) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz d) kontrastmittelgestützte CT. Die Pfeile zeigen metastasenverdächtige Rundherde.

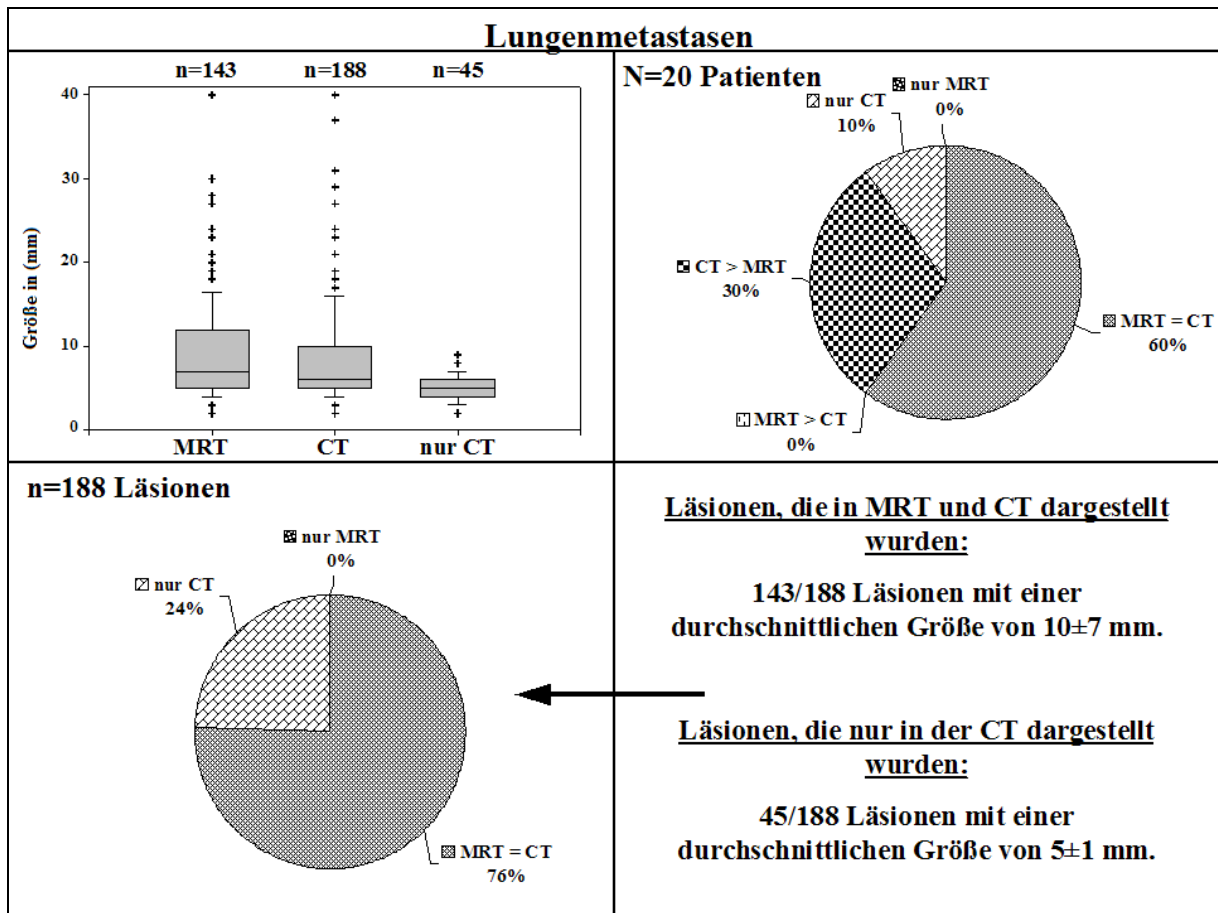


Abbildung 3 Statistische Auswertung Lungenmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Läsionen, die jeweils in MRT bzw. CT in der Lunge dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der in der Lunge dargestellten Läsionen.

3.1.2. Leber

Bezüglich der Detektion kleiner Lebermetastasen war die MRT der CT überlegen, sie stellte bei 8/19 Patienten (42%) mehr Metastasen dar als die CT. Im Falle von drei Patienten (16%) waren die Metastasen allein in der MRT zu sehen. Die kleinste Läsion, die von der MRT erfasst wurde, hatte einen Durchmesser von 3mm und wurde in der CT nicht dargestellt (siehe Abbildung 4). Die minimale Größe der Läsionen, die in der CT erfasst wurden, betrug 5mm. Insbesondere für die Diagnose kleiner Läsionen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 9 ± 5 mm zeigte sich die MRT überlegen. Abbildung 5 zeigt die statistische Auswertung.

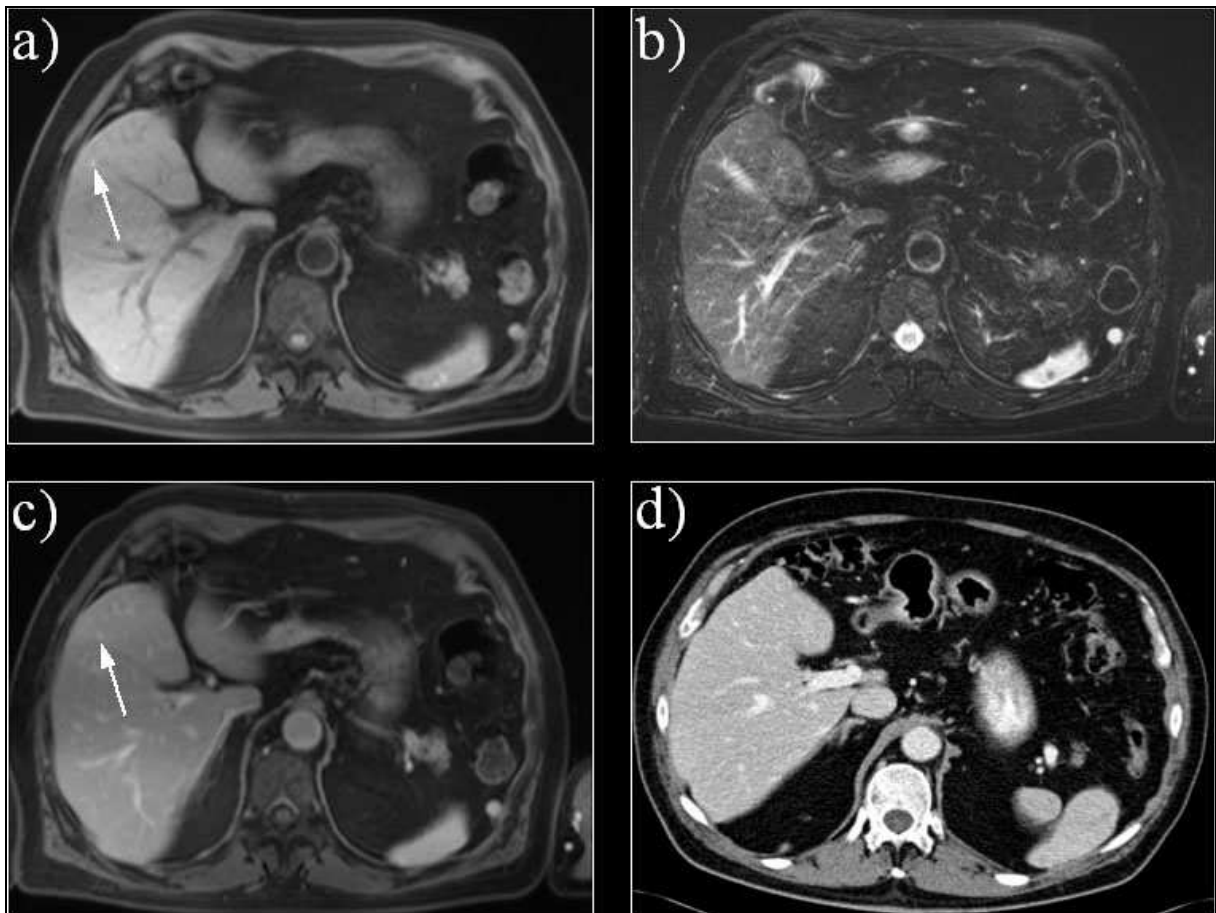


Abbildung 4 Bildbeispiele Leber

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz,
c) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz, d) kontrastmittelgestützte CT. Die Pfeile zeigen eine kleine Lebermetastase (3mm) in den T1-gewichteten Sequenzen, die in der T2-gewichteten Sequenz und in der CT nicht zu sehen ist.

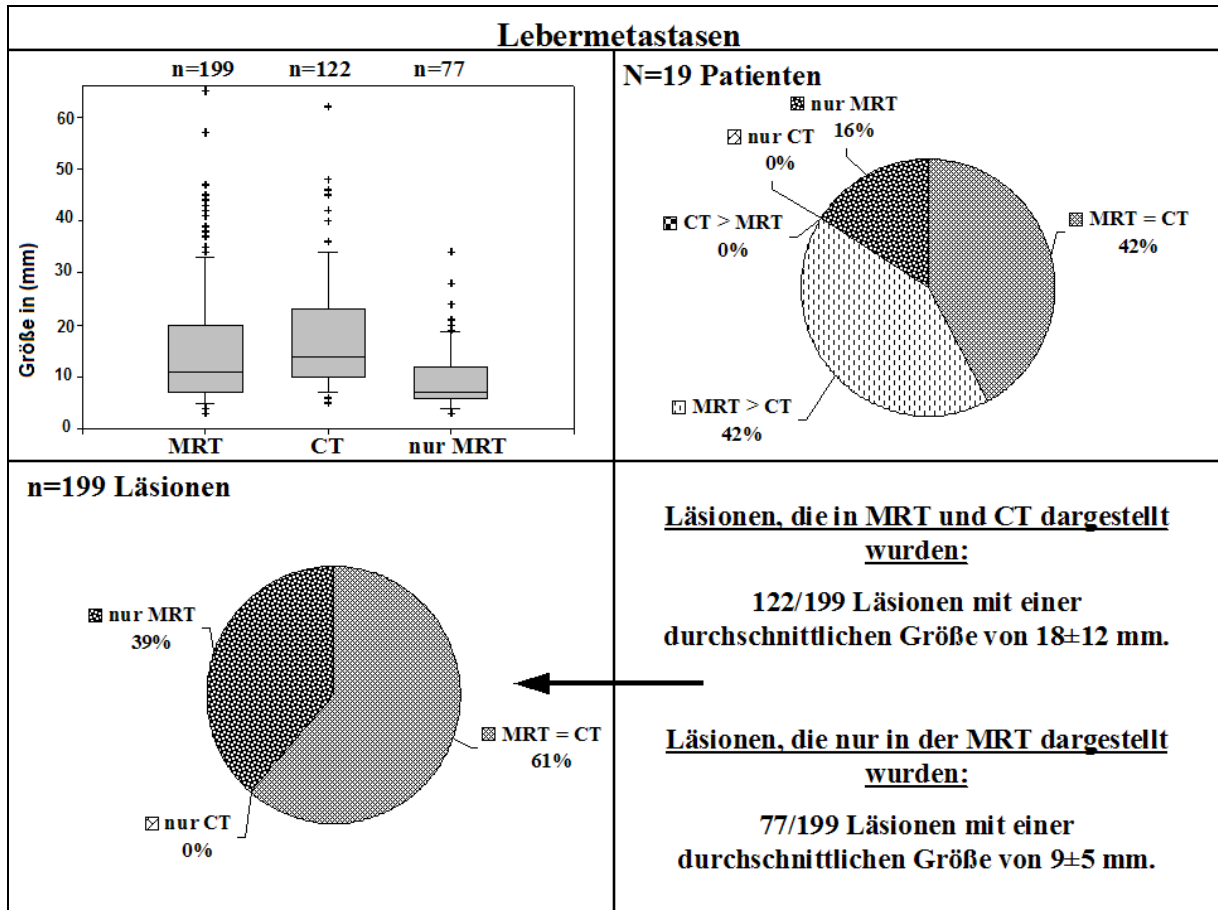


Abbildung 5 Statistische Auswertung Lebermetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Leberläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen der Leber.

3.1.3. Milz

Die CT erfasste 26/54 Läsionen (48%) bei 6/9 Patienten (67%). Bei 2/9 Patienten (22%) waren kernspintomographisch mehr Metastasen zu sehen als computertomographisch, bei 1/9 Patienten (11%) wurden die Läsionen nur in der MRT dargestellt. Auf Abbildung 6 sind MRT- und CT-Bilder der Milzläsionen eines Patienten zu sehen. Abbildung 7 zeigt die statistische Auswertung.

