

**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**

**Zerebrale Metastasierung des Malignen Melanoms –
Einfluss strahlentherapeutischer und operativer
Behandlungen auf den Krankheitsverlauf**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ina Kristin Staub

aus

Stuttgart

2009

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Weinmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie	2
1.3 Klinik und Histologie	3
1.4 TNM-Klassifikation	4
1.5 Prognose	5
1.6 Klinische und histopathologische Diagnostik und Therapie	6
1.7 Metastasierung	7
1.8 Hirnmetastasen	8
1.9 Therapie von intrazerebralen Metastasen	9
1.9.1 Symptomatische Therapie	9
1.9.2 Neurochirurgische Therapie	10
1.9.3 Stereotaktische Bestrahlung	10
1.9.4 Adjuvante Bestrahlung	10
1.9.5 Ganzhirnbestrahlung	11
1.9.6 Chemotherapie	12
1.10 Fragestellung	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Dokumentation	13
2.3 Datenauswertung	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Anzahl der dokumentierten Patienten	15
3.2 Alter bei Diagnosestellung	16
3.3 Histologische Melanomklassifikation	17

3.4	Alter bei der Diagnose von Hirnmetastasen	20
3.5	Vorangegangene extrakranielle Metastasierung	21
3.6	Anzahl der Hirnmetastasen und klinische Symptome	22
3.7	Patienten ohne extrakranielle Metastasierung	23
3.8	Zeitverlauf von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zur Ausbildung von Hirnmetastasen	24
3.9	Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen	26
3.10	Therapie der Hirnmetastasierung	29
3.11	Einfluss neurochirurgischer Therapie	29
3.12	Einfluss von neurochirurgischer Therapie in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung	31
3.13	Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung	32
3.14	Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung	33
3.15	Einfluss von Ganzhirnbestrahlung	34
3.16	Einfluss von supportiver Therapie	35
3.17	Überleben ohne Therapie der Hirnmetastasen	36
3.18	Vergleich der Therapiearten	36
4.	Diskussion	39
4.1	Geschlechterverteilung und Alter bei Erstdiagnose eines Malignen Melanoms	39
4.2	Histologische Melanomklassifikation	40
4.3	Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen und Zeitverlauf von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zur Ausbildung von Hirnmetastasen	40
4.4	Metastasierung	41
4.5	Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen	41
4.6	Einfluss neurochirurgischer Therapie	43

4.7 Einfluss von neurochirurgischer Therapie in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung	44
4.8 Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung	45
4.9 Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung	46
4.10 Einfluss von Ganzhirnbestrahlung	47
4.11 Einfluss von supportiver Therapie und Überleben ohne Therapie	48
5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Anhang	60

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CD	Compact disc
cm	Centimeter
CT	Computertomografie
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>et al.</i>	et aliter (und andere)
Gy	Gray
MM	Malignes Melanom
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
NM	Noduläres Melanom
LMM	Lentigo Maligna Melanom
RKI	Robert-Koch-Institut
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Tab.	Tabelle
UCM	Nicht klassifizierbares Melanom
UV	Ultraviolett
ZNS	Zentrales Nervensystem
WBRT	whole-brain radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung)
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Melanom (schwarzer Hautkrebs) ist eine bösartige Wucherung der pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) der Haut, selten auch der Schleimhaut, der Aderhaut oder der Hirnhäute. Es kann überall auf der Haut entstehen, vor allem aber an lichtexponierten Arealen. Bei Frauen befindet es sich besonders häufig an den Extremitäten, bei Männern eher am Rumpf, dem Kopf und dem Nacken. Melanome können sich aus vorbestehenden Nävuszellnävi entwickeln, ungefähr die Hälfte entsteht jedoch de novo aus Melanozyten der normal aussehenden Haut [1].

Das Maligne Melanom ist für 3% der Neuerkrankungen an bösartigen Tumoren in Deutschland verantwortlich [2]. Die Inzidenz wird vom Robert-Koch-Institut für 2002 auf 13-15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner geschätzt [3]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 56 Jahren, und für Männer bei 58 Jahren, die Tendenz ist sinkend, es erkranken immer häufiger auch junge Menschen an einem Melanom [4]. Obwohl das maligne Melanom nur einen sehr kleinen Teil aller Hautkrebsfälle ausmacht, ist es jedoch für den größten Teil der Todesfälle aufgrund von Hautkrebs verantwortlich [2].

Die Melanominzidenz nimmt weltweit um 3-7% zu, ist aber in den verschiedenen Regionen und ethnischen Bevölkerungsgruppen recht unterschiedlich [5,6].

Australien	50-60
USA	10-25
Mitteleuropa	10-12

Tab. 1 Inzidenz des Malignen Melanoms weltweit [7]

Besonders bei hellhäutigen, stark sonnenexponierten Bevölkerungsgruppen findet man im Vergleich zur dunkelhäutigen Bevölkerung eine gravierende

Zunahme der Melanominzidenz [8,9]. Bei stärker pigmentierten Populationen (Asiaten, Afrikaner) ist das Melanom selten, und nahezu ausschließlich an der Schleimhaut oder palmoplantar lokalisiert [7].

1.2 Ätiologie

In epidemiologischen Untersuchungen der letzten Jahre zeichnen sich bestimmte Risikofaktoren für eine Erkrankung am Malignen Melanom ab.

Hellhäutige Menschen haben im Vergleich zur dunkelhäutigen Bevölkerung im gleichen Breitengrad ein ca. 6-fach erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken [10].

Menschen mit einer hohen Zahl melanozytärer Nävi und Träger von Melanomvorläufern (dysplastische Nävi, kongenitale Nävi) weisen ein erhöhtes Melanomrisiko auf. 5-10% aller Melanome treten in erblich belasteten Familien auf, es kommt zu einer familiären Häufung durch polygene Erbfaktoren [11-14]. Das familiäre Melanom geht oft mit dem so genannten dysplastischen Nävussyndrom einher. Am Integument der Betroffenen finden sich eine Vielzahl dysplastischer Nävi mit einem erhöhten Potential maligne zu entarten [15].

Neben diesen konstitutionellen Faktoren nimmt vor allem die UV-Belastung im Kindes- und Jugendlichenalter eine zentrale Stellung ein [16]. UV-Strahlung kann DNA-Schäden verursachen und wirkt zusätzlich auch noch immunsuppressiv. In Untersuchungen hat sich ein Zusammenhang zwischen Sonnenexposition, dem Neuauftreten melanozytärer Nävi und der Entstehung eines Melanoms ergeben. Je heller der Pigmentierungstyp, desto höher ist die Melanominzidenz. Innerhalb der weißen Bevölkerung unterscheidet sich das Melanomrisiko je nach Hauttyp um den Faktor 2-4 [17]. Es lässt sich vermuten, dass Pigmentmale zumindest zu einem großen Teil als erworbene Risikofaktoren angesehen werden können, und mit hoher UV-Exposition in der Kindheit korrelieren [18]. Die Assoziation des Malignen Melanoms mit dem gehäuften Auftreten von Nävi muss dann als Assoziation mit starker UV-Exposition angesehen werden [19]. Kontrovers wird die Bedeutung toxischer,

medikamentöser oder endokriner Einflüsse (z.B. Gravidität, Einnahme hormoneller Kontrazeptiva) beurteilt. Zahlreiche Beispiele (Spontanremission, aggressive Verläufe bei Immunsupprimierten) belegen die Bedeutung immunologischer Faktoren in der Tumorprogression dieser Neoplasie [20].

1.3 Klinik und Histologie

Anhand morphologischer, biologischer und histologischer Kriterien lassen sich verschiedene Typen des Malignen Melanoms unterscheiden. Es existieren auch Sonder- oder Mischformen, die sich nicht nach diesem Schema klassifizieren lassen, wie z.B. amelanotische Melanome, Schleimhaut oder extrakutane Melanome.

Typ	Abkürzung	Anteil	Medianes Alter bei Diagnose	10-Jahres-Überlebensrate
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4%	51 Jahre	85%
Noduläres Melanom	NM	21,4%	56 Jahre	65%
Lentigo maligna Melanom	LMM	8,4%	68 Jahre	90%
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4,0%	63 Jahre	50%
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5%	54 Jahre	
Sonstige		4,9%	54 Jahre	

Tab. 2 *Klinisch-histologische Subtypen kutaner Maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1996 (n = 30.015); 10-Jahres-Überlebensrate nach [21]*

Der bei Hellhäutigen am häufigsten vorkommende Melanomtyp, das *superfiziell spreitende Melanom* (SSM), kommt besonders am Unterschenkel und am Stamm vor. Nach einer intraepidermalen horizontalen Wachstumsphase, in der es sich als Makula darstellt, entwickelt sich das SSM zunächst invasiv flach erhaben, häufig sind dann farbliche Vielfalt, helle Regressionszonen und sekundär knotige Anteile zu beobachten. Histologisch charakteristisch sind große, zytoplasma-reiche Melanozyten in allen Schichten der Epidermis.

Das *akrolentiginöse Melanom* (ALM), der bei dunkelhäutigen Personen am häufigsten vorkommende Melanomtyp, ist vorwiegend an den Handflächen, Fußsohlen, Finger- und Zehenendgliedern aber auch subungual oder in der Nagelmatrix lokalisiert. Anfangs wächst es intraepidermal mit unscharf begrenzter inkohärenter Pigmentierung, später invasiv mit knotigen Anteilen.

Das *Lentigo maligna Melanom* (LMM) betrifft vorwiegend ältere Menschen, ist fast ausschließlich an sonnenexponierten Hautarealen wie dem Gesicht, den Handrücken und den Unterarmen lokalisiert. Oft entwickelt es sich aus einer schon langjährig bestehenden Vorstufe, der Lentigo Maligna.

Das *noduläre Melanom* (NM) tritt häufig am Stamm auf, und imponiert klinisch als brauner bis blauschwarzer, glatter, verruköser oder ulzerierter Knoten mit starker Blutungsneigung. Eine horizontale Wachstumsphase fehlt beim NM, es wächst sofort von der dermoepithelialen Grenze in vertikaler Richtung, und bietet somit kaum Möglichkeiten zur Frühdiagnose [1,7].

1.4 TNM-Klassifikation

Nach den Empfehlungen des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) wird die Erkrankung in vier Stadien unterteilt [22]. Ein lokal wachsendes Melanom, ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen wird, abhängig von seiner vertikalen Eindringtiefe (sog. Tumordicke nach Breslow in mm) und „Ulzeration“ vs. „Nicht Ulzeration“ mit t1a/b oder t2a/b in die klinischen Stadien IA/B oder IIA/B/C eingeordnet. Beim Auftreten von Rezidiven, Satelliten- oder Intransitmetastasen oder regionalen Lymphknotenmetastasen hat die Erkrankung das klinische

Stadium III erreicht. Das klinische Stadium IV ist durch das Auftreten von Fernmetastasen gekennzeichnet [21].

1.5 Prognose

Als wichtigster prognostischer Faktor im nicht metastasierten klinischen Stadium hat sich in mehreren Untersuchungen die Messung der maximalen vertikalen Tumordicke nach Breslow erwiesen. Dazu wird an einem histologischen Schnittpräparat aus der dicksten Stelle des Melanoms, die zur Hautoberfläche vertikale Distanz zwischen Stratum granulosum und den untersten Tumorzellen in Millimeter am geeichten Mikroskop bestimmt [23]. Bei einem Melanom dünner als 1mm ohne Ulzeration beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate ca. 90%, bei einer Tumordicke größer 4 mm sinkt diese auf ca. 50% [21].

Bei der Bestimmung des Invasionslevels nach Clark wird die Eindringtiefe des Tumors mit den entsprechenden Hautschichten korreliert [24].

Beide Merkmale, vertikale Tumordicke und Eindringtiefe, gehen in die TNM-Klassifikation ein, die Tumordicke vorrangig gegenüber der Eindringtiefe. Das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration verschlechtert die Prognose, nach der aktuellen AJCC-Klassifikation führt dies zur Einstufung des Melanoms in das nächst höhere Stadium.

Auch die Lokalisation des Primärtumors am Körper ist prognostisch wichtig, als ungünstig haben sich der obere Stamm, die Oberarme, der Hals und der behaarte Kopf erwiesen. Des Weiteren ist auch das Geschlecht des Patienten entscheidend, Männer mit Malignem Melanom haben eine signifikant schlechtere Prognose als Frauen.

Neben den bisher genannten Faktoren haben sowohl ein hohes Alter des Patienten sowie die histologischen Subtypen noduläres Melanom und akrolentiginöses Melanom einen ungünstigen Einfluss, diese beiden Prognosefaktoren sind aber weniger signifikant [25,26].

Ein prognostischer Einfluss des Nachweises von Mikrometastasierung in den regionalen Lymphknoten durch Wächterlymphknotenbiopsie wird diskutiert und ist Gegenstand klinischer Studien [27-32].

1.6 Klinische und histopathologische Diagnostik und Therapie

Nur bei frühzeitiger Erkennung eines Malignen Melanoms besteht eine hohe Heilungschance. Zur Verbesserung der klinischen Diagnostik beim initialen Malignen Melanom hat sich die ABCD-Regel durchgesetzt. Diese besagt, dass bei Vorliegen von A= Asymmetrie, B= unregelmäßige Begrenzung, C= Colorit inhomogen und D= Durchmesser >5 mm an ein Malignes Melanom gedacht werden muss. Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung sollte die Dermatoskopie verwendet werden. Mit der computergestützten Dermatoskopie ist zudem auch eine genaue Verlaufsbeobachtung melanozytärer Hautläsionen möglich [33]. Bei klinisch und auflichtmikroskopisch gestellter Verdachtsdiagnose eines Malignen Melanoms erfolgt die chirurgische Exzision im Gesunden. Im Falle klinischer oder auflichtmikroskopischer Zweifel an der Melanomdiagnose, sollte eine Exzisionsbiopsie mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung des entnommenen Materials durchgeführt werden. Eine möglichst vollständige Entfernung der pigmentierten Läsion sollte angestrebt werden.

Die aktuell empfohlenen Sicherheitsabstände von 0,5 cm bei einem Melanoma in situ, 1cm bei einer Tumordicke < 2 mm, und 2 cm bei einer Tumordicke > 2 mm sind geringer als die noch vor wenigen Jahren empfohlenen Richtwerte. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Wahl eines geringeren Sicherheitsabstandes keinen Einfluss auf Fernmetastasierung und Gesamtüberleben hat [34].

Bei zu kleinem Sicherheitsabstand steigt das Risiko für Satellitenmetastasen in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors [35].

In Abhängigkeit von der Tumordicke wird eine Ausbreitungsdiagnostik zur Abklärung einer bereits erfolgten Metastasierung durchgeführt. Bei Patienten im

klinischen Stadium I und II sollte die Diagnostik eine Lymphknotenultraschalluntersuchung des regionären Abflussgebietes, eine Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen und die Sonographie des Abdomens umfassen [1].

1.7 Metastasierung

Bei einer Tumordicke >1,5mm liegt ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung vor [1]. In 75–85% der Fälle erfolgt die Metastasierung primär lymphogen, lediglich ein geringer Anteil metastasiert primär hämatogen.

Bei ca.70% aller Patienten findet die Erstmetastasierung in der Umgebung des Primärtumors statt, in Form von Satelliten-Metastasen, In-transit-Metastasen und regionären Lymphknotenmetastasen. Bei fast 30% der Patienten treten die ersten Metastasen in Form von Fernmetastasen auf [36,37].

Eine bereits statt gefundene Metastasierung verschlechtert die Lebenserwartung der betroffenen Patienten erheblich, so beträgt die 10-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen 18%, und bei Fernmetastasen 2% [38].

Fernmetastasen des Malignen Melanoms finden sich am häufigsten in Lunge, Gehirn und Leber [36]. Bei Fernmetastasen in einem Organ beträgt die mediane Überlebenszeit noch 7 Monate, bei Befall zweier Organe 4 Monate und bei drei oder mehr betroffener Organe lediglich noch 2 Monate [39].

Die operative Entfernung von Fernmetastasen ist sinnvoll, wenn es sich um den isolierten Befall eines inneren Organs handelt (Lunge, Leber, ZNS), und kann sich in Einzelfällen als lebensverlängernd erweisen [21,40]. Metastasen, die die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken, z.B. frakturgefährdete Knochenmetastasen, symptomatische Hirnmetastasen, Darmmetastasen mit Ileus, sichtbare oder stigmatisierende Hautmetastasen, sollten im Einzelfall operativ entfernt werden.

Bei inoperablen Metastasen oder beim Melanom im Stadium IV mit Fernmetastasen kann unter Abwägung der Einschränkung der Lebensqualität

des Patienten eine palliative systemische Chemotherapie in Betracht gezogen werden [1].

Verschiedene Zytostatika (z.B. Dacarbazin, Temozolomid, Vindesin und Fotemustin) und Zytokine (z.B. Interferon-alpha, Interleukin-2) werden als Monotherapie oder in Kombination angewandt [41]. Hoffnung für die Zukunft geben erste klinische Studien mit neuen Therapeutika, die als „targeted therapy“ bezeichnet werden. Ansatzpunkte dieser Biologicals sind unter anderem die Signal- und Regulationswege der Melanomzellen, die Bildung tumorversorgender Blutgefäße und die Unterstützung des körpereigenen Immunsystems [1].

1.8 Hirnmetastasen

Bei 10%-40% der Patienten mit malignem Melanom entwickeln sich klinisch manifeste Metastasen des zentralen Nervensystems, bei Autopsie findet man bei 2/3 aller Patienten, die an metastasierten malignem Melanom litten, ZNS-Metastasen [42].

Bei jedem dritten Hirntumor in den Vereinigten Staaten handelt es sich um Metastasen des Malignen Melanoms [43].

Bei 20%-54% der in den USA an einem Malignen Melanom verstorbenen Patienten sind Hirnmetastasen die Todesursache [44]. Douglas et al. geben die mittlere Überlebenszeit nach dem Auftreten von ZNS-Metastasen mit 2-4 Monaten an, bei einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von <13% [45].

Klinisch manifest werden Hirnmetastasen häufig durch Kopfschmerz (50%), Hemiparese (50%), Wesensänderung (30%) und Krampfanfälle (15-20%), teilweise auch durch Hirnnervenpareesen oder Hirndruckzeichen [46].

Prädiktoren längeren Überlebens bei Hirnmetastasen des Melanoms sind:

- Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder Beherrschbarkeit der Grunderkrankung
- langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen
- supratentorielle Tumorlokalisation
- singuläre Hirnmetastase
- hoher Karnofsky-Index
- Alter unter 65 Jahren

[46] [47].

Die Diagnostik von Hirnmetastasen erfolgt mit Hilfe radiologischer Schnittbildverfahren. Die Magnetresonanztomografie (MRT), ist aufgrund ihrer höheren Sensitivität hierfür besser geeignet als die Computertomografie (CT). Auch sehr kleine Metastasen, die im CT-Bild unter Umständen nicht zu erkennen wären, können mit der MRT sichtbar gemacht werden [48].

Im MRT-Bild stellen sich die Metastasen als rundliche Raumforderungen mit starker Kontrastmittelanreicherung dar, teilweise mit Einblutungen, und häufig von einem ausgedehnten perifokalen Ödem umgeben.

1.9 Therapie von intrazerebralen Metastasen

1.9.1 Symptomatische Therapie

Zur Kontrolle von Hirndrucksymptomen bei erhöhtem intrakraniellen Druck können fluoridierte Kortikosteroide (z.B. Dexamethason) verabreicht werden. Bei Patienten mit fokalen oder generalisierten epileptischen Anfällen sollte eine Therapie mit Antikonvulsiva (z.B. Valproinsäure, Carbamazepin oder Phenytoin) erfolgen. Ein prophylaktischer Einsatz von fluoridierten Kortikosteroiden und

Antikonvulsiva bei allen Patienten mit Hirnmetastasen wird nicht empfohlen [49].

1.9.2 Neurochirurgische Therapie

Bei Patienten mit singulären oder solitären operablen Metastasen ist die neurochirurgische Entfernung die Therapie der ersten Wahl. Bei einer Kombination von Exzision und Ganzhirnbestrahlung (whole-brain radiotherapy, WBRT) konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu den nur mit WBRT behandelten Patienten nachgewiesen werden [50,51].

Auch bei Patienten, die nicht in diese Gruppe fallen, ist die operative Entfernung einzelner symptomatischer Metastasen im palliativen Rahmen sinnvoll [52].

1.9.3 Stereotaktische Bestrahlung

Alternativ zur neurochirurgischen Entfernung können Metastasen bis ca. 3,5 cm auch durch einmalige stereotaktische Applikation hoher Strahlendosen (=Radiochirurgie) unter Einsatz eines Linearbeschleunigers oder so genannten Gamma Knife behandelt werden. Die Vorteile der stereotaktischen Bestrahlung liegen im Wegfallen der operativ bedingten Mortalität und Morbidität sowie kürzeren Krankenhausaufenthalten oder ambulanter Durchführung. Zudem können mit dieser Methode auch neurochirurgisch nicht zugängliche Metastasen therapiert werden [52].

1.9.4 Adjuvante Bestrahlung

Die adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach Therapie einzelner Metastasen durch neurochirurgische Entfernung oder stereotaktische Bestrahlung dient der

Eindämmung von Mikrometastasen und der Verringerung des Risikos für Lokalrezidive, mit dem Ziel einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Patienten mit solitären Hirnmetastasen des Malignen Melanoms, die durch neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung therapiert wurden, hatten im Vergleich zur Patientengruppe, die nur durch neurochirurgische Therapie behandelt wurde, eine höhere Überlebenszeit und ein geringeres Risiko für Lokalrezidive [53,54].

Auch in weiteren Untersuchungen zum Einfluss adjuvanter Bestrahlung bei Hirnmetastasen verschiedener Tumoren ergaben sich eine Verminderung der Lokalrezidive bei Therapie durch adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach neurochirurgischer Entfernung [55,56] bzw. nach stereotaktischer Bestrahlung [57,58] der Metastasen. Smalley et al. sowie Buchsbaum et al. beschrieben eine Verlängerung der Überlebenszeit bei den durch adjuvante Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten [56,59].

Patchell et. al wiesen nach, dass adjuvante Ganzhirnbestrahlung zwar die ZNS-neurologisch bedingten Todesfälle signifikant verringert, aber keinen Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit hat, da diese hauptsächlich vom extrakraniellen Tumorgeschehen abhängt [60].

Auch andere Autoren sehen keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit durch adjuvante Ganzhirnbestrahlung [58,61-66].

1.9.5 Ganzhirnbestrahlung

Beim Vorliegen von multiplen Metastasen ist die Therapie auf die palliative Ganzhirnbestrahlung (WBRT) beschränkt. In Form eines Helmfelds wird das Gehirn, die Lamina cribrosa, die Schädelbasis und die ersten beiden Halswirbelkörper mit einer Gesamtdosis zwischen 30-40 Gy in unterschiedlicher Fraktionierung bestrahlt [52]. Eine Verbesserung der neurologischen Symptome nach Therapie durch Ganzhirnbestrahlung wird in verschiedenen Publikationen beschrieben, der Einfluss auf die Überlebenszeit ist jedoch nicht statistisch signifikant [67-69].