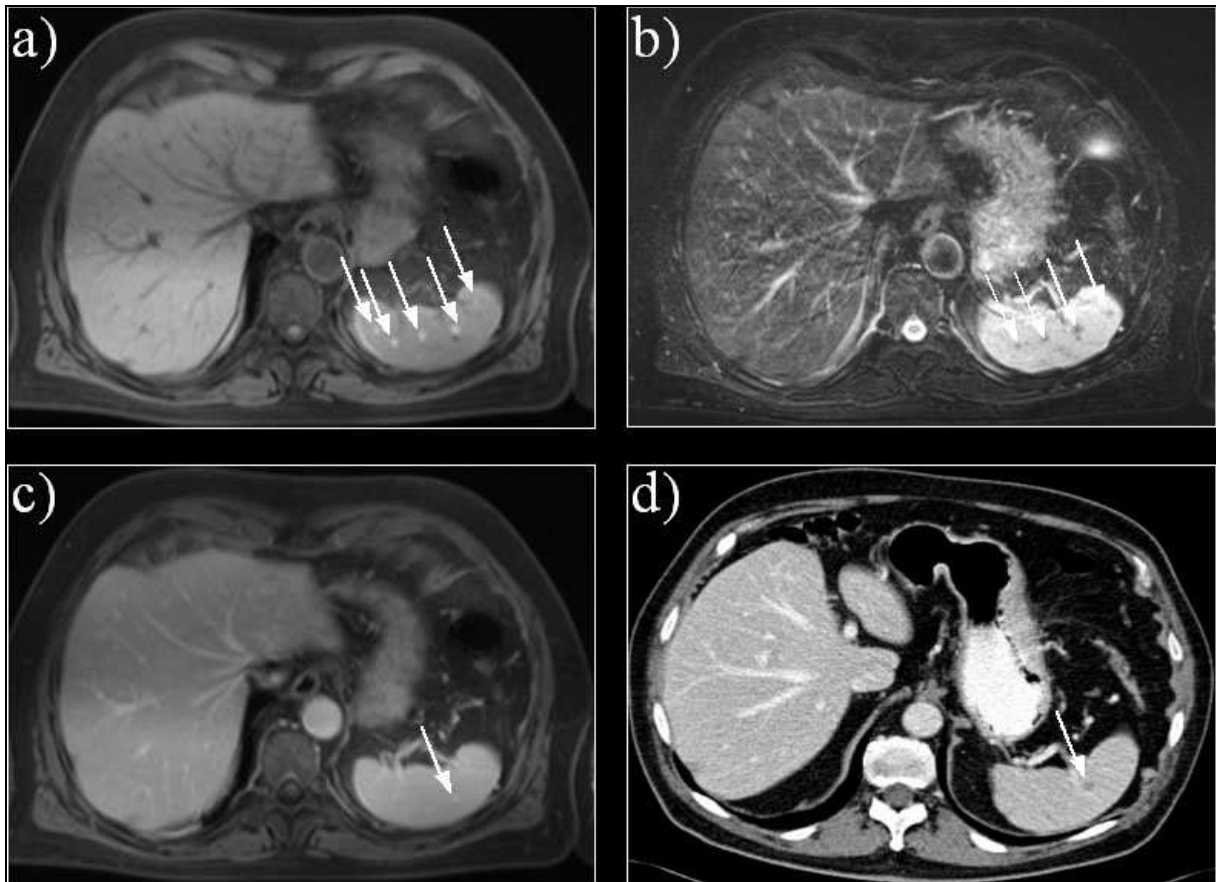


Abbildung 6 Bildbeispiele Milz

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz,
c) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz, d) kontrastmittelgestützte CT. Die Pfeile zeigen Milzläsionen. Hier stellte die MRT mehr Läsionen dar als die CT.

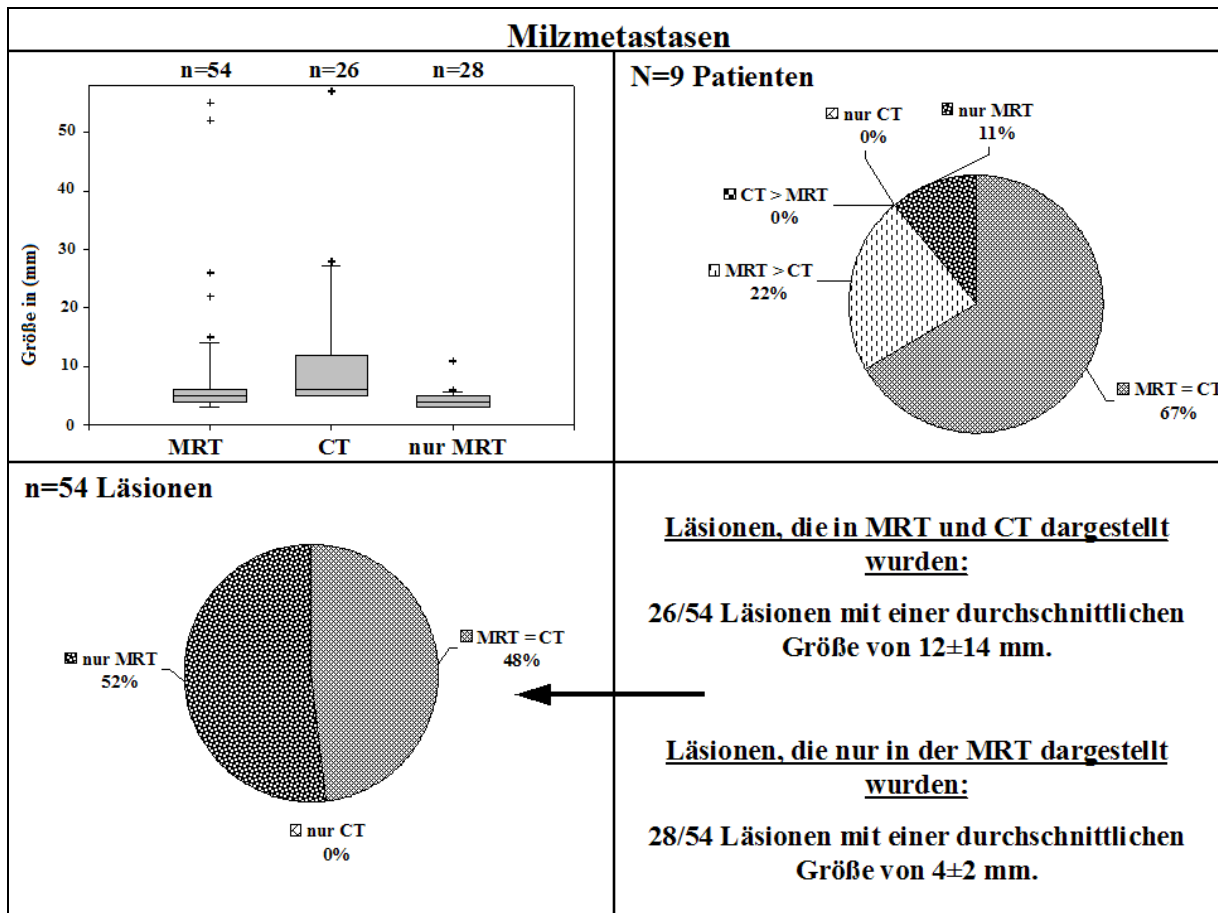


Abbildung 7 Statistische Auswertung Milzmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Milzläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen in der Milz.

3.1.4. Nieren und Nebennieren

In den Nieren und Nebennieren erfassten beide Bildgebungen jeweils dieselbe Anzahl von Läsionen. Es wurden in den Nieren bei 3/41 Patienten Metastasen gefunden, in den Nebennieren bei 7/41 Patienten. Abbildung 8 zeigt die statistische Auswertung der Nierenmetastasen, Abbildung 9 die statistische Auswertung der Nebennierenmetastasen.

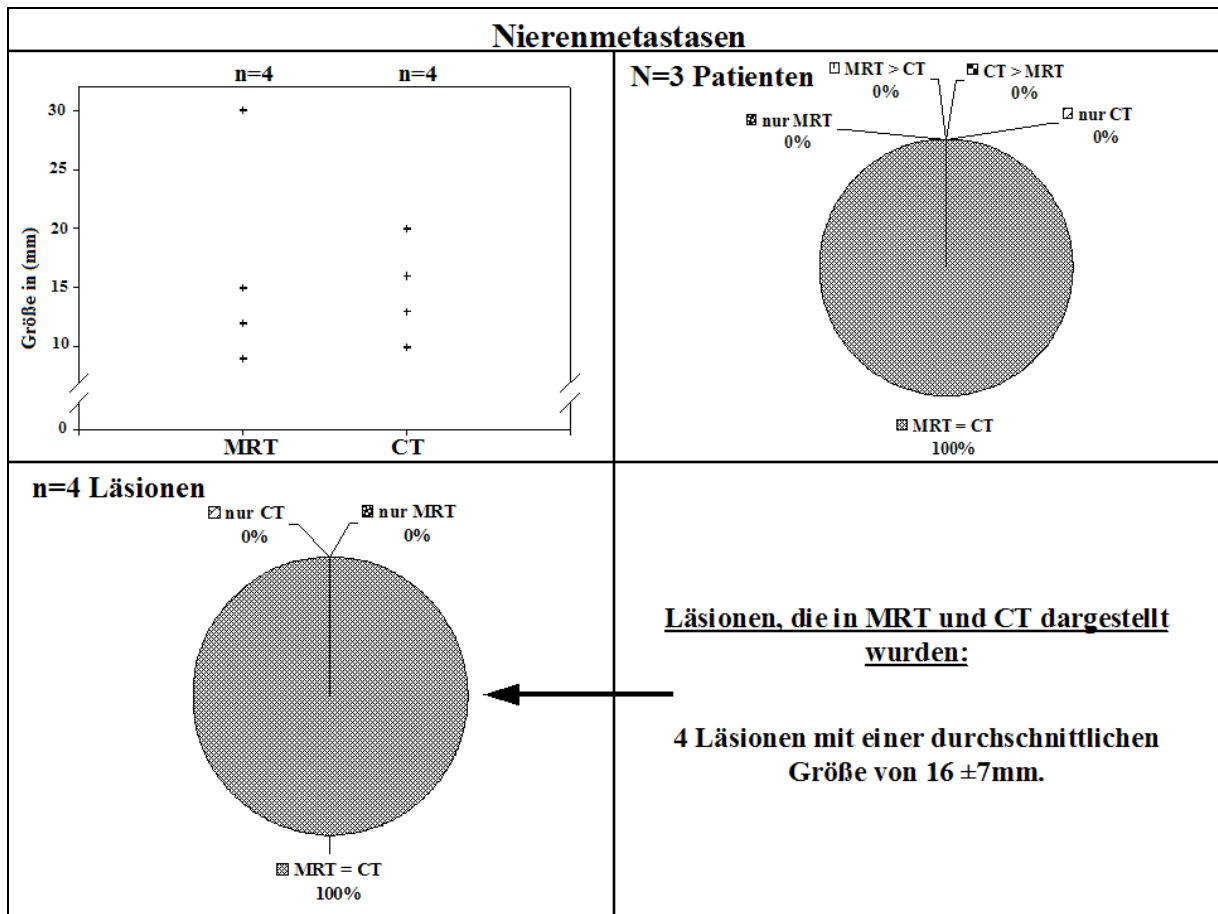


Abbildung 8 Statistische Auswertung Nierenmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Nierenläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen in der Niere.

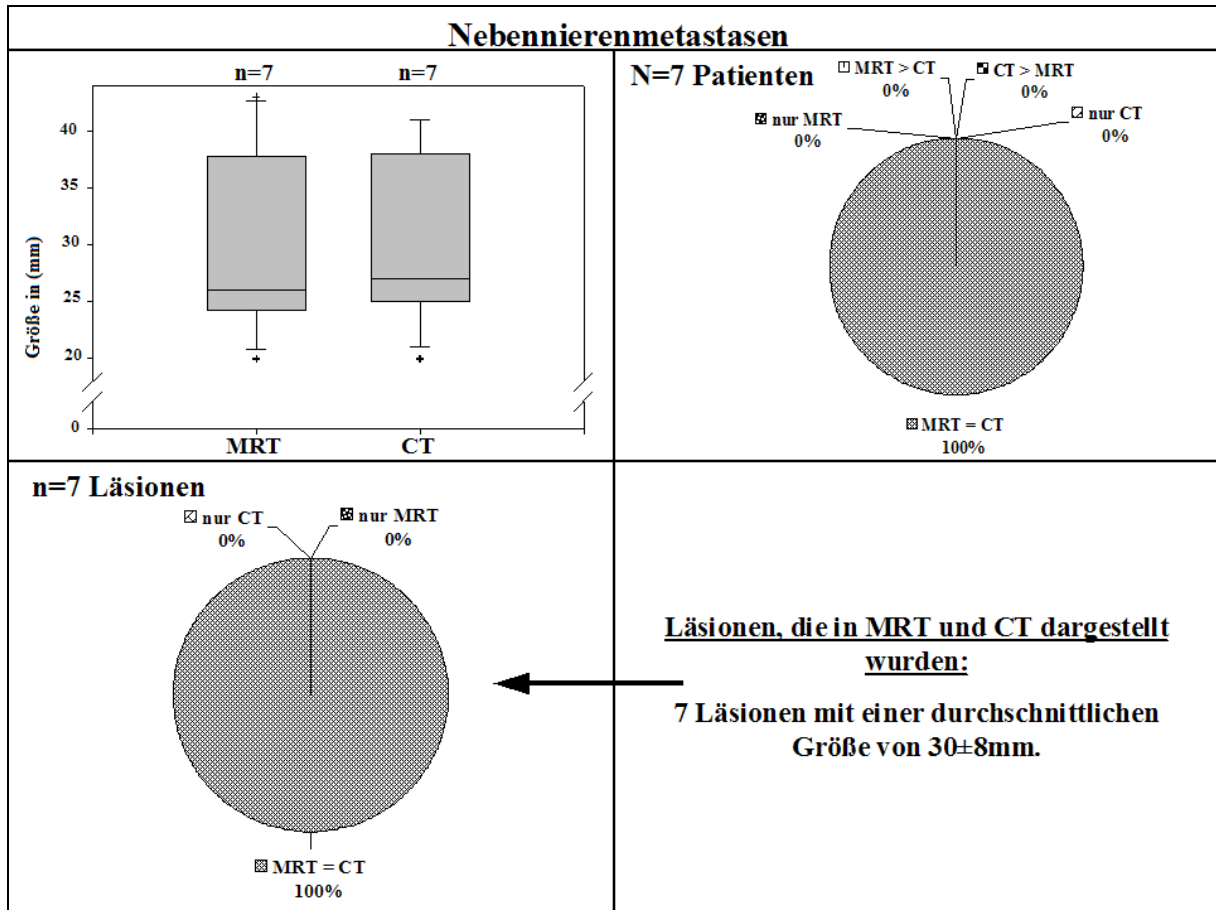


Abbildung 9 Statistische Auswertung Nebennierenmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Nebennierenläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen der Nebennieren.