1.9.6 Chemotherapie

Die Chemotherapie hat in der Therapie von Hirnmetastasen des Malignen Melanoms einen geringen Stellenwert. Fotemustin und Temozolomid sind Zytostatika, die eine Aktivität in ZNS-Metastasen mit Ansprechraten von 5-10% zeigen [70,71].

1.10 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Einfluss verschiedener Therapien auf die Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen des Malignen Melanoms zu untersuchen. Untersucht wurde ein Kollektiv von 331 Melanompatienten mit Tumormanifestation im Gehirn, die in den Jahren 1976-2004 an der Universitätshautklinik in Tübingen behandelt wurden.

Es ergaben sich die folgenden Fragestellungen:

- Verlängert Ganzhirnbestrahlung das Überleben?
- Verlängert stereotaktische Bestrahlung das Überleben?
- Verlängert neurochirurgische Therapie das Überleben?
- Verlängert die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer Bestrahlung das Überleben?
- Verlängert die Kombination von neurochirurgischer Therapie und adjuvanter Ganzhirnbestrahlung das Überleben?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Erfassung einbezogen wurden alle Patienten, die wegen eines Malignen Melanoms in der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden und bei denen im Verlauf der Erkrankung eine zerebrale Metastasierung festgestellt wurde.

Dieses Patientenkollektiv konnte über die standardisierten Erhebungsbögen des Zentralregisters Malignes Melanom ermittelt werden.

Das Zentralregister Malignes Melanom wurde 1983 von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsamt eingerichtet. Inzwischen beteiligen sich über 60 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz an der Datenerfassung. Bei Diagnose eines Melanoms wird vom behandelnden Arzt ein Ersterhebungsbogen ausgefüllt, bei weiteren Untersuchungen jeweils ein Folgerhebungsbogen. Die Daten werden den Registrierstellen des Zentralregisters an den Hautkliniken der Charité Berlin und der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zugeleitet.

Die für diese Arbeit relevanten Daten wurden durch Recherche im Archiv der Hautklinik Tübingen (Akten, CDs, Mikrofilme), der Patienten- und Arztbriefdatenbank der Hautklinik Tübingen und der Datenbank des Zentralregisters Malignes Melanom ermittelt. Es wurden die Fälle aus dem Zeitraum 1976-2004 betrachtet.

2.2 Dokumentation

Über eine Eingabemaske wurden folgende Daten der Patienten mit dem Computerprogramm Microsoft Access (Teil des Softwarepakets Office XP Professional 2002) erfasst:

- Zeitpunkt der Erstdiagnose extrakranieller Metastasen, dabei wurden Satelliten-, Lymphknoten- und Fernmetastasen erfasst

- Zeitpunkt der Erstdiagnose von Hirnmetastasen
- Auftreten multipler Hirnmetastasen
- Auftreten neurologischer Symptome durch Hirnmetastasierung
- Behandlung durch supportive Therapie nach dem Auftreten der Hirnmetastasierung
- Zeitpunkt einer Behandlung durch neurochirurgische Entfernung von Hirnmetastasen
- Zeitpunkt einer Behandlung durch stereotaktische Bestrahlung und applizierte Strahlendosis (Gy)
- Zeitpunkt einer Behandlung durch Ganzhirnbestrahlung und applizierte Strahlendosis (Gy)
- Keine Therapie nach der Diagnose intrakranieller Metastasen
- Todesdatum
- Todesursache

Die erhobenen Angaben wurden mit den Patientendaten zu Erstdiagnose des Melanoms, Tumordicke und histologischem Subtyp aus dem Zentralregister Malignes Melanom ergänzt.

2.3 Datenauswertung

Die Auswertung wurde an PCs der Hautklinik Tübingen, Sektion Dermatologische Onkologie durchgeführt. Dazu wurden die Computerprogramme Microsoft Office XP und SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) verwendet.

Die statistische Auswertung der Überlebenszeiten wurde mittels Kaplan-Meier Analyse (Log Rank-Test) durchgeführt [72].

3. Ergebnisse

3.1 Anzahl der dokumentierten Patienten

Im Zentralregister Malignes Melanom sind bis zum August des Jahres 2004 6349 Patienten erfasst worden, die an der Universitäts-Hautklinik Tübingen wegen eines Malignen Melanoms behandelt wurden, 1112 davon mit Fernmetastasierung im klinischen Stadium IV. Bei 348 dieser Patienten wurde eine ZNS- Manifestation dokumentiert.

17 Patienten mussten im Verlauf der Datenerfassung herausgenommen werden, da in diesen Fällen keine intrazerebralen Melanommetastasen vorlagen. Diese Patienten waren mit folgenden Krankheitsbildern im Zentralregister unter „Fernmetastasierung ZNS“ erfasst worden:

- Melanom der Meningen (5 Patienten)
- Metastasen in der Wirbelsäule/ Spinalkanal (4 Patienten)
- Meningeosis carcinomatosa (3 Patienten)
- Orbitametastasen (3 Patienten)
- Metastasen der Kalotte (1 Patient)
- Bei einem Patienten war anhand des CT-Bildes von radiologischer Seite eine Hirnmetastase diagnostiziert worden, dies stellte sich aber in den folgenden Untersuchungen als Fehldiagnose heraus.

Die Krankheitsverläufe der verbleibenden 331 Patienten wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie im Hinblick auf die Therapie nach dem Auftreten von intrazerebralen Metastasen untersucht.

181 (55%) der untersuchten 331 Patienten waren männlichen und 150 (45%) weiblichen Geschlechts.

Bis zum Juli 2004 war bei 287 ein Todesdatum bekannt, bei 44 Patienten wurde das letzte Datum verwendet, an welchem der Patient als lebend erfasst war. 23 Patienten hatten zum letzten bekannten Datum multiple Hirnmetastasen, 14

davon mit neurologischen Symptomen. Bei 5 Patienten mit singulärer Hirnmetastase waren ebenfalls bereits neurologische Symptome aufgetreten.

3.2 Alter bei Diagnosestellung

Bei der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms waren die Patienten zwischen 15 Jahre (Minimum) und 86 Jahre (Maximum) alt. Der Medianwert betrug 54 Jahre und der Mittelwert 52,8 Jahre, bei einer Standardabweichung von $\pm 14,2$ Jahren.

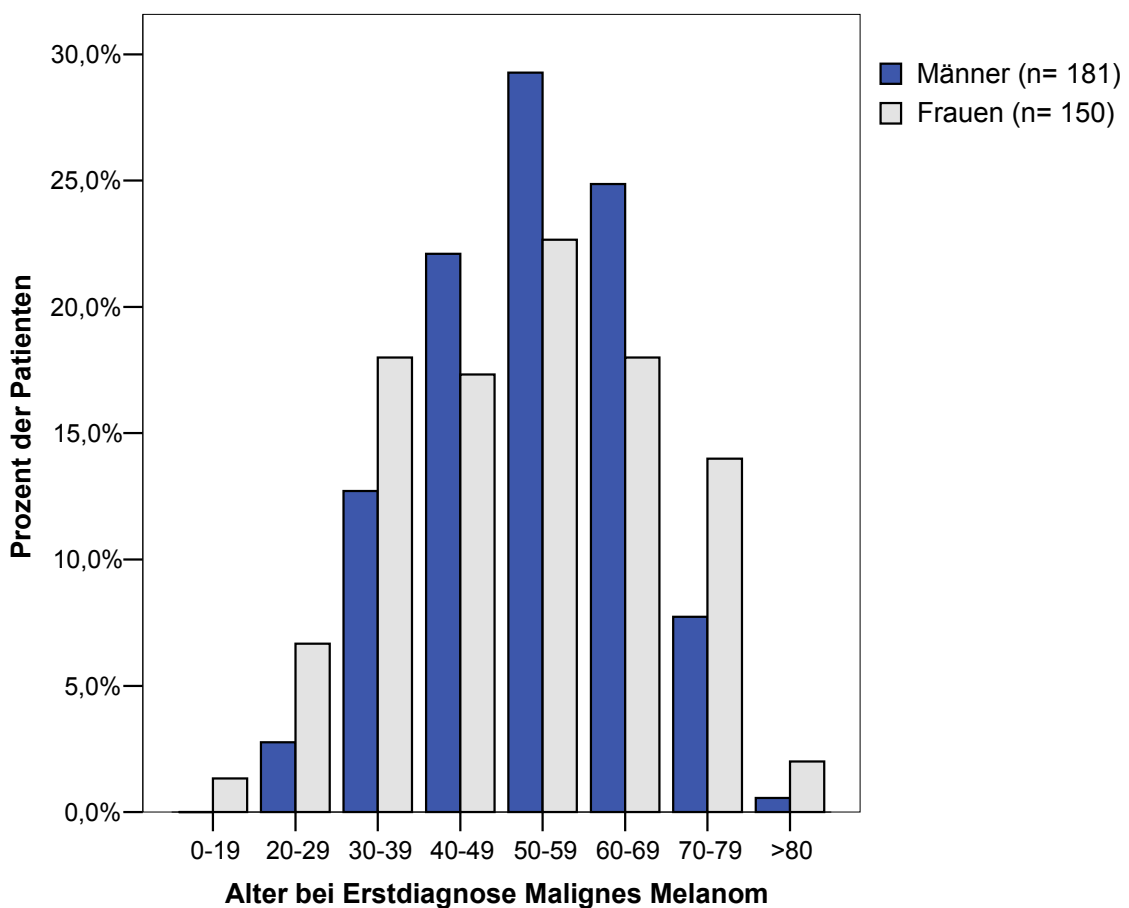


Abb. 1 Alter bei Erstdiagnose eines MM

3.3 Histologische Melanomklassifikation

Am häufigsten waren die Patienten von einem superfiziell spreitenden Melanom (132 Patienten/ 39,9%) und von einem nodulären Melanom (109 Patienten/ 32,9%) betroffen. Das akrolentiginöse Melanom (17 Patienten/ 5,1%) war ebenso wie das Lentigo maligna Melanom (13 Patienten/ 3,9%) seltener.

Die Restgruppe (60 Patienten/ 18%) setzt sich zusammen aus Patienten mit nicht klassifizierbaren Melanomen (10 Patienten), sonstigen Melanomen (9 Patienten), nicht klassifizierten Melanomen bzw. fehlenden Angaben zum Primärtumor (41 Patienten).