3.1.5. Subkutanes Fettgewebe

61 Metastasen wurden im subkutanen Fettgewebe bei 12/41 Patienten in der MRT dargestellt. Die CT erfasste 39/61 Läsionen (64%) bei 4/12 Patienten (33%). Bei 6/12 Patienten (50%) zeigte sich die MRT überlegen und detektierte eine größere Anzahl von Metastasen, bei 2/12 Patienten (17%) waren die Läsionen nur in der MRT sichtbar (Bildbeispiel siehe Abbildung 10). Die statistische Auswertung zeigt Abbildung 11.

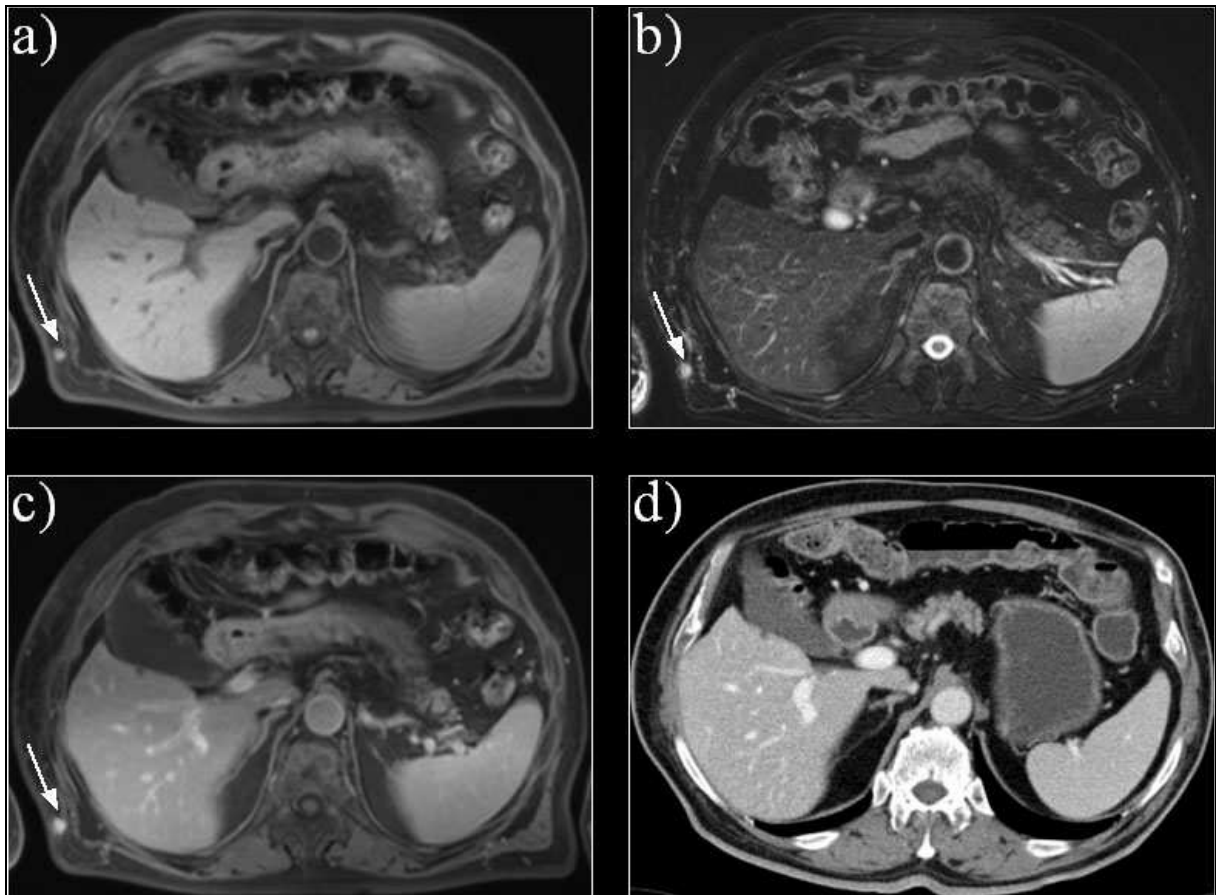


Abbildung 10 Bildbeispiele für Metastasen im subkutanen Fettgewebe

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz, c) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz, d) kontrastmittelgestützte CT. Die Pfeile zeigen subkutane Metastasen, die nur in der MRT dargestellt wurden.

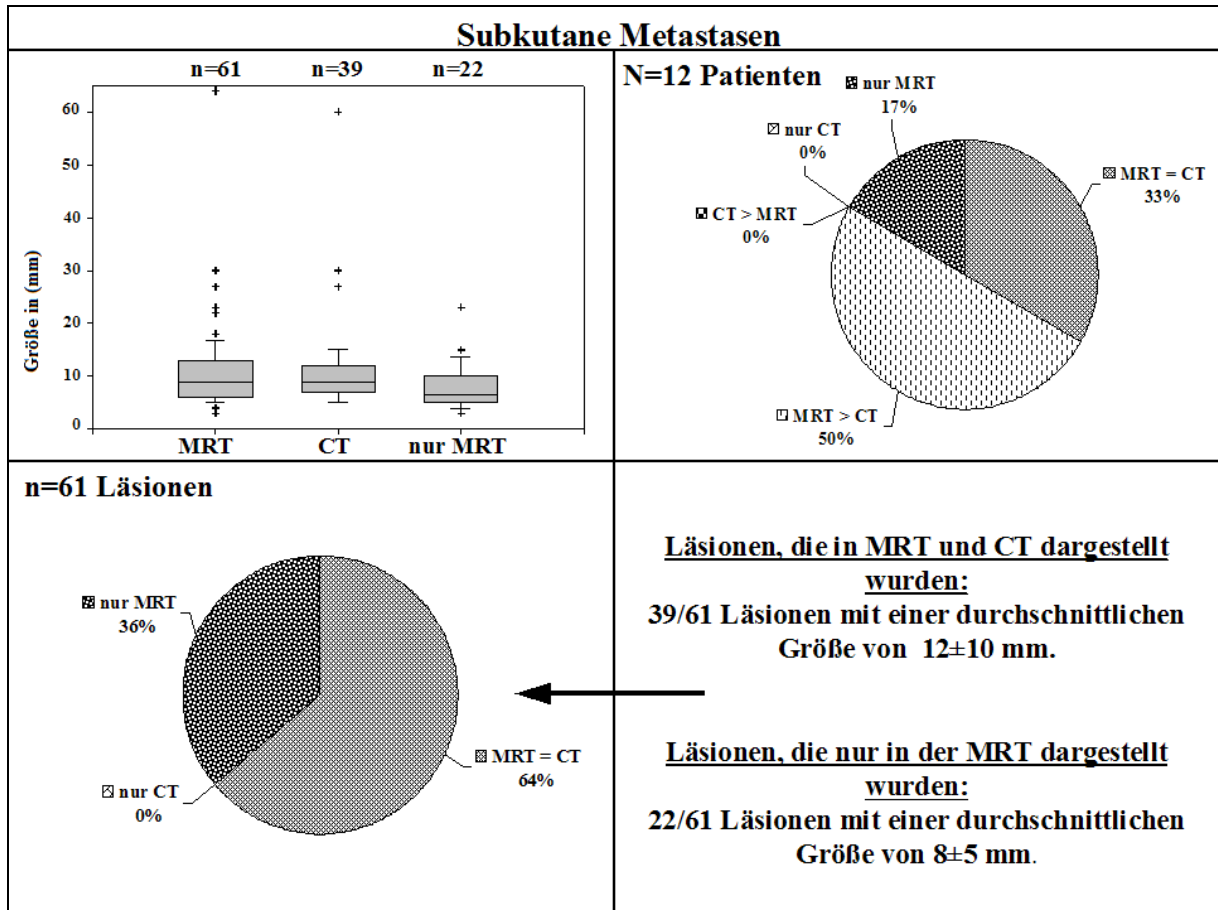


Abbildung 11 Statistische Auswertung subkutane Metastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der subkutanen Läsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen im subkutanen Fettgewebe.

3.1.6. Muskel

Im Muskelgewebe wurden in der MRT elf Metastasen bei 8/41 Patienten dargestellt. Die CT erfasste nur 4/11 Metastasen (36%) bei 2/8 Patienten (25%). Bei 1/8 Patienten (13%) waren in der MRT mehr Läsionen zu sehen als in der CT, bei 5/8 Patienten (62%) stellten sich 7/11 Metastasen (64%) nur in der MRT dar (Bildbeispiel siehe Abbildung 12). Die statistische Auswertung zeigt Abbildung 13.

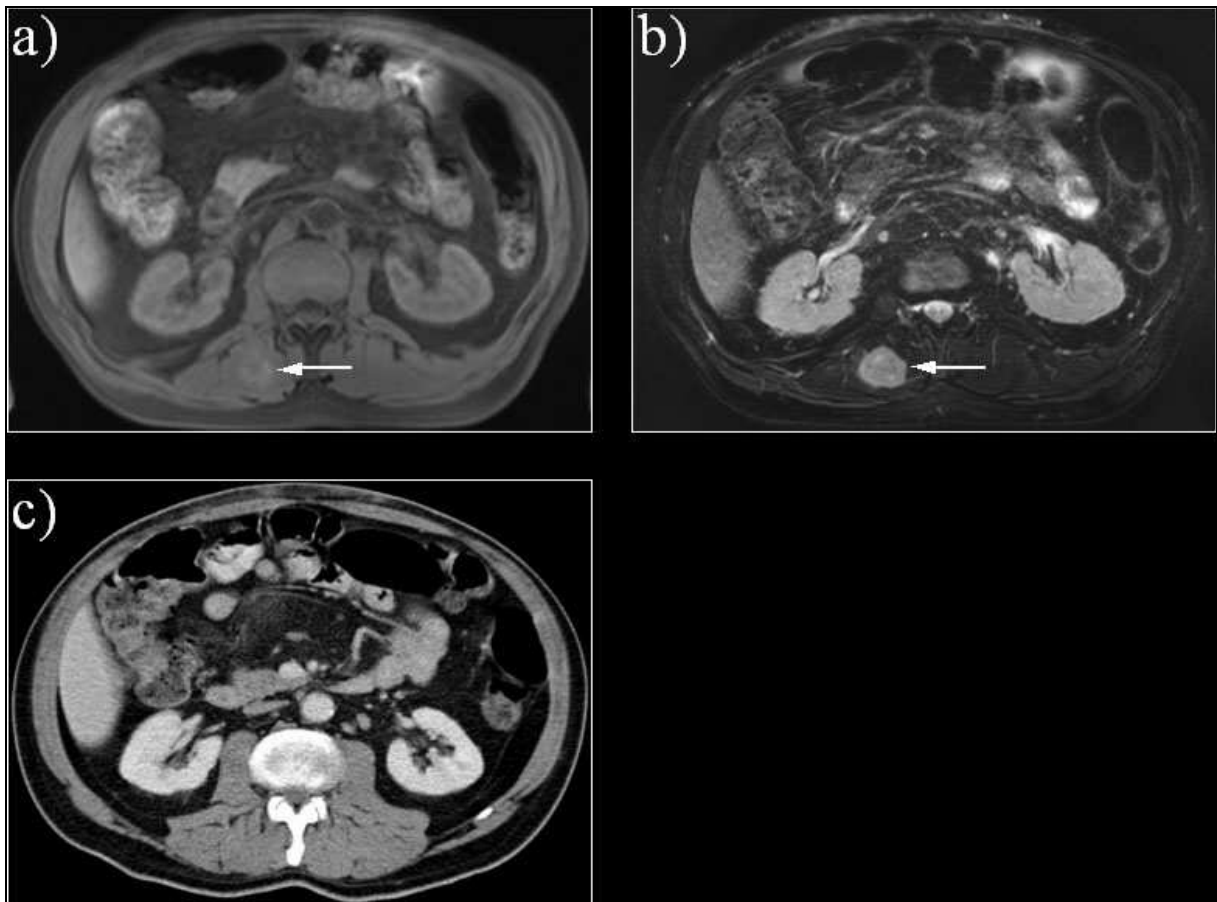


Abbildung 12 Bildbeispiele für Metastasen im Muskelgewebe

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz, c) kontrastmittelgestützte CT. Der Pfeil zeigt eine Muskelläsion, die nur in der MRT dargestellt wurde.