Histologischer Melanomtyp	Patienten	Prozent
SSM	132	39,9%
NM	109	32,9%
LMM	13	3,9%
ALM	17	5,1%
Rest	60	18,1%
Summe	331	100,0%

Tab. 3 Verteilung der histologischen Melanomtypen

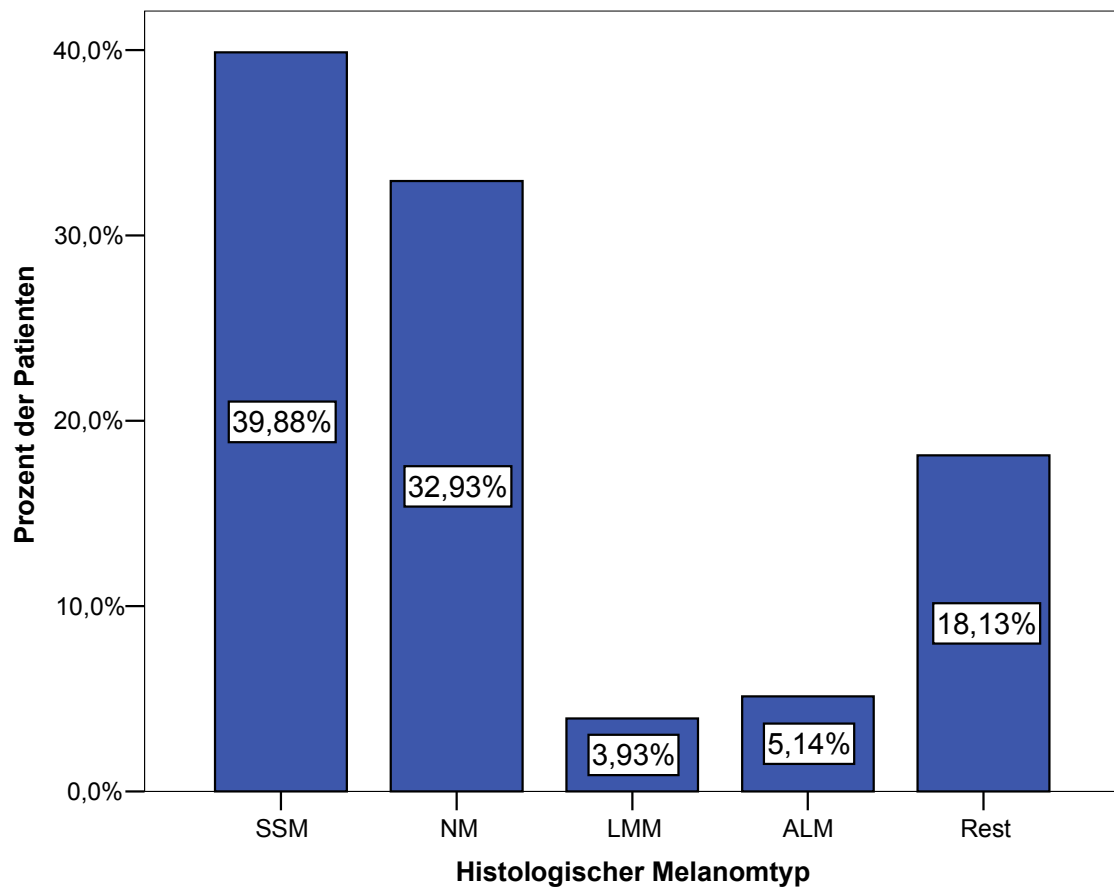


Abb. 2 Verteilung der histologischen Melanomtypen

Betrachtet man das Vorkommen der histologischen Subtypen nach Geschlechtern getrennt, so war bei den 181 männlichen Patienten der Anteil der SSM (67 Patienten/ 37%) und NM (67 Patienten/ 37%) gleich hoch.

Bei den 150 weiblichen Patienten war der Anteil der SSM (65 Patientinnen/ 43,3%) verglichen mit dem der NM (42 Patientinnen/ 28%) größer.

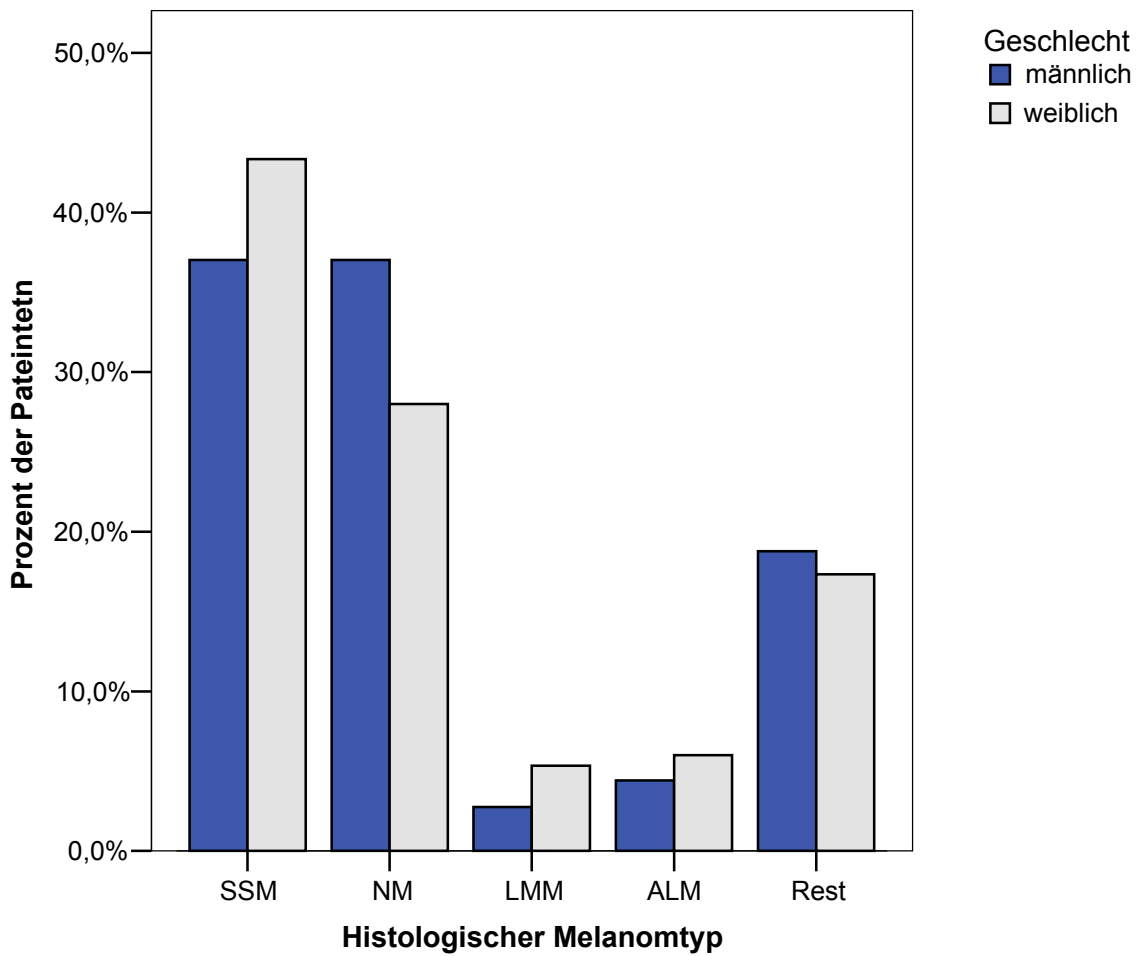


Abb. 3 Verteilung der histologischen Melanotypen nach Geschlechtern

		Geschlecht		Summe
		männlich	weiblich	
Histologischer Melanomtyp	SSM	67	65	132
	NM	67	42	109
	LMM	5	8	13
	ALM	8	9	17
	Rest	34	26	60
Summe		181	150	331

Tab. 4 Verteilung der histologischen Melanotypen nach Geschlechtern

3.4 Alter bei der Diagnose von Hirnmetastasen

Bei der Erstdiagnose von Hirnmetastasen waren die Patienten zwischen 17,8 Jahren (Minimum) und 87,4 Jahren (Maximum) alt. Bei einem Medianwert von 58,2 Jahren betrug der Mittelwert 56,4 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 14,1$ Jahren.

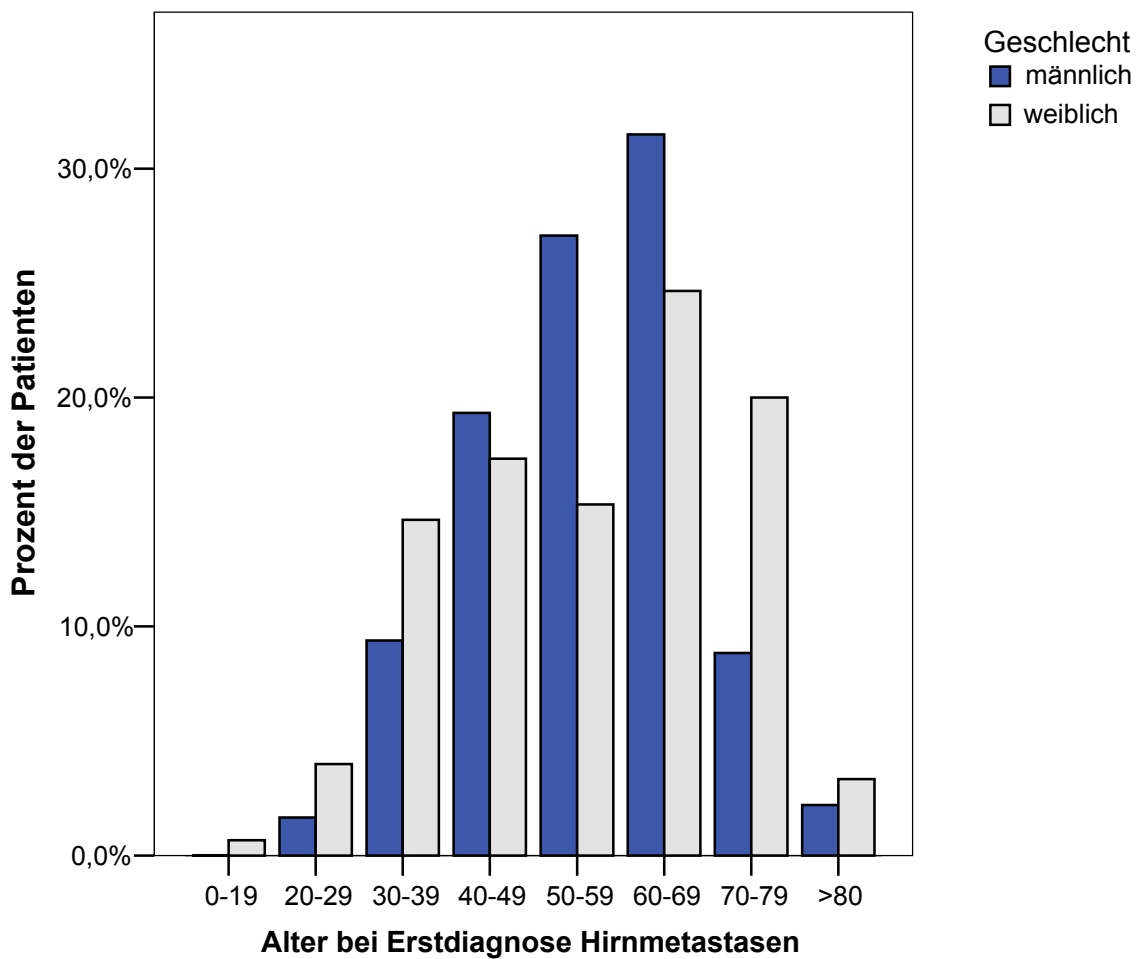


Abb. 4 Alter der Patienten bei der Erstdiagnose von Hirnmetastasen

3.5 Vorangegangene extrakranielle Metastasierung

Bei 260 der 331 Patienten war vor dem Auftreten von Hirnmetastasen eine extrakranielle Metastasierung bekannt.

Bei 40 Patienten wurde zeitgleich mit der Diagnose von Hirnmetastasen auch eine extrakranielle Metastasierung diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasierung war bei 300 von 331 Patienten bereits eine extrakranielle Metastasierung vorhanden. Bei weiteren 12 Patienten trat nach der Diagnose von Hirnmetastasen erstmalig eine extrakranielle Metastasierung auf. Bei 19 Patienten entwickelten sich auch im weiteren Verlauf keine extrakraniellen Metastasen, in diesen Fällen war das Gehirn einziger Ort der Metastasierung.