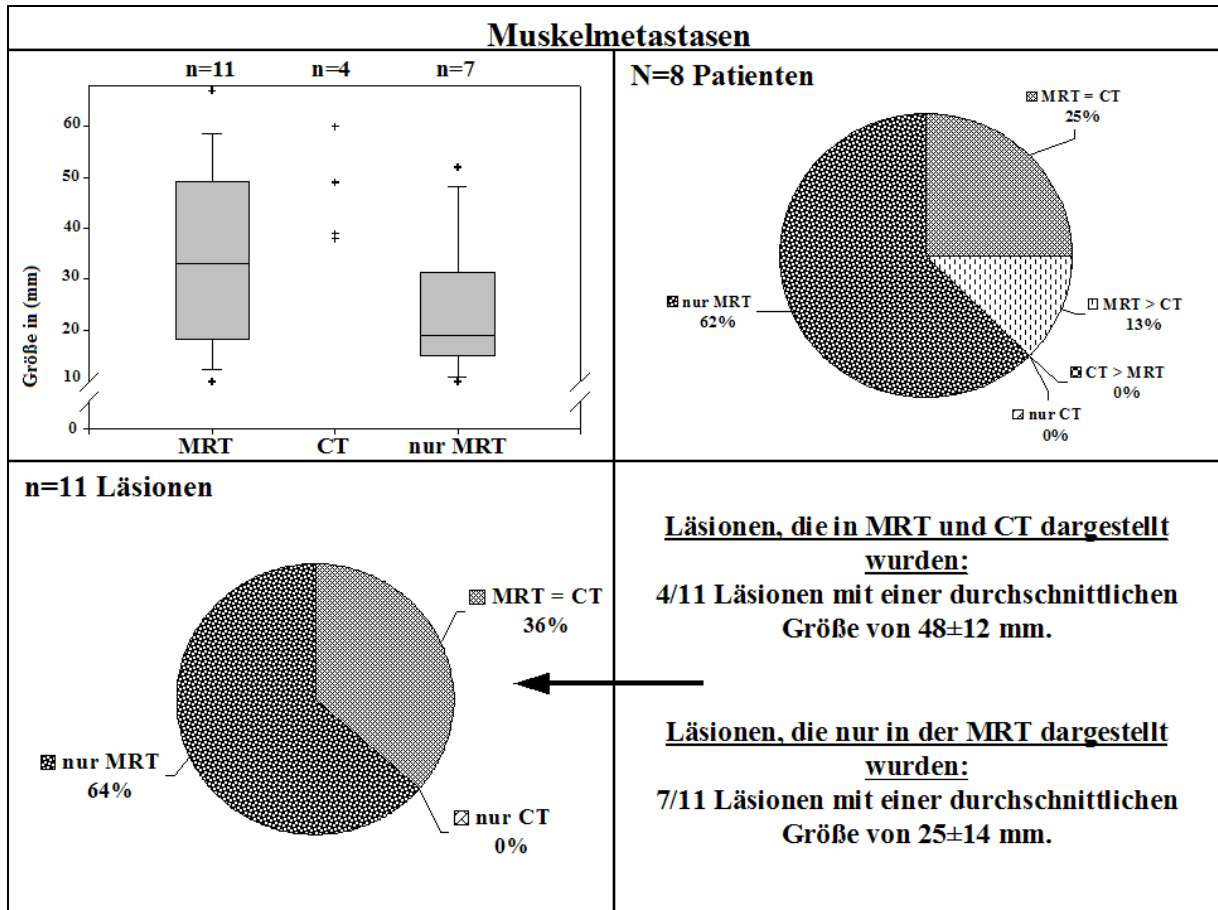


Abbildung 13 Statistische Auswertung Muskelmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Muskelläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen im Muskelgewebe.

3.1.7. Knochen

132 Läsionen wurden im Knochen bei 13/21 Patienten in der MRT gesehen. Die CT erfasste nur 23/132 Läsionen (17%) bei 5/13 Patienten (38%). Bei 4/13 Patienten (31%) stellte die MRT eine größere Anzahl von Metastasen dar als die CT und im Falle von 8/13 Patienten (61%) waren die 109/132 Läsionen (83%) nur in der MRT sichtbar. Zusätzlich wurde eine diffuse Infiltration des Beckenknochens bei einem der 41 Patienten nur in der MRT erfasst (siehe Abbildung 14). Abbildung 15 zeigt die statistische Auswertung.

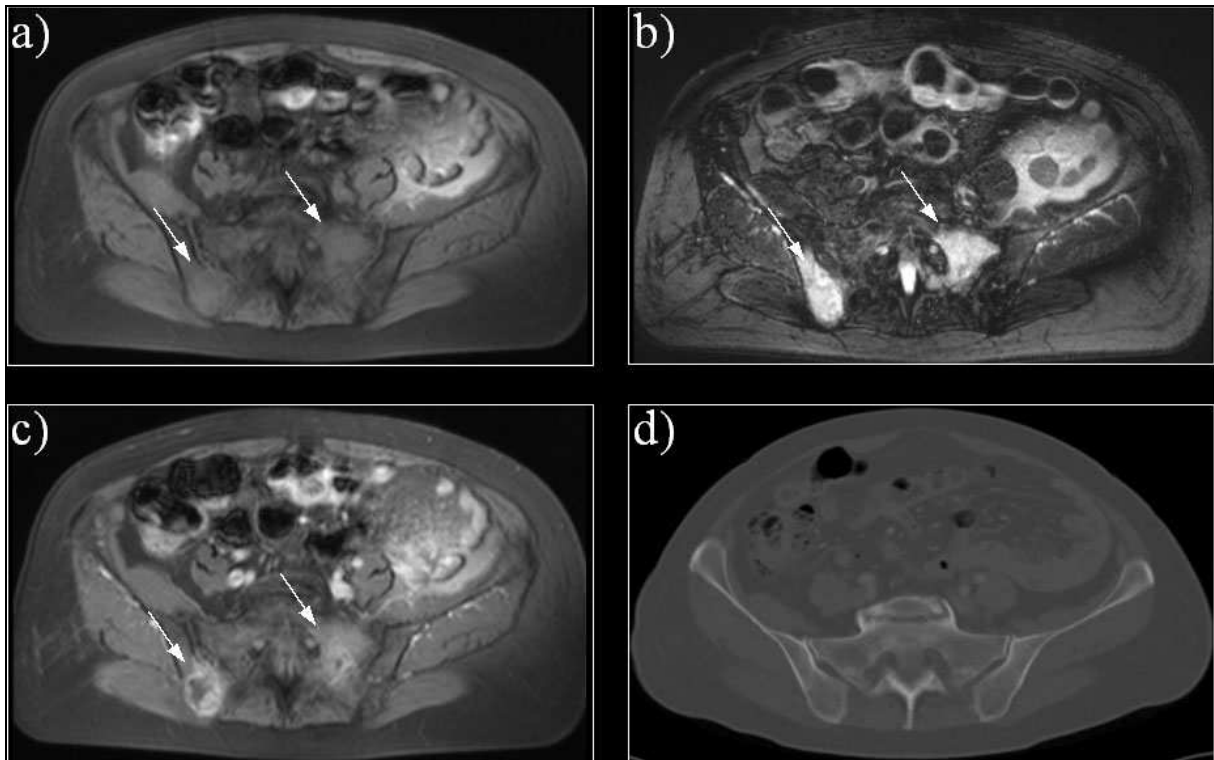


Abbildung 14 Bildbeispiele Knochenmetastasen

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz,
c) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz, d) kontrastmittelgestützte CT. Die Pfeile zeigen eine diffuse Knocheninfiltration des Beckens, die nur in der MRT dargestellt wurde.

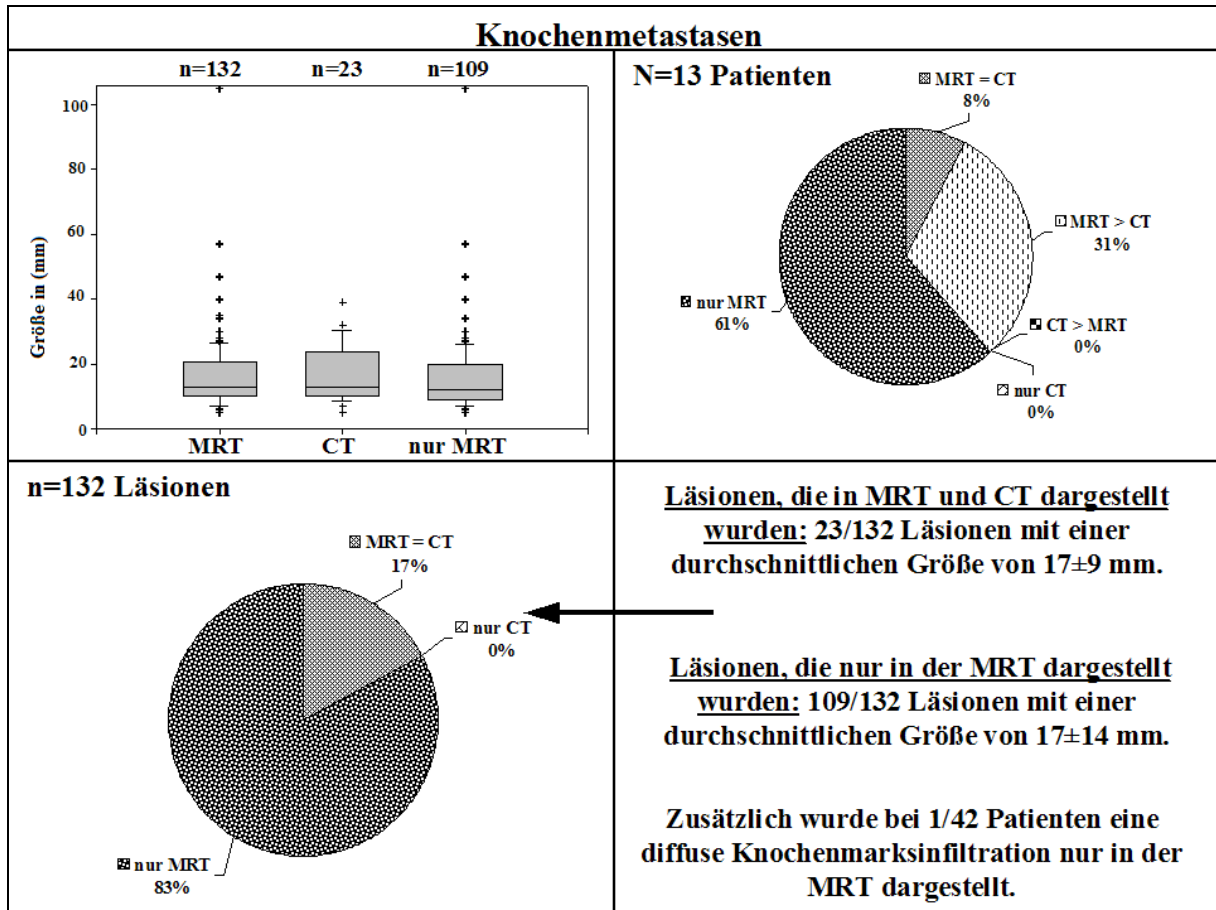


Abbildung 15 Statistische Auswertung Knochenmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Knochenläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen im Knochen.

3.1.8. Gehirn

Im Gehirn stellte die MRT 25 Metastasen bei 9/41 Patienten dar, die CT hingegen nur 15/25 Metastasen (60%) bei 5/9 Patienten (56%). Die MRT erfasste mehr Läsionen bei 2/9 Patienten (22%) als die CT. Bei 2/9 Patienten (22%) waren 10/25 Metastasen (40%) nur in der MRT sichtbar. Abbildung 16 gibt das Bildbeispiel einer sehr kleinen Hirnmetastase (3mm), die nur in der MRT dargestellt wurde. Abbildung 17 zeigt die statistische Auswertung.

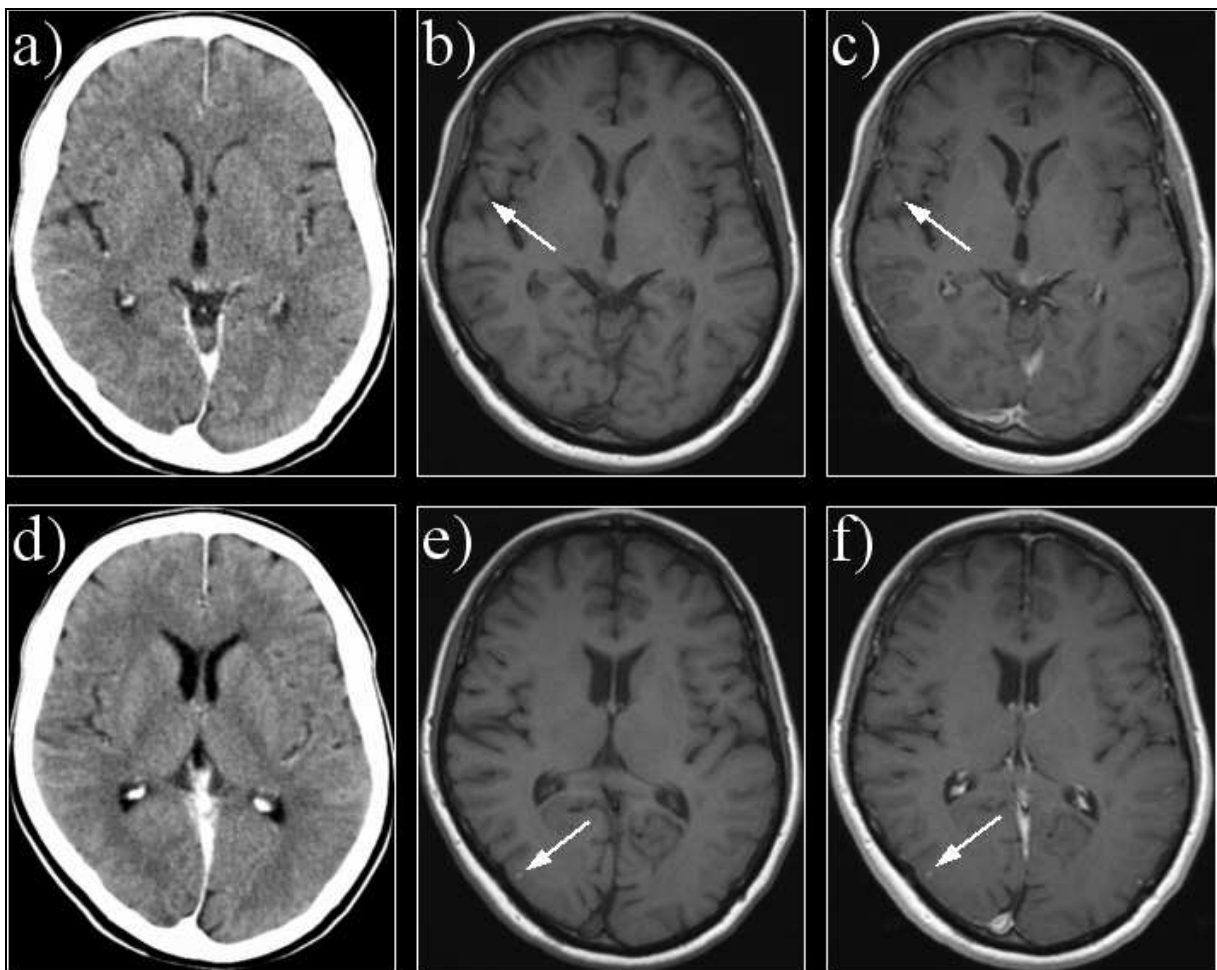


Abbildung 16 Bildbeispiele Hirnmetastasen

a) und d) kontrastmittelgestützte CT, b) und e) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, c) und f) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz. Die Pfeile zeigen eine sehr kleine Hirnmetastase (3mm), die nur in der MRT dargestellt wurde.

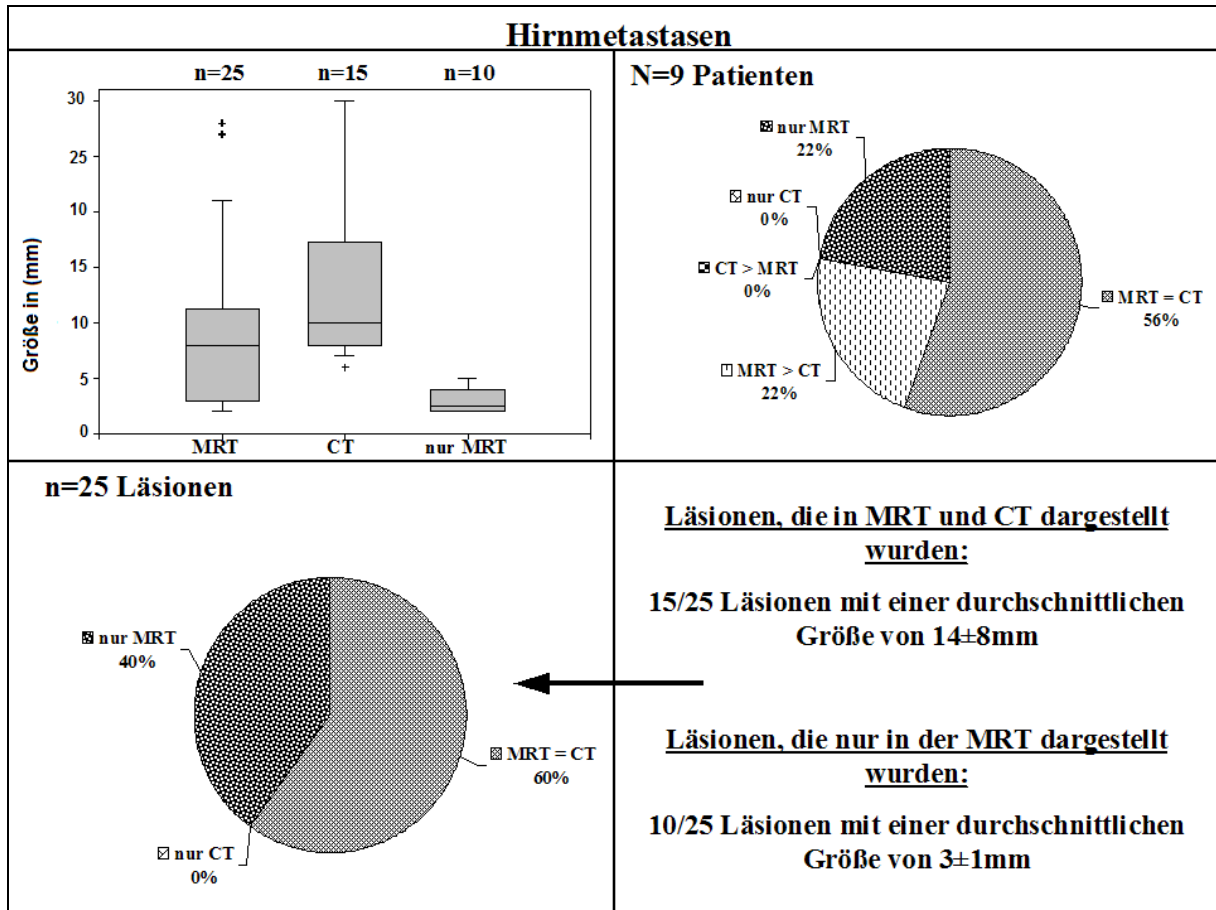


Abbildung 17 Statistische Auswertung Hirnmetastasen

Der Box Plot links oben zeigt den Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der Größe (in mm) der Hirnläsionen, die jeweils in MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen im Gehirn.

3.1.9. Lymphknoten

Eine Gesamtsumme von 97 suspekten Lymphknoten wurde erfasst. In den Lymphknotenstationen zervikal/nuchal, axillär, inguinal, mesenterial und pelvin/iliakal stellten CT und MRT dieselbe Anzahl an metastastatisch befallenen Lymphknoten dar. Mediastinal zeigte die MRT sechs suspekte Lymphknoten, wohingegen in der CT nur 3/6 (50%) zu sehen waren. Hilär fand die CT elf suspekte Läsionen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 22 ± 10 mm, während die MRT nur 8/11 (73%) darstellte. Abbildung 18 zeigt einen Lymphknoten (rechter Pfeil), der in der CT nicht als suspekt gewertet werden würde. Jedoch zeigt die T1-gewichtete Sequenz in der MRT eine Signalverstärkung aufgrund des Melaningehalts der Zellen, was zur Einstufung dieses Lymphknotens als metastasenverdächtig führte.

Abbildung 19 zeigt die statistische Auswertung der beiden Lymphknotenstationen, bei denen sich ein Unterschied in der Detektion von Metastasen ergab.

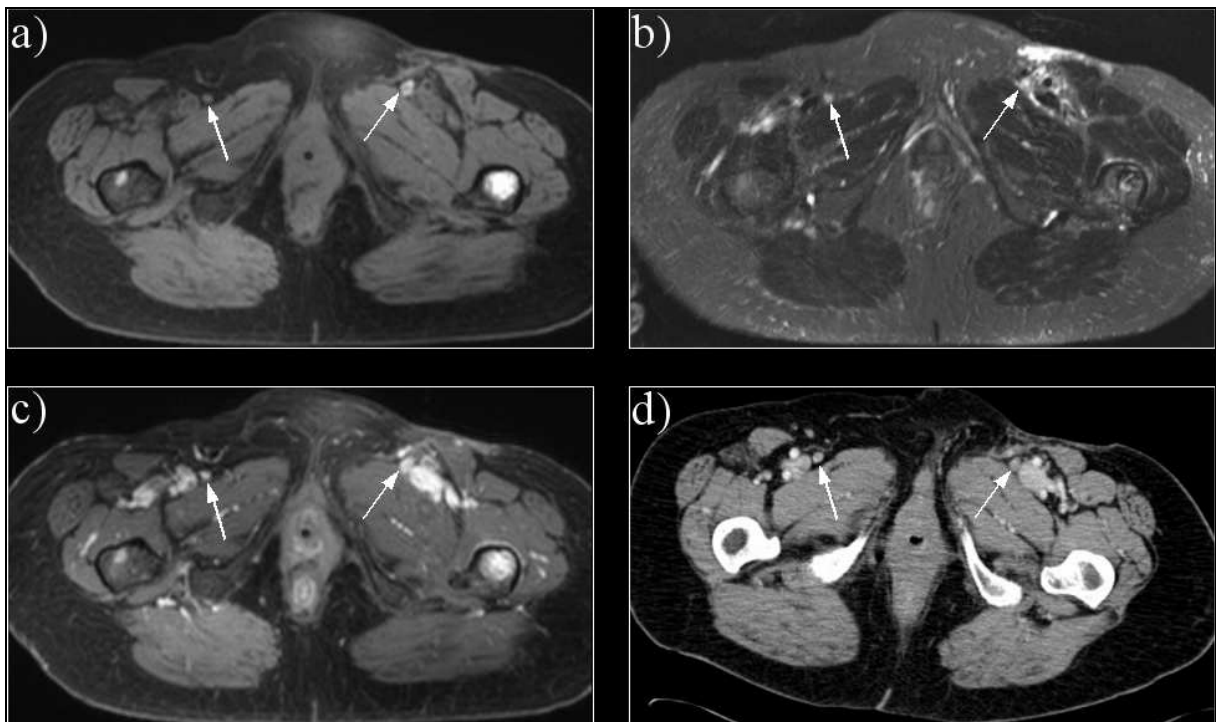


Abbildung 18 Bildbeispiele für Lymphknotenmetastasen

a) MRT: native T1-gewichtete Sequenz, b) MRT: native T2-gewichtete Sequenz, c) MRT: kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz, d) kontrastmittelgestützte CT. Linke Pfeile: normaler LK. Rechte Pfeile: LK-Metastase, nur in der MRT erkennbar.

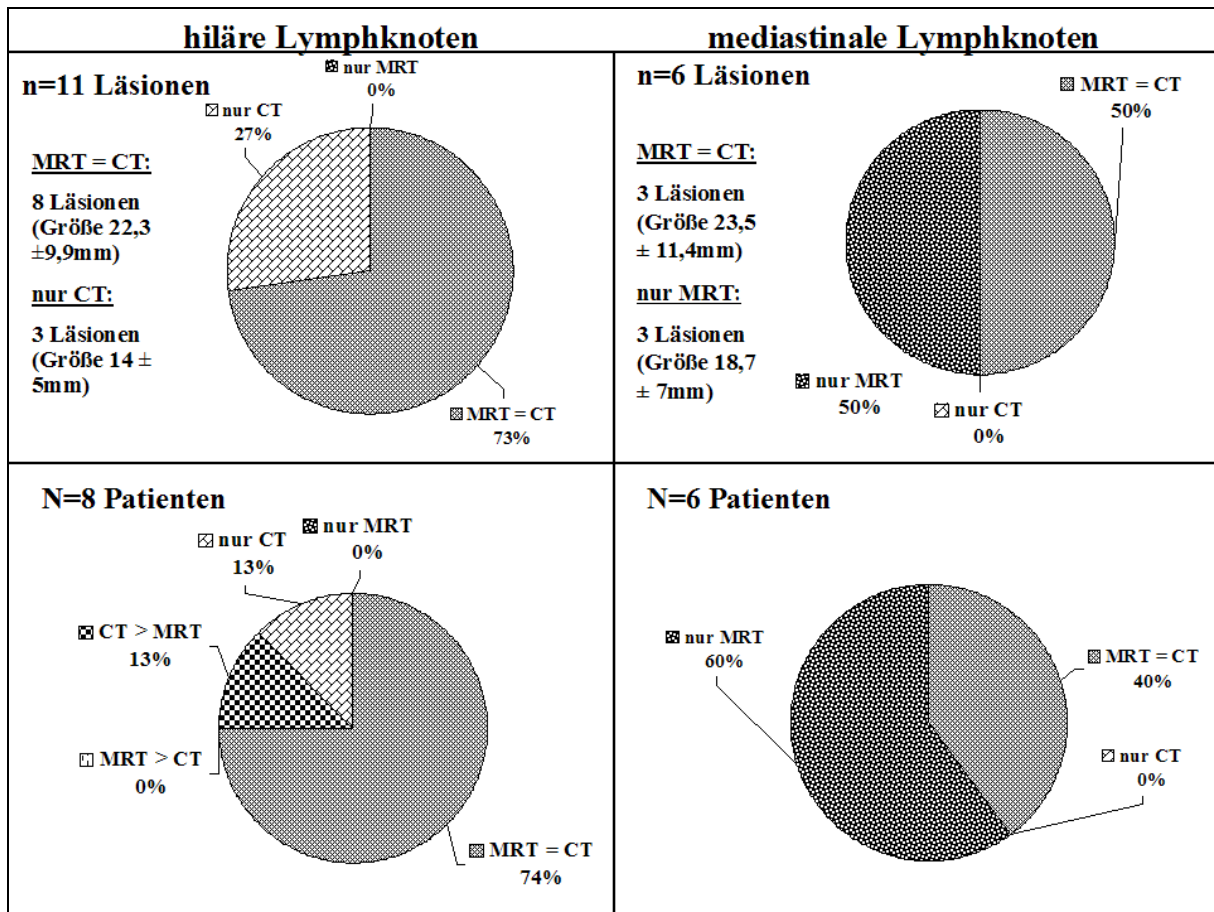


Abbildung 19 Statistische Auswertung LK-Metastasen

Das Kreisdiagramm links oben zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen in der hilären Lymphknotenregion. Das Kreisdiagramm links unten zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen der hilären Lymphknoten in der MRT bzw. CT dargestellt wurden. Das Kreisdiagramm rechts oben zeigt den Anteil der in CT bzw. MRT dargestellten Läsionen an der Gesamtzahl der dargestellten Läsionen in der mediastinalen Lymphknotenregion. Das Kreisdiagramm rechts unten zeigt den Anteil der Patienten, bei denen Läsionen der mediastinalen Lymphknoten in MRT bzw. CT dargestellt wurden.