Von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zur Diagnose von extrakraniellen Metastasen vergingen median 1,08 Jahre (Mittelwert 2,2 Jahre), der kürzeste Zeitraum (Minimum: 0,0 Jahre) war die Diagnose eines bereits metastasierten Malignen Melanoms, der längste Zeitraum (Maximum) betrug 19,08 Jahre. Bei 71 (23%) der 312 Patienten wurde das Melanom im bereits metastasierten Zustand diagnostiziert.

Betrachtet man nur die Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose noch keine Metastasen vorlagen bzw. bei denen zwischen der Erstdiagnose des Melanoms und der Diagnose von Metastasen mehr als 6 Wochen lagen, ergibt sich ein Medianwert von 1,7 Jahren (Mittelwert 2,8 Jahre).

3.6 Anzahl der Hirnmetastasen und klinische Symptome

147 Patienten (44%) hatten eine singuläre Hirnmetastase, 184 Patienten (56%) multiple Hirnmetastasen.

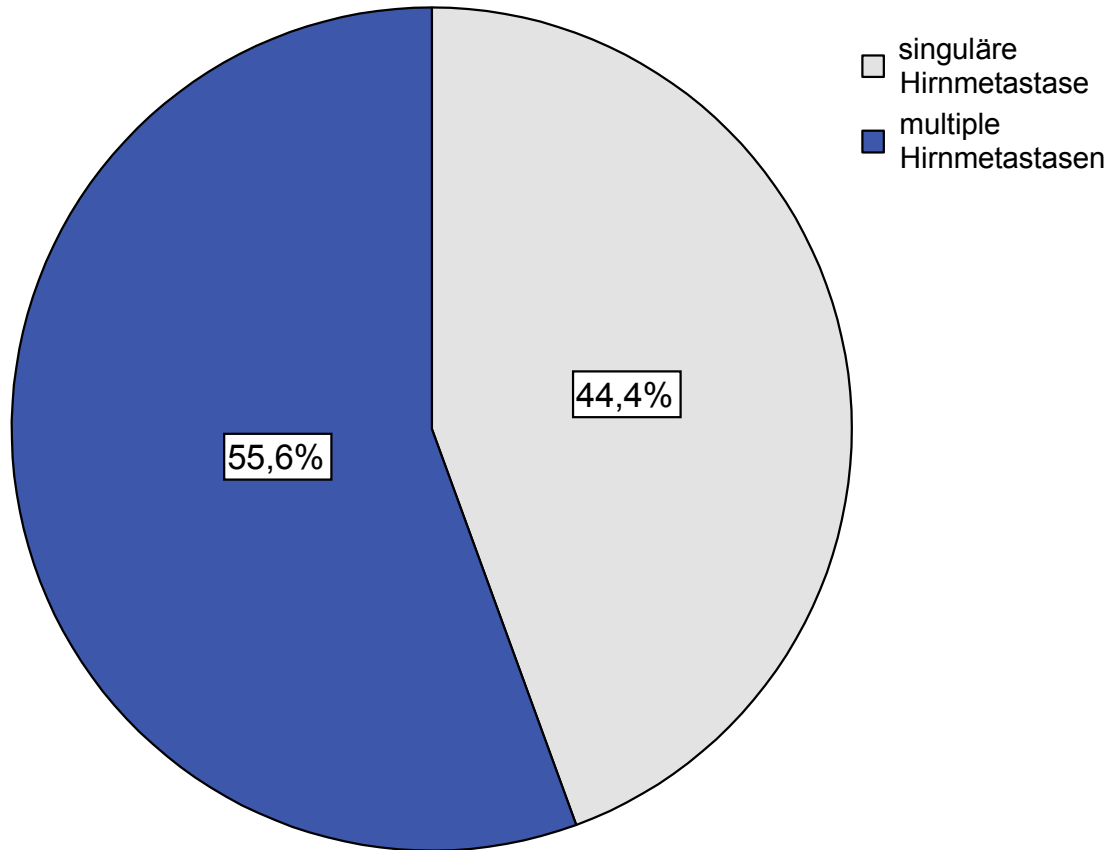


Abb. 5 Anteil der Patienten mit singulären und multiplen Hirnmetastasen

		singuläre Hirnmetastase	multiple Hirnmetastasen	Summe
Geschlecht	männlich	79	102	181
	weiblich	68	82	150
Summe		147	184	331

Tab. 5 Anteil der Patienten mit singulären und multiplen Hirnmetastasen

Bei 159 Patienten (48%) wurden klinische Symptome der Hirnmetastasen, wie starke Kopfschmerzen, Lichtblitze, Wahrnehmungsstörungen und Bewusstseinsstörungen beschrieben. 50 dieser Patienten (31,4%) hatten eine singuläre Hirnmetastase, 109 Patienten (68,6%) litten unter multiplen Hirnmetastasen.

	Hirnmetastasen klinisch asymptomatisch	Hirnmetastasen klinisch symptomatisch	Summe
Patienten mit multiplen Hirnmetastasen	75	109	184
Patienten mit singulärer Hirnmetastase	97	50	147
Summe	172	159	331

Tab. 6 Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen

3.7 Patienten ohne extrakranielle Metastasierung

Bei 19 Patienten war nach Entfernung des Primärtumors bis zum Tod keine extrakranielle Tumormanifestation nachweisbar, das Gehirn war somit erster und einziger Ort der Metastasierung. Von diesen Patienten hatten 8 (2,4% aller Patienten) eine einzelne (solitäre) Hirnmetastase, bei 11 Patienten waren multiple Metastasen vorhanden.

Die Zeit von der Erstdiagnose Malignes Melanom bis zur Diagnose von Hirnmetastasen betrug median 4,5 Jahre (Mittelwert 4,9 Jahre).

Der Zeitraum von der Diagnose einer solitären Hirnmetastase bis zum Tod war nur bei einem Patienten länger als ein Jahr, bei vier Patienten betrug er weniger als 6 Wochen. Bei diesen Patienten wurde die Hirnmetastase vermutlich erst in

einem sehr fortgeschrittenen Stadium nach dem Auftreten von Symptomen diagnostiziert.

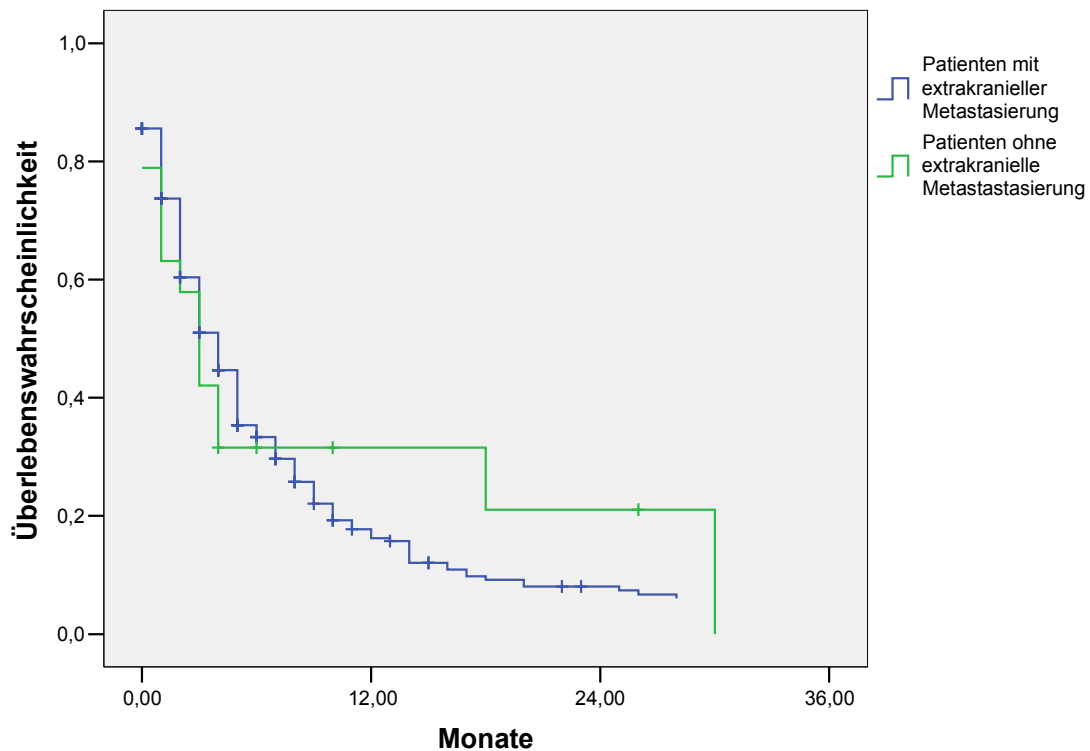


Abb. 6 *Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten ohne extrakranielle Metastasen*

3.8 Zeitverlauf von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zur Ausbildung von Hirnmetastasen

Von der Erstdiagnose des Malignen Melanoms bis zur Diagnose von Hirnmetastasen vergingen median 2,58 Jahre (Mittelwert 3,61 Jahre), bei einer Standardabweichung von 3,41 Jahren. Der kürzeste Zeitraum ergab sich durch die Diagnose eines Melanoms im fernmetastasierten Stadium mit Hirnmetastasen (Minimum 0,0 Jahre), der längste Zeitraum bis zur Ausbildung von Hirnmetastasen betrug 20,76 Jahre (Maximum).

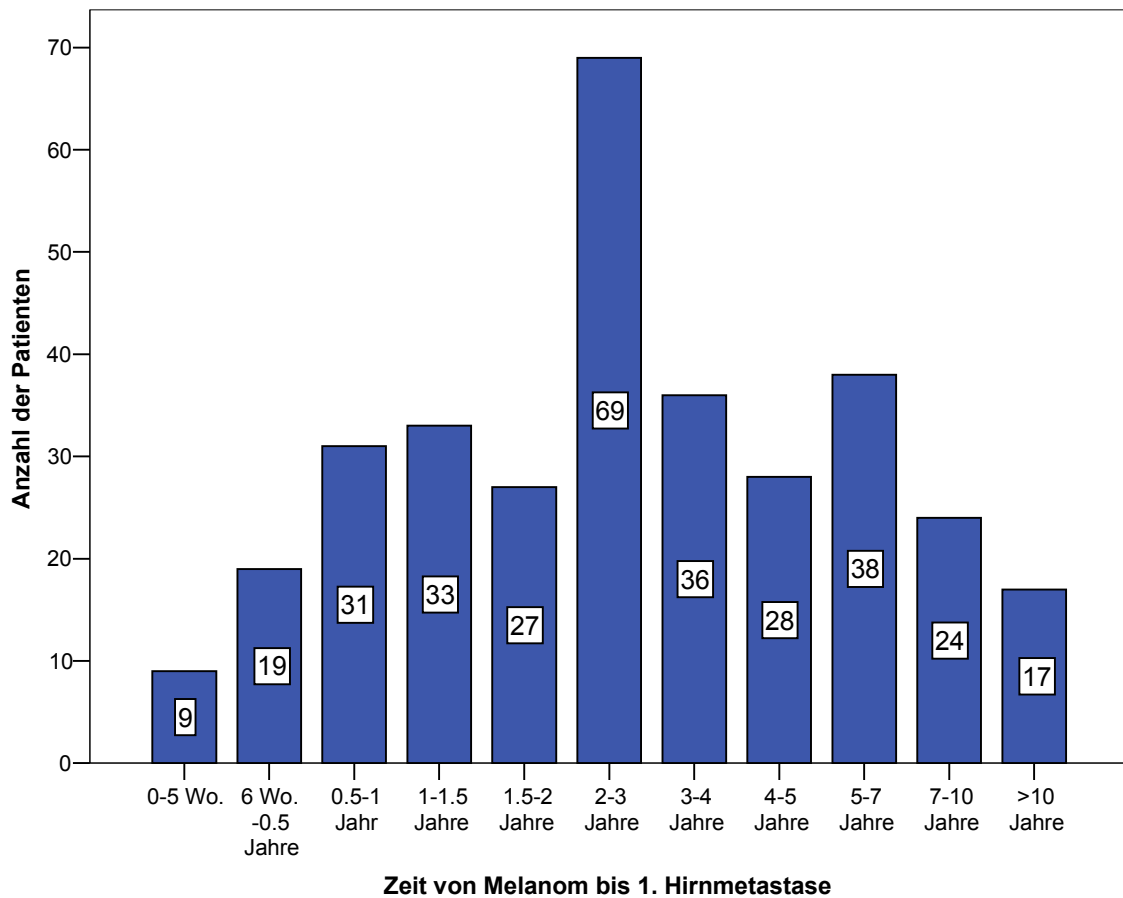


Abb. 7 Zeitverlauf von der Diagnose Malignes Melanom bis zur 1.Hirnmetastase

Die Zeit von der Diagnose des Malignen Melanoms bis zum Auftreten einer Hirnmetastase betrug bei Patienten mit singulärer Hirnmetastase median 2,42 Jahre (Mittelwert 3,38 Jahre). Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen betrug der Zeitraum von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zum Auftreten der ersten Hirnmetastase median 2,72 Jahre. Der Zeitraum reichte von 0,0 Jahren (Minimum) bei Erstdiagnose eines bereits metastasierten Melanoms mit Hirnmetastasen bis zu einem Maximum von 20,76 Jahren (19,28 Jahre Maximum bei multiplen Metastasen).