3.2. Änderungen des Therapiekonzeptes aufgrund der Ergebnisse der Ganzkörperkernspintomographie

Die Therapiekonzepte basierten ursprünglich auf den computertomographischen Ergebnissen, da im Rahmen des Stagings des malignen Melanoms normalerweise eine Computertomographie durchgeführt wird. Nach der Bekanntgabe der Ergebnisse der Ganzkörperkernspintomographie in einer interdisziplinären Konferenz, der Dermatologen, Radiologen,

Radioonkologen, Chirurgen, und Onkologen beiwohnten, wurden die Therapiepläne bei 10/41 Patienten (24%) aufgrund der vermehrten Anzahl der detektierten Metastasen in der MRT abgeändert. Ein Patient wurde einer palliativen Radiotherapie des Beckens und der Lendenwirbelsäule unterzogen, bei drei Patienten wurden Bisphosphonate angesetzt aufgrund der nur von der Ganzkörper-MRT erfassten Knochenmetastasen. Bei einem Patienten, der ursprünglich eine Chemotherapie appliziert bekommen sollte, wurde diese verworfen, da die MRT bei ihm eine diffuse Infiltration des Beckenknochens gezeigt hatte, woraufhin bei ihm ebenfalls Bisphosphonate angesetzt wurden. Bei einem Patienten wurden in der CT Lebermetastasen gesehen, die sich dann mit Hilfe der Ganzkörper-MRT als Hämangiome und Zysten identifizieren ließen. In diesem Falle verhinderte das die unnötige Verabreichung einer Chemotherapie. Bei einem anderen Patienten beschrieb die Ganzkörper-CT eine Leberläsion, während die Ganzkörper-MRT fünf zeigte. Dieser Befund hatte große Auswirkungen auf das Therapiekonzept, da nun eine Polychemotherapie durchgeführt wurde, anstelle eines chirurgischen Eingriffs zur Entfernung einer solitären Lebermetastase.

Im Falle des achten Patienten stellte die Ganzkörper-MRT Knochenmetastasen der Wirbelsäule dar, die in der CT nicht zu sehen waren. Abbildung 20 zeigt MRT-Bilder der Wirbelsäulemetastasen und Lungenmetastasen. Man sieht deutlich die Infiltration des umgebenden Weichteilgewebes mit Rückenmarkskompression in der T2-gewichteten Sequenz. Dieser Befund führte, wegen der unmittelbaren Gefahr einer Paraplegie, zur sofortigen notfallmäßigen Einleitung einer Bestrahlung. Bei den übrigen beiden Patienten lagen Hirnmetastasen vor, die nur in der Ganzkörper-MRT dargestellt wurden. Einer dieser Patienten hatte eine solitäre Hirnmetastase mit einem Durchmesser von 5mm, die chirurgisch entfernt werden konnte. Der andere Patient litt unter sieben Metastasen mit einem Durchmesser unter 4mm, woraufhin eine Ganzhirnbestrahlung eingeleitet wurde.

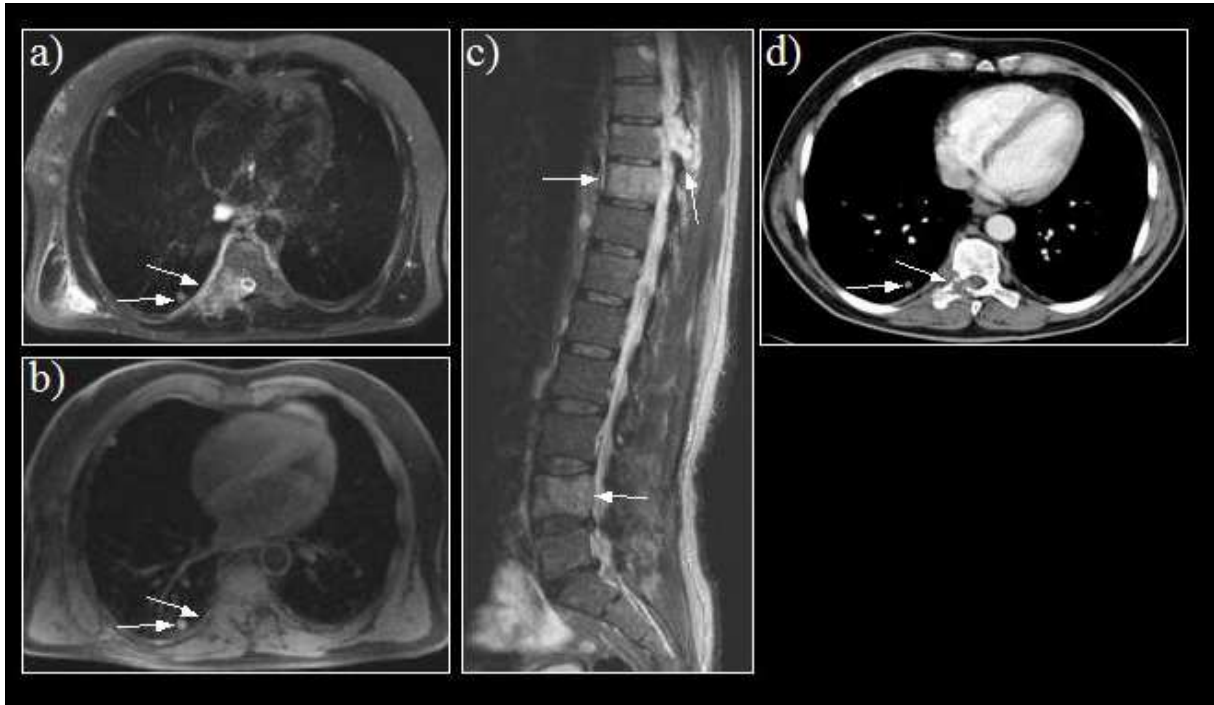


Abbildung 20 Bildbeispiel Wirbelkörpermetastasen mit Rückenmarkskompression, Lungenmetastasen
a) und c) MRT: T2-gewichtete Sequenz, b) MRT: T1-gewichtete Sequenz, d) kontrastmittelgestützte CT.
Die Pfeile bei a), b) und d) zeigen Lungenmetastasen. Die Pfeile bei c) zeigen Infiltrationen der
Wirbelkörper.

4. Diskussion

Ziel der Untersuchung war es, mögliche Vorteile der Ganzkörpermagnetresonanztomographie gegenüber der konventionellen Ganzkörpercomputertomographie im Rahmen des Stagings von Patienten mit malignem Melanom im Stadium III und IV herauszuarbeiten.

Bisher war die magnetresonanztomographische Erfassung des ganzen Körpers in einem Untersuchungsgang schlecht realisierbar, da dies zum einen den Wechsel der Spulen und ein Umlagern des Patienten für die Untersuchung der einzelnen Körperregionen bedeutete, zum anderen auch, dass die intravenöse Kontrastmittelapplikation nicht einmalig durchgeführt werden konnte, sondern nach der Umlagerung wiederholt werden musste [Schäfer et al., 2004]. Erst der Einsatz der Ganzkörperspule ermöglicht eine schnellere und einfacher umsetzbare Untersuchungstechnik. Durch die Entwicklung der parallelen Bildgebungstechniken mit neuen Mehrkanalempfangsspulen und der automatischen Tischverschiebung konnten die Anwendungsmöglichkeiten der MRT deutlich verbessert werden [Schmidt et al., 2004; Griswold et al., 2002; Engelhard et al., 2004; Pruessmann et al., 1999]. Ganzkörperuntersuchungen in nur einer Stunde sind möglich geworden [Schmidt et al., 2004].

Die Kostenanalyse von Plathow et al. [Plathow et al., 2008] schreibt dem Einsatz der Ganzkörper-MRT im Rahmen des Tumorstagings ein relevantes Einsparpotential zu. Dieses begründet sich hauptsächlich darauf, dass ein komplettes TNM-Staging in nur einer Untersuchung durchführbar ist, wodurch je nach Tumorentität drei bis fünf der von der AWMF empfohlenen Staginguntersuchungen ersetzt werden können. Dauerhaft reduziert sich dadurch die Anzahl der Untersuchungen an den anderen Geräten, woraus eine Verringerung der Gerätezahl und somit auch der Wartungskosten resultiert. Ebenso sinken die Transportkosten der Patienten zum Untersuchungsort. Dadurch, dass das Staging in einer Untersuchungssitzung durchgeführt wird kann ein Zeitgewinn in der Therapieentscheidung und –einleitung erzielt werden. Der Patient profitiert von einem geringeren Zeit- und Untersuchungsaufwand. Die Gesamtuntersuchungszeit der Staginguntersuchungen kann um bis zu 2,5 Stunden reduziert werden [Plathow et al., 2008]. Vor allem bei multimorbiden Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ein wichtiger Punkt. Für den befundenden Radiologen bedeutet eine

Ganzkörper-MRT mit ca. 500-1500 Bildern jedoch einen immensen Zeitaufwand. Deswegen sind Befundnavigatoren in Entwicklung, die bei der Befundung der Ganzkörper-Bildgebung unterstützend eingesetzt werden sollen [Müller-Horvat et al., 2007]. Automatisch werden dem Radiologen dabei bestimmte Beurteilungs- und Befundungsabläufe präsentiert. Das Wiederauffinden von Läsionen in vorherigen Bildern wird beschleunigt, indem die entsprechende Bildserie mit den markierten Befunden automatisch angezeigt wird. Kämen diese Systeme in der Befunderhebung zum Einsatz, kann man mit einer um bis zu 50% niedrigeren Befunddauer, bei gleichbleibender Befundqualität, ausgehen [Müller-Horvat et al., 2007].

Das maligne Melanom ist für 5-20% aller Hirnmetastasen verantwortlich und steht damit in der Häufigkeit an dritter Stelle nach dem Bronchialkarzinom (40-50%) und dem Mammakarzinom (15-25%) [Eichler und Loeffler, 2007]. Von allen Malignomen hat es die größte Neigung, ins Gehirn zu metastasieren. In einer Studie zeigte die Autopsie der an metastasiertem malignen Melanom Verstorbenen bei 50% eine zerebrale Metastasierung [Amer et al., 1978]. Selten jedoch ist das Gehirn das erste Ziel einer Fernmetastasierung [Patel et al., 1978]. Normalerweise werden bei asymptomatischen Patienten im AJCC Stadium I, II und III keine Hirnmetastasen in den Bildgebungen gefunden [Zartman et al., 1987]. Reider-Groswasser et al. berichten jedoch von in der CT sichtbaren Hirnmetastasen bei 2 von 28 Patienten im AJCC Stadium IV [Reider-Groswasser et al., 1996]. Besteht der Verdacht auf Hirnmetastasen wird berichtet, dass eine kontrastmittelgestützte MRT (mit Administration von Gd-DTPA) der kontrastmittelgestützten CT in der Detektion überlegen ist. Handelt es sich um Metastasen der Meningen oder des Rückenmarks ist diese Überlegenheit deutlich. Therapie der Wahl von singulären Hirnmetastasen ist die chirurgische Resektion [Eichler und Loeffler, 2007]. Die geschätzte mediane Überlebenszeit bei Metastasierung ins Gehirn beträgt 2-4 Monate mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von weniger als 13% [Douglas und Margolin, 2002]. Nach einer kompletten chirurgischen Resektion beläuft sich die mediane Überlebenszeit auf 5-15 Monate [Balch und Houghton, 1992]. Nicht resektable Metastasen werden mit einer Ganzhirnbestrahlung und/oder dem Gamma-knife behandelt [Radbill et al., 2004]. Eine randomisierte Phase-III-Studie von Avril et al. zeigte, dass bei Patienten ohne

Hirnmastasen die Zeit bis zu ihrem Auftreten durch die Administration von Fotemustin im Vergleich zu Dacarbazin von 7,2 Monaten auf 22,7 Monate anstieg [Avril et al., 2004]. Die Prognose wird jedoch durch mehrere Faktoren, wie z.B. der Ausdehnung der extrakraniellen Metastasierung, der Anzahl und Lokalisation der Hirnmastasen und dem Allgemeinzustand des Patienten, beeinflusst [Radbill et al., 2004; Eichler und Loeffler, 2007]. In der vorliegenden Studie wurden bei zwei Patienten die Hirnmastasen nur in der MRT dargestellt, was zu einem Therapieversuch mit chirurgischer Resektion in einem Fall und Ganzhirnbestrahlung im anderen Fall führte. Diese Überlegenheit wird von anderen Untersuchungen bestätigt [Schlemmer et al., 2005; Eichler und Loeffler, 2007].

Metastasen der Lunge sind in sehr vielen Fällen in den Anfangsstadien lange Zeit asymptomatisch. Die mediane Überlebenszeit bei Melanompatienten mit Lungenmetastasen liegt bei 8,3 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate ungefähr bei 3-4% [Barth et al., 1995]. Durch Resektion solitärer Lungenmetastasen erhöht sich die mediane Überlebenszeit von 8-11 Monaten auf 17-31 Monate [Balch und Houghton, 1992]. Die Abbildung des unveränderten Lungenparenchyms mit der MRT gestaltet sich aufgrund der geringen Protonendichte und der zahlreichen Suszeptibilitätsunterschiede zwischen Alveolarwand und Alveolarraum (Grenzflächen zwischen Gewebe und Luft) schwierig [Abolmaali und Vogl, 2004]. Häufig kommt es zudem durch Atmung und Herzschlag zu Bewegungsartefakten [Biederer et al., 2003]. Sobald jedoch genügend Protonen zur Verfügung stehen kommt es zur Abbildung der entsprechenden Strukturen. Dies kann auch schon bei sehr kleinen Rundherden der Fall sein [Abolmaali und Vogl, 2004]. In dieser Studie waren teilweise auch kleine Rundherde (3mm) in der GK-MRT zu sehen, trotzdem waren 24% der 199 in der CT detektierten Lungenrundherde nicht sichtbar. Ab einer Größe von 5mm ließen sich alle Herde in der MRT darstellen. Hintze et al. zeigten, dass sich mit den schnellen Gradientenechos der neueren Sequenzen der MRT Schnittbilder mit einer Sensitivität von 88 % (für Läsionen von 4-5-mm Durchmesser) erzeugen lassen [Hintze et al., 2006]. Biederer et al. kamen in ihrer Studie 2003 zu dem Schluss, dass die detektierbare Mindestgröße von Lungenrundherden in T1-gewichteten Bildern mittels der bevorzugten dreidimensionalen Gradienten-Echo-Techniken

(z.B. T1 VIBE breathhold) unter 2mm liegt [Biederer et al., 2003], mit der Einschränkung, dass nur eine geringe Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten Raumforderungen dieser Größe in der Lunge aufwiesen. Andere Studien bestätigen jedoch ebenfalls, dass Lungenrundherde an Hochfeldgeräten (1,5 Tesla) bereits ab einer Größe von 3-6mm darstellbar sind [Heussel et al., 2002; Schäfer et al., 2002; Semelka et al., 2000]. Während der letzten Jahre wurden einige Studien publiziert, die der MRT eine hohe Sensitivität in der Detektion von Raumforderungen der Lunge im Vergleich zum Goldstandard CT zusprechen [Abolmaali und Vogl, 2004; Schäfer et al., 2002; Kersjes et al., 1997; Guckel et al., 1996; Lutterbey et al., 1998]. In der vorliegenden Untersuchung erwies sich die Computertomographie weiterhin als überlegene Methode in der Detektion von Lungenmetastasen. So bleibt also die klinische Relevanz der MRT zur Lungenmetastasensuche weiter zu untersuchen [Biederer et al., 2003].

Keinen Vorteil allerdings brachte die GK- MRT bei Darstellung von Metastasen in Niere und Nebenniere im direkten Vergleich mit der konventionellen CT.

In der Leber sind Metastasen die häufigsten malignen Tumoren. Sie waren schon mit einer sehr kleinen Größe (2-3mm) in der MRT sichtbar, da sie durch einen hohen Melaningehalt der Zellen ein stärkeres Signal in nativen T1-Sequenzen erzeugen. Melanotische Melanome erscheinen auf Grund der melaninhaltigen Zellen hyperintens in T1-gewichteten Sequenzen. Doch gelingt in der GK- MRT auch die Darstellung von Lebermetastasen von 2-3 mm Größe, welche von amelanotischen Melanomen ausgehen. In einer Studie von Lauenstein et al. [Lauenstein et al., 2004], in der bei 51 Patienten mit histologisch gesicherten malignen Tumorerkrankungen GK-MRT, GK-CT Untersuchungen und Skelettszintigraphien durchgeführt wurden, zeigte sich ebenfalls die Überlegenheit der GK-MRT in der Detektion von Lebermetastasen. Eine höhere Sensitivität fand sich auch im Vergleich von magnetresonanztomographischer Ganzkörperdarstellung und der Referenzmethode Skelettszintigraphie bei der Darstellung von Knochenmetastasen .

Bei 11-17% der Melanompatienten treten im Knochen lokalisierte Metastasen auf. In der vorliegenden Studie konnte die Überlegenheit der GK-MRT im Vergleich zur GK-CT in der Detektion maligner Knochenmarksinfiltrate bestätigt werden.

Die MRT stellte zwar ihren, im Vergleich zur CT, höheren Weichteilkontrast auch bei der Darstellung von Muskelmetastasen unter Beweis, doch ergab sich daraus kein spezieller Benefit für die Patienten. Da bei diesen Fällen entweder Lungen- oder Lebermetastasen simultan von beiden Untersuchungsmethoden gefunden wurden, hatte das keinen Einfluss auf das Therapiekonzept.

Subkutane Metastasen können wegen des niedrigeren Weichteilkontrastes in der CT leichter übersehen werden als in der MRT. Da die betreffenden Patienten jedoch ebenfalls Lungen- und Knochenmetastasen aufwiesen, hatte die Detektion von weiteren Metastasen im subkutanen Fettgewebe in diesen Fällen keine therapeutische Konsequenz.

Wie in der Leber gelang auch in der Milz aufgrund des höheren Weichteilkontrastes eine bessere Darstellung der Metastasierung mittels GK- MRT. Das resultierte jedoch in diesem Fall nicht in einer Änderung des entworfenen Therapiekonzeptes.

Die häufigste Lokalisation für Fernmetastasen liegt beim malignen Melanom in der Umgebung des Primärtumors, das bedeutet entweder in der Haut, dem Weichteilgewebe oder den regionalen Lymphknoten. Durch eine Früherkennung dieser Metastasen bekommt der Patient die Möglichkeit von einer frühzeitigen adäquaten chirurgischen Therapie zu profitieren. Die körperliche Untersuchung und die Sonographie stellen den Standard zur Suche von regionalen Lymphknotenmetastasen dar [Golder, 2004]. Die Bedingungen können jedoch zum Beispiel bei starker Adipositas, Narbenbildung oder anatomischer Lokalisation in der Palpation nicht zugänglichen Gebieten, erschwert sein. Laut Golder et al. ist die MRT der CT vergleichbar in der Beurteilung von Lymphknoten [Golder, 2004]. Trotzdem kann auch eine Beurteilung der Signalintensität keinen sicheren Rückschluss auf Malignität erbringen. Im Bereich der mediastinalen Lymphknotenregion stellte die CT lediglich 50% der metastasenverdächtigen Lymphknoten dar, was wahrscheinlich auf den höheren Weichteilkontrast der MRT zurückzuführen ist. Andererseits brachte die MRT in der hilären Region ein falsch negatives

Ergebnis bei 3/11 von der CT detektierten Lymphknoten. In dieser Lokalisation treten in der MRT-Untersuchung durch die Nähe zu den großen Gefäßen oft Pulsationsartefakte auf.

In der Literatur sind einige Untersuchungen zum Vergleich der Ganzkörper-MRT mit der PET-CT zu finden. Antoch et al. unterzogen 98 Patienten beiden Untersuchungen [Antoch et al., 2003]. Es wurde jeweils eine Bestimmung des TNM-Stadium vorgenommen. Die PET-CT zeigte eine klare Überlegenheit bei der Bewertung des T- und N-Stadiums, was auch die Ergebnisse von Schmidt et al. belegen [Schmidt et al., 2004]. Bezüglich der gesamten Tumormanifestationen zeigte die MRT eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 86%. In der Detektion pathologischer Lymphknoten war die MRT auch hier unterlegen mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 85%. Auf diesem Gebiet besitzt die PET-CT aufgrund ihrer funktionellen Informationen im Vergleich zu den rein anatomischen Bildern der MRT einen klaren Vorteil. Jedoch waren bei Antoch et al. viele Patienten mit Lungenrundherden, mediastinalen und hilären Raumforderungen eingeschlossen. Zudem wurde bei der MRT auf bestimmte Pulssequenzen (z.B. HASTE) zur Darstellung der Lunge verzichtet [Schmidt et al., 2004], was eine Erklärung dieser Werte liefern könnte. Pfannenbergl et al. verglichen die PET-CT und die Ganzkörper-MRT zum Staging von Patienten mit malignem Melanom im AJCC Stadium III und IV [Pfannenbergl et al., 2007]. Die Ergebnisse bestätigen die vorherigen Studien [Schmidt et al., 2007]. In Bezug auf Knochen- und Leberläsionen, sowie Metastasen des zentralen Nervensystems zeigte die MRT sich überlegen, während in der PET-CT Metastasen der Lymphknoten und der übrigen Organe (wie der Haut, der Weichteile und der Lunge) besser zur Darstellung kamen. Insbesondere beim Staging von Tumoren mit bekanntlich niedriger FDG-Aufnahme, (z.B. dem Nierenzellkarzinom oder dem Hepatozellulären Karzinom) und bei Tumoren mit bevorzugter Metastasierung in Knochen, Leber oder ZNS (z.B. Mammakarzinom) ist also die Ganzkörper-MRT die Methode der Wahl [Beyer et al., 2000].

Zusammenfassend kristallisiert sich in dieser ersten prospektiven Studie klar die Überlegenheit der Ganzkörper-MRT gegenüber der Ganzkörper-CT bei der Detektion von Knocheninfiltrationen, besonders kleinen Hirnmetastasen und Metastasen in Leber- und

Weichteilgewebe heraus. Die Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen mit der MRT hat den besonders bei jungen Patienten wichtigen Vorteil, dass hohe Strahlendosen vermieden werden können. In dieser Studie waren 29% der Patienten 50 Jahre alt oder jünger. Bezüglich der Darstellung von parenchymatösen Organen ergab sich eine deutliche Überlegenheit der Magnetresonanztomographie, was in der Untersuchung von Schlemmer et al. [Schlemmer et al., 2005] bestätigt wurde. In Letzterer wurden bei 17% der 63 untersuchten Patienten mehr Metastasen in der MRT dargestellt als in der CT. Diese waren ebenfalls hauptsächlich in parenchymatösen Organen lokalisiert. Vornehmlich bei der Darstellung von Leber-, Hirn- und Knochenmetastasen weist die Ganzkörper-MRT eine weitaus höhere Sensitivität auf als die Computertomographie, was verdeutlicht, welche Bereicherung die MRT für die Metastasendiagnostik darstellt.

Es ist zu hoffen, dass die Etablierung dieser neuartigen Methode den Ablauf eines Stagings bei Tumorpatienten beschleunigen wird und somit die Liegedauer im Krankenhaus reduziert werden kann. Die Kosten für eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung sind ungefähr doppelt so hoch wie für eine Ganzkörper-CT-Untersuchung, während die Kosten für eine GK-PET-CT sich auf das Dreifache einer GK-CT belaufen. Hinzu kommt eine weitaus höhere Verdichtungsrate der Computertomographen, so dass an manchen Kliniken oder Praxen eine Magnetresonanztomographie überhaupt gar nicht erst verfügbar ist.

Von großer Bedeutung ist es, die Rolle der GK-MRT in der klinischen Routine im Rahmen von Staging- und Nachsorgeuntersuchungen maligner Tumoren zu definieren. Wahrscheinlich sind die Untersuchungskosten zu hoch, um die GK-MRT in der primären Ausbreitungsdiagnostik oder der Nachsorge von Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko zu etablieren. Ganzkörperkernspintomographien sollten für Patienten mit bereits bekannter Fernmetastasierung reserviert bleiben, wenn die genaue Kenntnis des Ausmaßes der Organmetastasierungen einen Einfluss auf die Therapiestrategie haben würde.

5. Zusammenfassung

Durch seine stetig ansteigende Inzidenz hat das maligne Melanom in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Prognose und Therapie werden vornehmlich abhängig vom Stadium und dem Grad der Ausbreitung. Es gibt verschiedene Verfahren, mit denen man das Ausmaß einer Fernmetastasierung des malignen Melanoms im Rahmen eines Stagings bestimmen kann. Zu den neueren Verfahren, mit denen man den ganzen Körper in einem Untersuchungsgang beurteilen kann, gehören unter anderem die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT). In der vorliegenden Untersuchung sollten diese beiden Methoden verglichen werden. Zielsetzung war es, eventuelle Vorteile der Ganzkörper-MRT herauszuarbeiten.

Material und Methoden:

Das Patientenkollektiv umfasste 43 Patienten mit bekanntem malignen Melanom im AJCC-Stadium III und IV, von denen zwei Patienten die MRT wegen Klaustrophobie verweigerten. Bei 41 Patienten, 17 Frauen und 24 Männern, wurden im Zeitraum von Februar 2004 bis Oktober 2004 in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen eine Ganzkörper-MRT (unter Verwendung von paralleler Bildgebung) und eine konventionelle Ganzkörper-CT durchgeführt. 37 Patienten litten unter einem malignen Melanom der Haut, vier Patienten unter einem Aderhautmelanom.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden mit beiden Methoden 775 Metastasen diagnostiziert, 522 davon von der GK-CT, wohingegen in der GK-MRT 730 Metastasen zu sehen waren. Die GK-CT stellte 188 Lungenmetastasen dar, die GK-MRT nur 143. In den Nieren, Nebennieren und Lymphknoten stellten GK-MRT und GK-CT jeweils dieselbe Anzahl an Metastasen dar. Die GK-CT erfasst weniger Metastasen als die GK-MRT in der Milz (26/56 Metastasen), der Leber (122/199 Metastasen), im Muskelgewebe (4/11 Metastasen), im subkutanen Fettgewebe (39/61 Metastasen), im Knochen (23/132 Metastasen) und im Gehirn (15/25 Metastasen).

Bei 10/41 Patienten (24%) wurde aufgrund der Ergebnisse der GK-MRT eine Änderung der Therapiestrategie beschlossen.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend bewies die GK-MRT eine größere Sensitivität in der Darstellung von Melanommetastasen als die GK-CT. Insgesamt wurden 41% mehr Metastasen dargestellt als mit der GK-CT. In der Detektion von Lungenmetastasen erwies sich die GK-CT als sensibler. Bei einem Viertel der Patienten hatte das ausgedehnte und präzise Staging mit Hilfe der GK-MRT Auswirkungen auf die Therapiestrategie. Es beeinflusste die Indikationsstellung für chirurgische Intervention, Bestrahlung, Chemotherapie und für die Verabreichung von Bisphosphonaten. Hieraus lässt sich schließen, dass viele Patienten von einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung profitieren könnten, da mit ihrer Hilfe das genaue Stadium und Ausmaß der Metastasierung der Therapieentscheidung zu Grunde gelegt werden können. Jedoch bleibt zur genauen Bewertung des Ausmaßes einer Lungenmetastasierung die Computertomographie momentan noch der Goldstandard. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung ist die GK-MRT im Rahmen des Stagings des malignen Melanoms eine ernstzunehmende Alternative zur bisherigen Standarduntersuchung CT, jedoch ist die Indikation, da sich die Kosten für eine MRT-Untersuchung im Vergleich zur GK-CT auf das Doppelte belaufen, eher im Stadium bekannter Fernmetastasierung zu stellen, wenn man davon ausgehen kann, dass eine genaue Kenntnis des Metastasierungsgrades einen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat.