3.9 Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen

Nach der Erstdiagnose einer Hirnmetastasierung betrug die Überlebenszeit median 4,0 Monate (Standardfehler 0,3 Monate, 95% Konfidenzintervall 3,3-4,7 Monate).

Der kürzeste Zeitraum betrug 0 Monate (Minimum), was durch eine Diagnose der Hirnmetastasierung sehr kurz vor dem Tod zu erklären ist. Dies war bei 17 Patienten der Fall. Bei weiteren 56 Patienten wurde die Diagnose von Hirnmetastasen weniger als 5 Wochen vor dem Tod gestellt, bei diesen Patienten wurde die Hirnmetastasierung erst nach dem Auftreten von Symptomen diagnostiziert. Der längste Überlebenszeitraum mit Hirnmetastasen betrug 7,64 Jahre (Maximum).

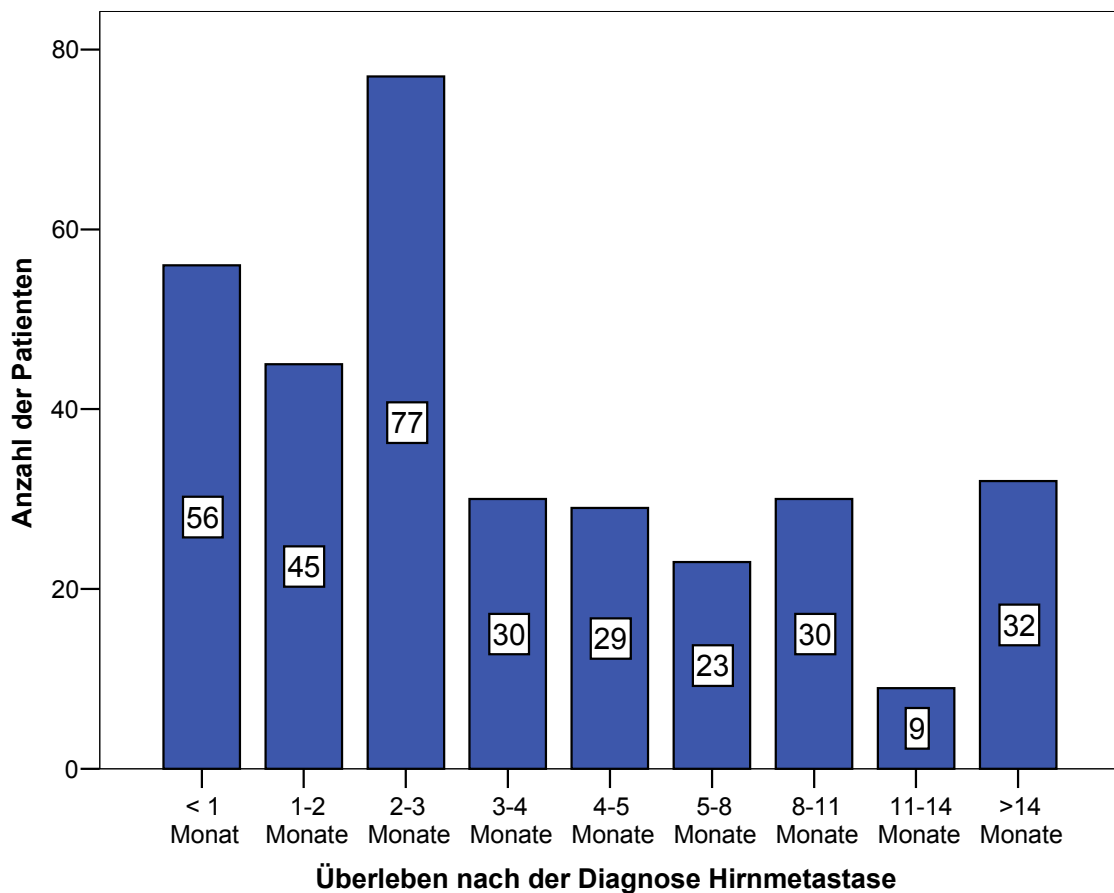


Abb. 8 Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen

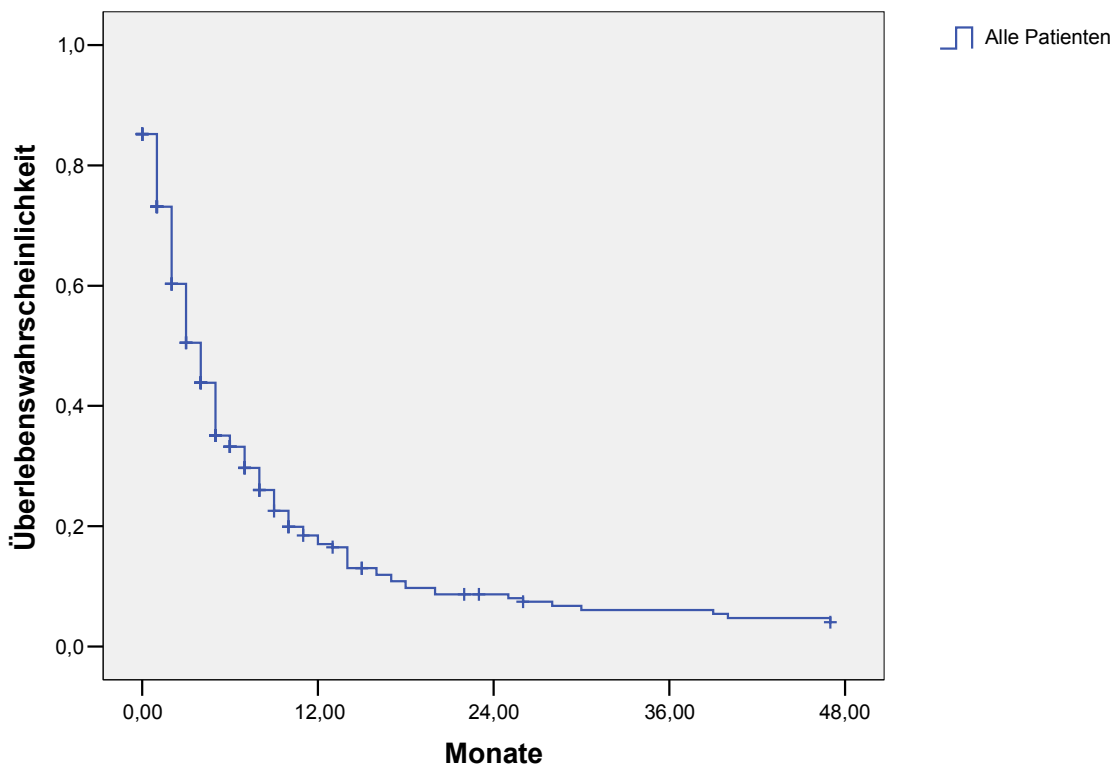


Abb. 9 *Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Diagnose von Hirnmetastasen*

Wenn man die Überlebensdauer für Patienten mit singulärer Hirnmetastase und multiplen Hirnmetastasen getrennt betrachtet, so ergibt sich eine signifikant längere Überlebensdauer ($p=0,012$) von 4 Monaten (Standardfehler 0,6 Monate, 95% Konfidenzintervall 2,8-5,2 Monate) für Patienten mit singulärer Metastase und 3 Monate (Standardfehler 0,4 Monate, 95% Konfidenzintervall 2,3-3,8 Monate) bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen.

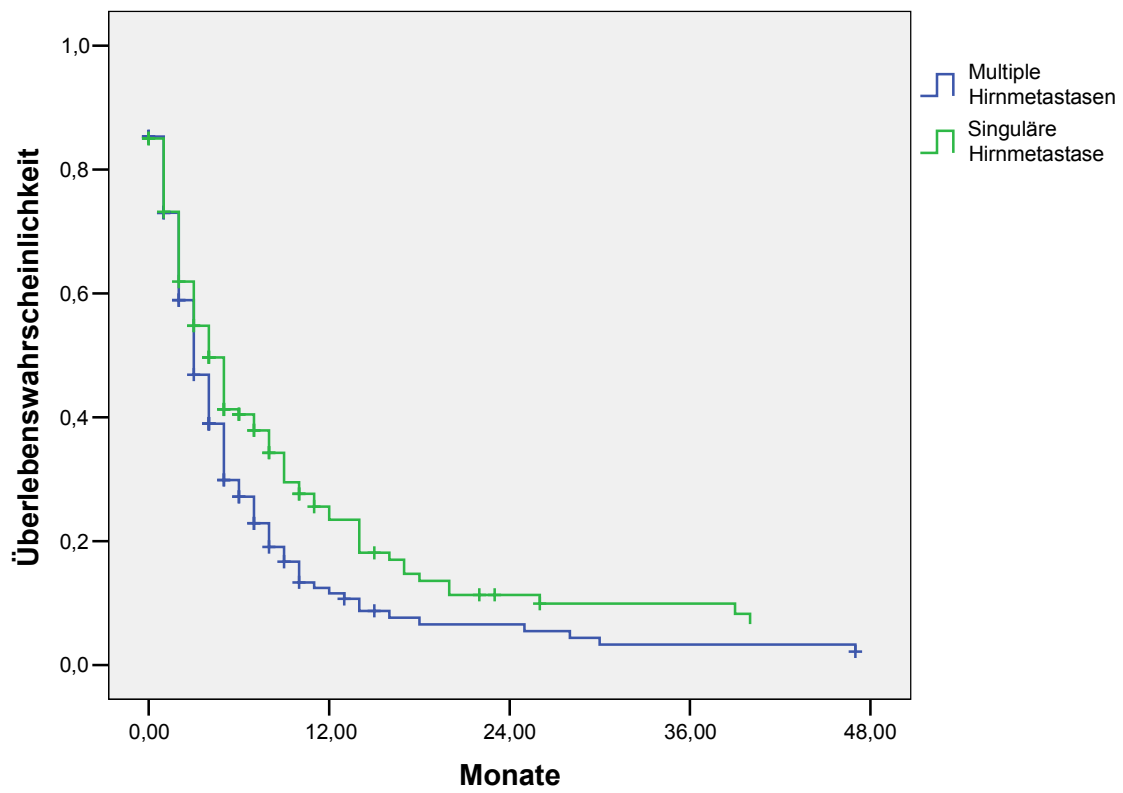


Abb. 10 Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit singulärer und multiplen Hirnmetastasen

3.10 Therapie der Hirnmetastasierung

Die 331 Patienten wurden folgendermaßen behandelt:

Therapie	Anzahl der Patienten
Keine Therapie	99
Ganzhirnbestrahlung	98
Supportive Therapie	50
Neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung	29
Neurochirurgische Therapie	26
Stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung	19
Stereotaktische Bestrahlung	10

Tab. 7 *Übersicht Therapiearten und Anzahl der Patienten*

3.11 Einfluss neurochirurgischer Therapie

26 Patienten (7,9%) unterzogen sich einer neurochirurgischen Entfernung einer oder mehrerer Hirnmetastasen. 22 Patienten hatten eine singuläre Metastase, bei 4 Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs bereits mehrere Metastasen vorhanden oder es entwickelten sich im späteren Verlauf multiple Metastasen. Die Überlebenszeit wurde von der Diagnose der Hirnmetastasen bis zum Todesdatum oder dem letzten bekannten Datum errechnet. Die Zeit von der

Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Zeitpunkt der Operation betrug zwischen wenigen Tagen und 7 Wochen, der Medianwert war 11 Tage.

Die Überlebenszeiten lagen zwischen 1,4 Monaten (Minimum) und 6,2 Jahren (Maximum). Der Medianwert der Überlebenszeit betrug 14 Monate (Standardfehler 8,0 Monate; 95% Konfidenzintervall 0-29,6 Monate). Damit war die Überlebenszeit der neurochirurgisch behandelten Patienten signifikant länger ($p=0,000$) als die der Patienten, die keine neurochirurgische Therapie erhielten (Medianwert: 3 Monate). Diese Daten sollten aufgrund der kleinen Fallzahl und großer Streuung der Werte zurückhaltend bewertet werden.

Bei der kleinen Untergruppe von 4 Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ergaben sich Überlebenszeiten zwischen 1,7 und 2,5 Monaten.

Betrachtet man nur die 22 Patienten mit singulärer Hirnmetastase, ergibt sich ebenfalls eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten, der Standardfehler liegt aufgrund der geringeren Streuung dann bei 6 Monaten (95% Konfidenzintervall 2,2-25,9 Monate).

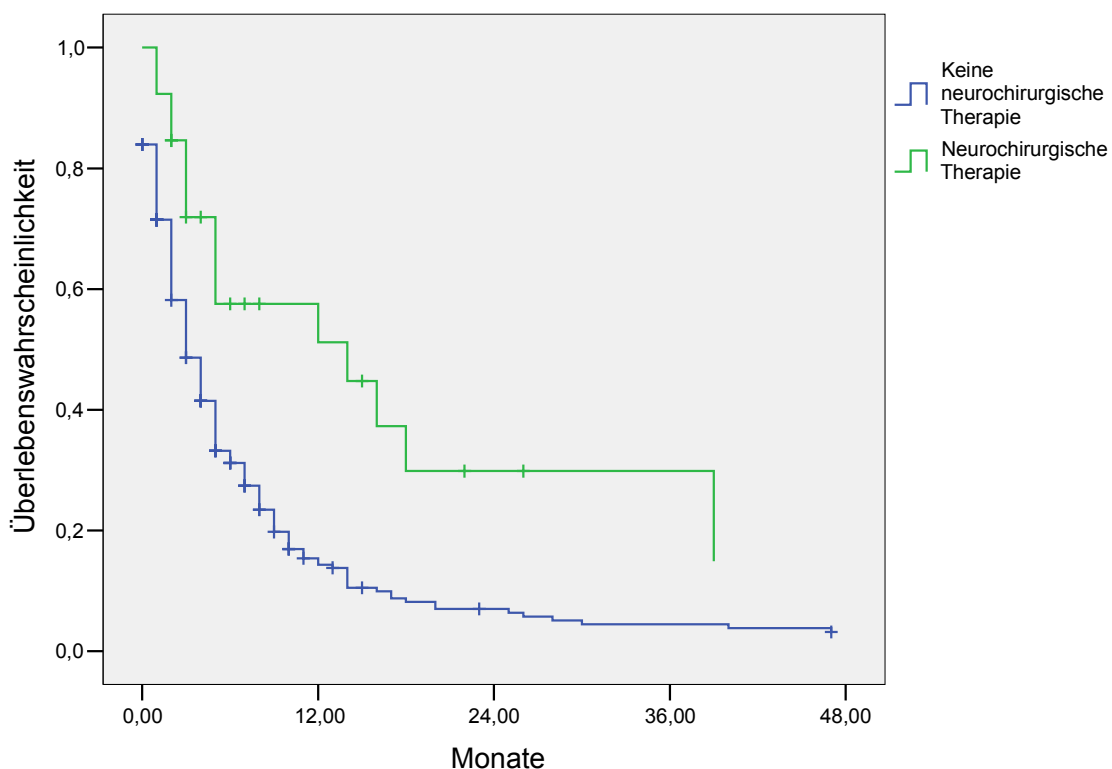


Abb. 11 Überlebenswahrscheinlichkeit bei Behandlung durch neurochirurgische Therapie

3.12 Einfluss von neurochirurgischer Therapie in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung

Durch neurochirurgische Entfernung von Hirnmetastasen und Ganzhirnbestrahlung wurden 29 Patienten (8,8%) behandelt, die Mehrheit dieser Patienten (19 bzw. 66%) hatte multiple Hirnmetastasen. Die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose von Hirnmetastasen lag bei 9 Monaten, bei einem Standardfehler von 1,7 Monaten (95% Konfidenzintervall 5,6-12,4 Monate), und war damit signifikant länger ($p=0,001$) als die Überlebenszeit der Patienten, die keine neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung erhielten. Betrachtet man nur die 10 Patienten mit singulärer Hirnmetastase, beträgt die mediane Überlebenszeit 8 Monate (Standardfehler 1 Monat).

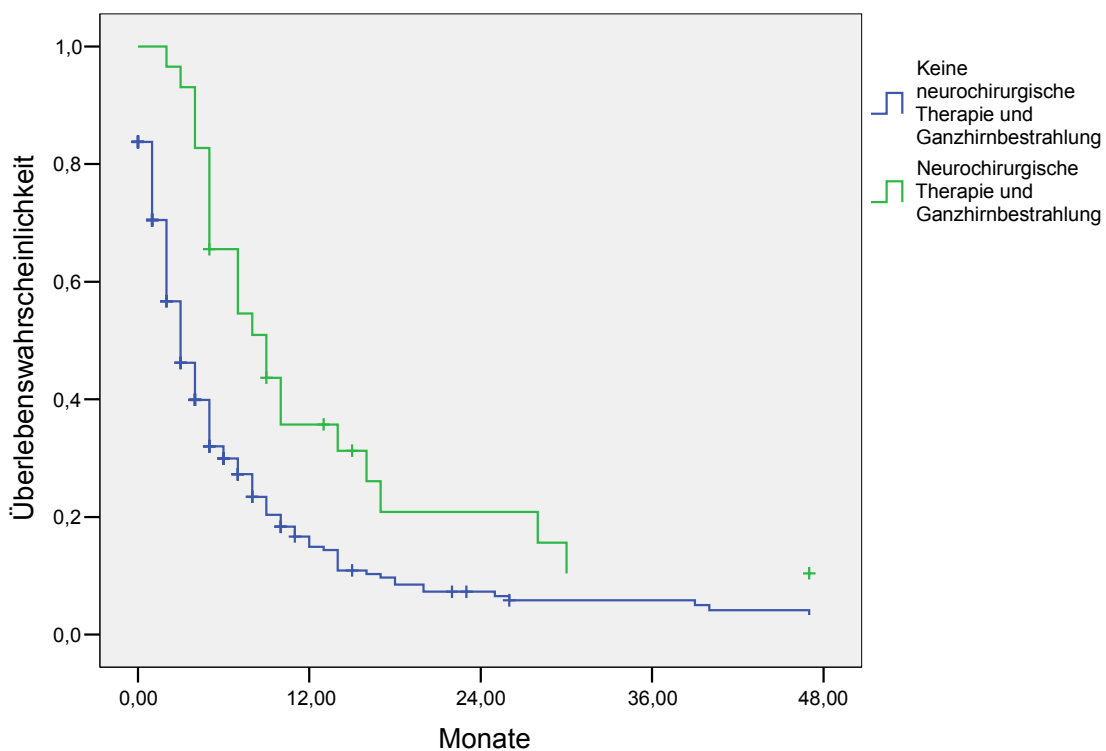


Abb. 12 *Überlebenswahrscheinlichkeit bei Behandlung durch neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung*

3.13 Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung

10 Patienten (3%) wurden durch stereotaktische Bestrahlung der Hirnmetastasen allein behandelt. Alle Patienten in dieser Gruppe hatten eine singuläre Hirnmetastase. Die mediane Überlebenszeit betrug 26 Monate (Standardfehler 20,3 Monate; 95% Konfidenzintervall 0-65,8 Monate). Die Überlebenszeiten lagen zwischen 1 Monat (Minimum) und 7,6 Jahren (Maximum). Damit war die Überlebenszeit dieser Patienten signifikant länger ($p=0,02$), als die der Patienten, die nicht durch stereotaktische Bestrahlung behandelt wurden (Medianwert: 3 Monate). Aufgrund der kleinen Patientenzahl und der starken Streuung der Werte sollten die Daten zurückhaltend bewertet werden.

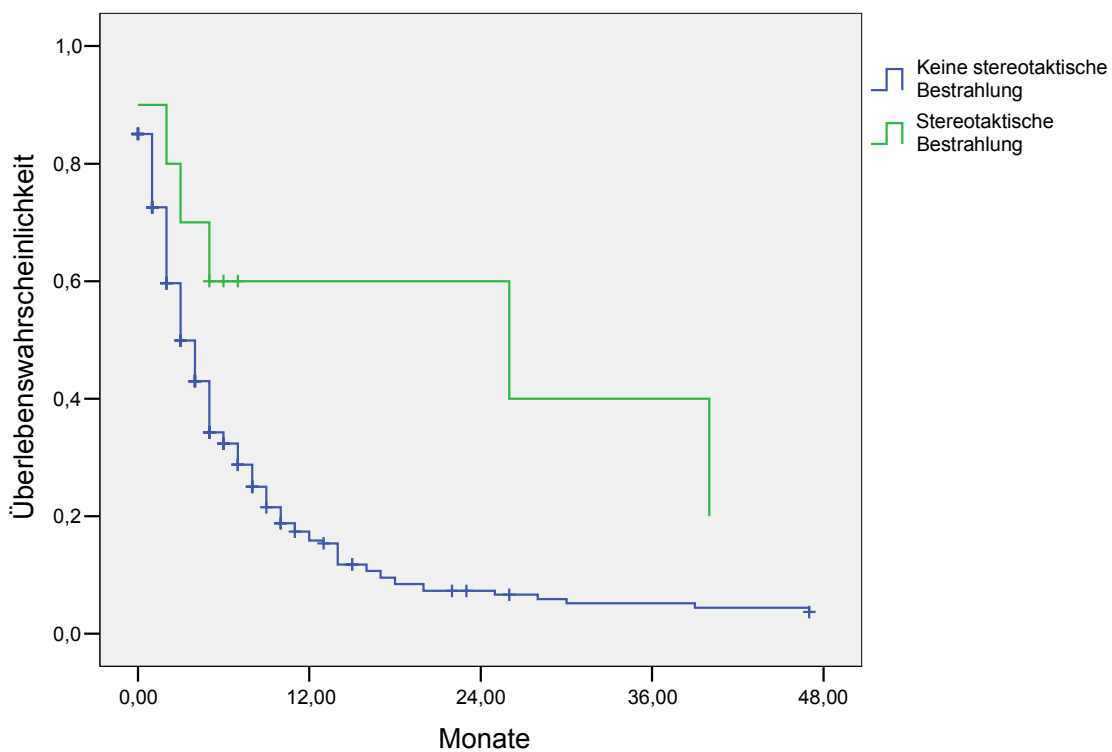


Abb. 13 *Überlebenswahrscheinlichkeit bei Behandlung durch stereotaktische Bestrahlung*

3.14 Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung

19 Patienten (5,7%) wurden durch stereotaktische Bestrahlung der Hirnmetastasen in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung behandelt. Die Überlebenszeiten lagen zwischen 2 Monaten (Minimum) und 4,4 Jahren (Maximum). 11 Patienten hatten eine singuläre Hirnmetastase, bei 8 Patienten waren multiple Hirnmetastasen vorhanden.