6. Literaturverzeichnis

1. Abolmaali ND, Vogl TJ (2004) Moderne Diagnostik von Lungenrundherden. *Radiologe* 44: 472-483
2. Ahmed I (1997) Malignant melanoma: prognostic indicators. *Mayo Clin Proc* 72: 356-361
3. Albert LS, Sober AJ (1990) Metastasis of an untreated thin melanoma in a very elderly patient. *Int J Dermatol* 29: 669
4. Alexander HR, Jr., Fraker DL, Bartlett DL (1996) Isolated limb perfusion for malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 12: 416-428
5. Amer MH, Al Sarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK (1978) Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 42: 660-668
6. American Cancer Society. Cancer facts and figures. page 10. 2004. Atlanta, American Cancer Society.
7. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG (2003) Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290: 3199-3206
8. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, Weichenthal M, Neuber K, Bieber T, Gilde K, Guillem P, V, Fra J, Bonnetterre J, Saiag P, Kamanabrou D, Pehamberger H, Sufliarsky J, Gonzalez Larriba JL, Scherrer A, Menu Y (2004) Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 22: 1118-1125
9. Bachter D, Balda BR, Vogt H, Buchels H (1998) Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy. *Int J Dermatol* 37: 278-282

10. Balch CM, Houghton AN (1992) *Cutaneous Melanoma*. J.B.Lippincott: Philadelphia
11. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF (2004) An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 54: 131-149
12. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-3634
13. Barth A, Wanek LA, Morton DL (1995) Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181: 193-201
14. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C (2005) Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 152: 87-92
15. Behrens R, Normann J (2004) Nobelpreis Medizin/Physiologie 2003. *Internist (Berl)* 45: 494-495
16. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R (2000) A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 41: 1369-1379
17. Biederer J, Both M, Graessner J, Liess C, Jakob P, Reuter M, Heller M (2003) Lung morphology: fast MR imaging assessment with a volumetric interpolated breath-hold technique: initial experience with patients. *Radiology* 226: 242-249
18. Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004) Tumoren der Pigmentzellen - Malignes Melanom. In *Pathologie*, Böcker W, Denk H, Heitz PU (eds) pp 1022-1024. Urban und Fischer: München

19. Buchels HK, Bachter D, Vogt H (1998) Sentinel-Lymphadenektomie beim malignen Melanom. *Chirurg* 69: 701-707
20. Casso EM, Grin-Jorgensen CM, Grant-Kels JM (1992) Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol* 27: 901-913
21. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, Hunter JA (1999) A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 140: 249-254
22. Douglas JG, Margolin K (2002) The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 29: 518-524
23. Eichler AF, Loeffler JS (2007) Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 12: 884-898
24. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C (2003) Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 4: 748-759
25. Engelhard K, Hollenbach HP, Wohlfart K, von Imhoff E, Fellner FA (2004) Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 14: 99-105
26. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, Glass E, Morton DL (1999) Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 442-449
27. Flohr T, Ohnesorge B, Schaller S (2004) Heutiger Stand und zukünftige Entwicklungen in der Mehrschichtcomputertomographie. *Radiologe* 44: 113-120
28. Garbe C. (1997) Epidemiologie des Hautkrebses. In *Dermatologische Onkologie*, Garbe C., Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds) pp 40-56. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg

29. Garbe C., Hauschild A. et al. (2005) Deutsche Leitlinie Malignes Melanom Version 15.
30. Garbe C, Schaumburg-Lever G (1997) Klinik und Histologie des malignen Melanoms. In *Dermatologische Onkologie*, Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds) pp 247-270. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
31. Garbe C (1992) Sonne und malignes Melanom. *Hautarzt* 43: 251-257
32. Garbe C (1996) Primäre Diagnose, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseschätzung des malignen Melanoms. *Der Onkologe* 2: 441-448
33. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, . (1995) Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75: 2484-2491
34. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, . (1994a) Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 700-705
35. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, . (1994b) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 695-699
36. Garbe C, Eigentler TK (2004) Therapie des malignen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung. *Hautarzt* 55: 195-213
37. Garbe C, Eigentler TK (2007) Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 17: 117-127

38. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauff B, Meier F, Schitteck B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520-529
39. Gershenwald JE, Buzaid AC, Ross MI (2000a) Classification and staging of melanoma. *Clin Lab Med* 20: 785-815
40. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI (2000b) Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 7: 160-165
41. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI (1999) Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17: 976-983
42. Golder WA (2004) Lymph node diagnosis in oncologic imaging: a dilemma still waiting to be solved. *Onkologie* 27: 194-199
43. Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC (1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102: 458-465
44. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A (2002) Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 47: 1202-1210
45. Guckel C, Schnabel K, Deimling M, Steinbrich W (1996) Solitary pulmonary nodules: MR evaluation of enhancement patterns with contrast-enhanced dynamic snapshot gradient-echo imaging. *Radiology* 200: 681-686
46. Hauschild A, Kleeberg UR (2006) Adjuvante Therapie des Melanoms. Von unspezifischen Immunstimulanzien in die Gegenwart. *Hautarzt* 57: 764-772

47. Hauschild A, Rass K, Tilgen W (2008) Systemische Therapie des Melanoms : Aktuelle klinische Studien. *Hautarzt* 59: 484-491
48. Hein R, Gummer M, Messer G, Plewig G (2000) Klinische Typen des malignen Melanoms. In *Manual maligne Melanome*, Tumorzentrum München (ed) pp 7-11. Zuckschwerdt Verlag: München
49. Herz E (1998) Maligne Tumoren und Paraneoplasien. In *Dermatologie*, Jung EG (ed) pp 213-250. Hippokrates-Verlag: Stuttgart
50. Heussel CP, Sandner A, Voigtlander T, Heike M, Deimling M, Kuth R, Rupprecht T, Schreiber WG, Kauczor HU (2002) Prospektive Machbarkeitsstudie zum Vergleich von Röntgenübersichtsaufnahme und Thorax-MRT in Atemanhaltetechnik am offenen Niederfeldgerät. *Rofo* 174: 854-861
51. Hintze C, Biederer J, Wenz HW, Eberhardt R, Kauczor HU (2006) MRT zum Staging des Lungenkarzinoms. *Radiologe* 46: 251-259
52. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987) Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17: 459-468
53. Kaufmann, R., Tilgen, W., and Garbe, C. Leitlinie Malignes Melanom. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. 2006.
54. Kersjes W, Mayer E, Buchenroth M, Schunk K, Fouda N, Cagil H (1997) Diagnosis of pulmonary metastases with turbo-SE MR imaging. *Eur Radiol* 7: 1190-1194
55. Krown SE, Chapman PB (2004) Defining adequate surgery for primary melanoma. *N Engl J Med* 350: 823-825
56. Kruger S, Garbe C, Buttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1992) Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol* 26: 920-926

57. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J (2004) Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 233: 139-148
58. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U (2000) Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 83: 569-572
59. Lutterbey G, Leutner C, Gieseke J, Rodenburg J, Elevelt A, Sommer T, Schild H (1998) Detektion of fokaler Lungenrundherde mit der Magnetresonanztomographie mittels einer T2-gewichteten Ultra-Short-Turbo-Spinecho-Sequenz im Vergleich zur Spiral-Computertomographie. *Rofa* 169: 365-369
60. MacKie RM (1998) Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 34 Suppl 3: S3-S6
61. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V, Vestey J (2002) Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 360: 587-591
62. Marks R, Kopf AW (1995) Cancer of the skin in the next century. *Int J Dermatol* 34: 445-447
63. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399
64. Müller-Horvat C, Plathow C, Ludescher B, Lichy MP, Canda V, Zindel C, Hahn HK, Peitgen HO, Kuhnigk J, Claussen CD, Schlemmer HP (2007) Befunderstellung bei der Ganzkörperbildgebung mittels einer workflowoptimierten Befundungssoftware - Erste Erfahrungen einer Multireader-Analyse. *Rofa* 179: 721-727
65. Müller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schafer J, Pfannenbergs C, Horger M, Khorchidi S, Nagele T, Garbe C, Claussen CD, Schlemmer HP (2006) Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance

imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma.
Eur J Cancer 42: 342-350

66. Orfanos CE, Garbe C (2002) Melanozytäre Nävi und Melanomvorläufer-Risikopersonen für die Melanomentwicklung und ihre Überwachung. In *Therapie der Hautkrankheiten*, Orfanos CE, Garbe C. (eds) pp 896-904. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg
67. 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, Stand 1993/94. *Hautarzt* 45: 285-291
68. Parker T, Zitelli J (1996) Malignant melanoma. *Dermatol Surg* 22: 234-240
69. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH (1978) Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 135: 807-810
70. Pfannenberg C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP (2007) Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 43: 557-564
71. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS (1995) The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 22: 1238-1241
72. Plathow C, Walz M, Lichy MP, Aschoff P, Pfannenberg C, Bock H, Eschmann SM, Claussen CD, Schlemmer HP (2008) Kostenüberlegungen zur Ganzkörper-MRT und PET-CT im Rahmen des onkologischen Stagings. *Radiologe* 48: 384-396
73. Porter GA, Ross MI, Berman RS, Sumner WE, III, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE (2000) How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma? *Surgery* 128: 306-311

74. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P (1999) SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 42: 952-962
75. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, Guthrie BL, Young PE, Meleth S, Markert JM (2004) Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer* 101: 825-833
76. Reider-Groswasser I, Merimsky O, Karminsky N, Chaitchik S (1996) Computed tomography features of cerebral spread of malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 19: 49-53
77. Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG, Kim DK, Das Gupta TK (1995) Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 130: 88-92
78. Schadendorf D (2002) Is there a standard for the palliative treatment of melanoma? *Onkologie* 25: 74-76
79. Schäfer JF, Fischmann A, Lichy M, Vollmar J, Fenchel M, Claussen CD, Schlemmer HP (2004) Onkologische Früherkennung mit der Ganzkörper-MRT: Möglichkeiten und Grenzen. *Radiologe* 44: 854-863
80. Schäfer JF, Vollmar J, Schick F, Seemann MD, Mehnert F, Vonthein R, Aebert H, Claussen CD (2002) Bildgebende Diagnostik solitärer Lungenrundherde am offenen Niederfeld-MRT: Ein Vergleich zweier MR-Sequenzen mit der Spiral-CT. *Rofo* 174: 1107-1114
81. Schlemmer HP, Schafer J, Pfannenberger C, Radny P, Korchidi S, Müller-Horvat C, Nagele T, Tomaschko K, Fenchel M, Claussen CD (2005) Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. *Invest Radiol* 40: 64-71
82. Schmid-Wendtner MH (2000) Diagnostische Methoden - Sonographie. In *Manual maligne Melanome*, Tumorzentrum München (ed) pp 26-27. Zuckschwerdt-Verlag: München

83. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R, Hahn K, Reiser MF, Schoenberg SO (2004) Hochauflösendes Ganzkörpertumorstaging unter Verwendung paralleler Bildgebung im Vergleich zur PET-CT. Erste Erfahrungen auf einem 32-Kanal-MRT-System. *Radiologe* 44: 889-898
84. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, Reiser MF, Baur-Melnyk A (2007) Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 17: 939-949
85. Semelka RC, Cem BN, Wilber KP, Fisher LL, Brown MA, Gomez-Caminero A, Molina PL (2000) Breath-hold 3D gradient-echo MR imaging of the lung parenchyma: evaluation of reproducibility of image quality in normals and preliminary observations in patients with disease. *J Magn Reson Imaging* 11: 195-200
86. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C (2003) Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* 97: 628-638
87. Wong SL, Coit DG (2004) Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol* 16: 155-160
88. Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA (1987) Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanoma. *J Surg Oncol* 35: 163-164

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Garbe für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Vielen herzlichen Dank an die Mitarbeiter der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen, ohne die diese Arbeit gar nicht erst zustande gekommen wäre, vor allem an Dr. med. Christian Müller-Horvat für seine freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den beiden Begutachtern Herrn Professor Dr. med. Garbe und Herrn Prof. Dr. Dipl. Phys. Schlemmer für die zügige Korrektur der Arbeit und die anregenden Ratschläge.

Unendlich dankbar bin ich meiner lieben Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir in dieser turbulenten Zeit immer mit ihrer Unterstützung zur Seite standen und mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich jetzt bin.

Ein liebes Dankeschön auch an Anja Katz und Yvonne Weichold für ihre Ratschläge, die Hilfe beim Formattieren, das Korrekturlesen und für ihre gute Freundschaft.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sarah Nixdorf
Geburtsdatum	31.07.1980
Geburtsort	Gießen, Deutschland
Familienstand	ledig

Studium

10/2000	Immatrikulation im Studienfach Medizin, Universität Tübingen
03/2003	Physikum
10/2004-06/2005	Auslandssemester an der Université Victor Ségalen, Bordeaux
11/2007	Zweite Ärztliche Prüfung (neue ÄAppO)
06/2008	Epreuves classantes nationales (französisches Staatsexamen)

Famulaturen

03/2003-04/2003	Allgemeinärztliche Gemeinschaftspraxis Göbel/Schwolow, Böblingen
08/2003	Radiologie, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris
03/2004-04/2004	Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen
10/2004-11/2004	Neurologie, Centre hospitalier universitaire Bordeaux
12/2004-01/2005	Anästhesie und Notfallmedizin, Centre hospitalier universitaire Bordeaux
02/2005-03/2005	Innere Medizin, Centre hospitalier universitaire Bordeaux
04/2005-05/2005	Chirurgie, Centre hospitalier universitaire Bordeaux

Praktisches Jahr

02/2006-06/2006	Dermatologie, Universitätsklinik Tübingen
06/2006-10/2006	Chirurgie, Kreiskrankenhaus Böblingen
10/2006-01/2007	Innere Medizin, Hôpital St. Eloi, Montpellier