Die Überlebenszeit betrug 11 Monate (Standardfehler 3,2 Monate; 95% Konfidenzintervall 4,8-17,2 Monate), und war damit signifikant länger ($p=0,003$) als die der Patienten, die nicht durch die Kombination von stereotaktischer Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden (Medianwert: 3 Monate).

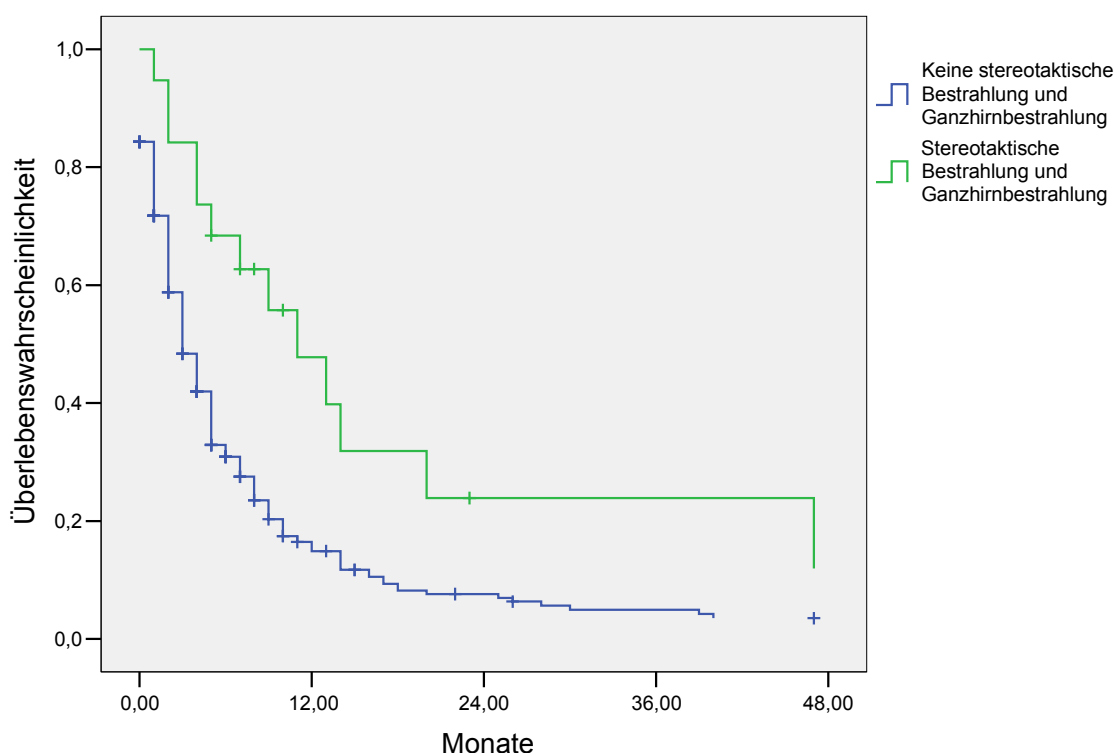


Abb. 14 Überlebenswahrscheinlichkeit bei Behandlung durch stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung

3.15 Einfluss von Ganzhirnbestrahlung

98 Patienten (29,6% aller Patienten) wurden nur durch Ganzhirnbestrahlung behandelt. Die Überlebenszeiten lagen zwischen 0,2 Monaten (Minimum) und 2,2 Jahren (Maximum). 82 Patienten (83,7%) hatten multiple Hirnmetastasen und 16 Patienten hatten singuläre Hirnmetastasen.

Die Überlebenszeit betrug median 4 Monate (Standardfehler 0,4 Monate; 95% Konfidenzintervall 3,2-4,8 Monate), der Unterschied zur Überlebenszeit der Patienten, die nicht durch diese Therapie behandelt wurden (Medianwert: 3 Monate), war statistisch nicht signifikant ($p=0,82$).

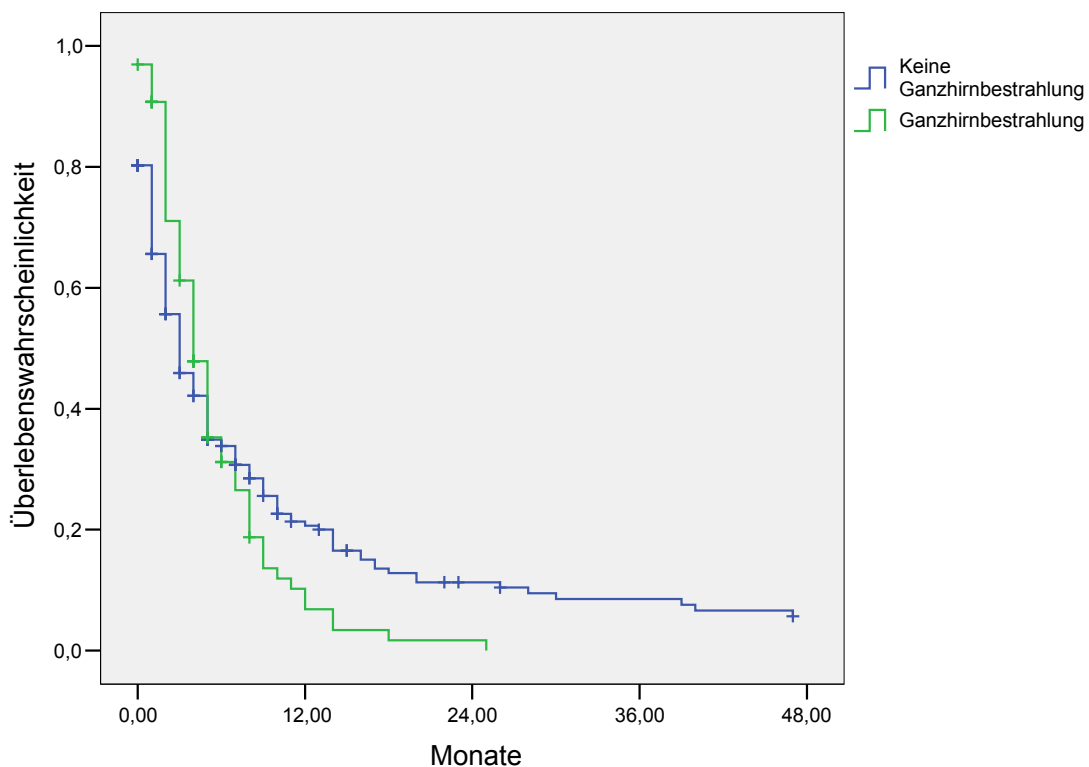


Abb. 15 Überlebenswahrscheinlichkeit bei Behandlung durch Ganzhirnbestrahlung

3.16 Einfluss von supportiver Therapie

50 Patienten (15,1%) wurden durch supportive Therapie (Chemotherapie, Kortikosteroide) allein behandelt. Die Überlebenszeit dieser Patienten betrug 3 Monate (Medianwert, Standardfehler 0,5 Monate, 95% Konfidenzintervall 2,1-4 Monate), verglichen mit 5 Monaten bei Patienten, die durch andere Therapien behandelt wurden, und 1 Monat bei Patienten, deren Hirnmetastasen nicht behandelt wurden.

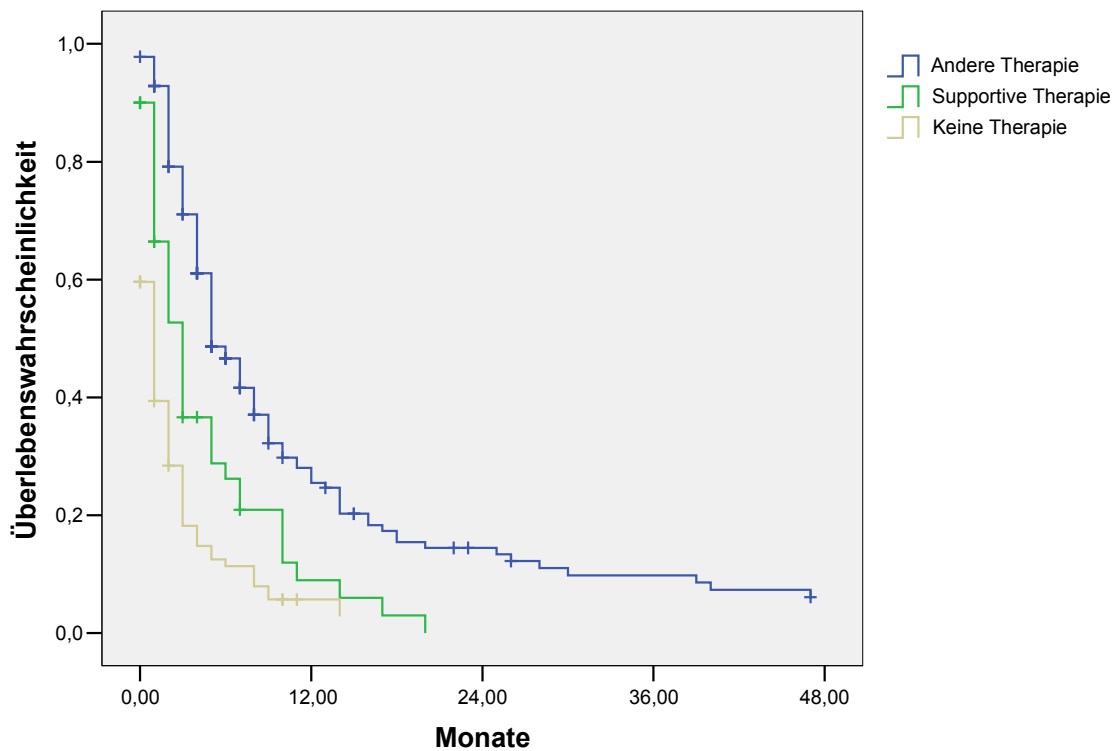


Abb. 16 Überlebenswahrscheinlichkeit Vergleich supportive Therapie/ keine Therapie/ alle anderen Therapien

3.17 Überleben ohne Therapie der Hirnmetastasen

Bei 99 Patienten (29,9%) erfolgte keine Therapie der Hirnmetastasierung. In einzelnen Fällen lehnten die Patienten eine Behandlung ab, bei einem Großteil der Patienten wurde die Hirnmetastasierung erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium entdeckt, häufig durch das Auftreten neurologischer Symptome. Die mediane Überlebenszeit lag bei einem Monat (Standardfehler 0,3 Monate; 95% Konfidenzintervall 0,5-1,5 Monate).

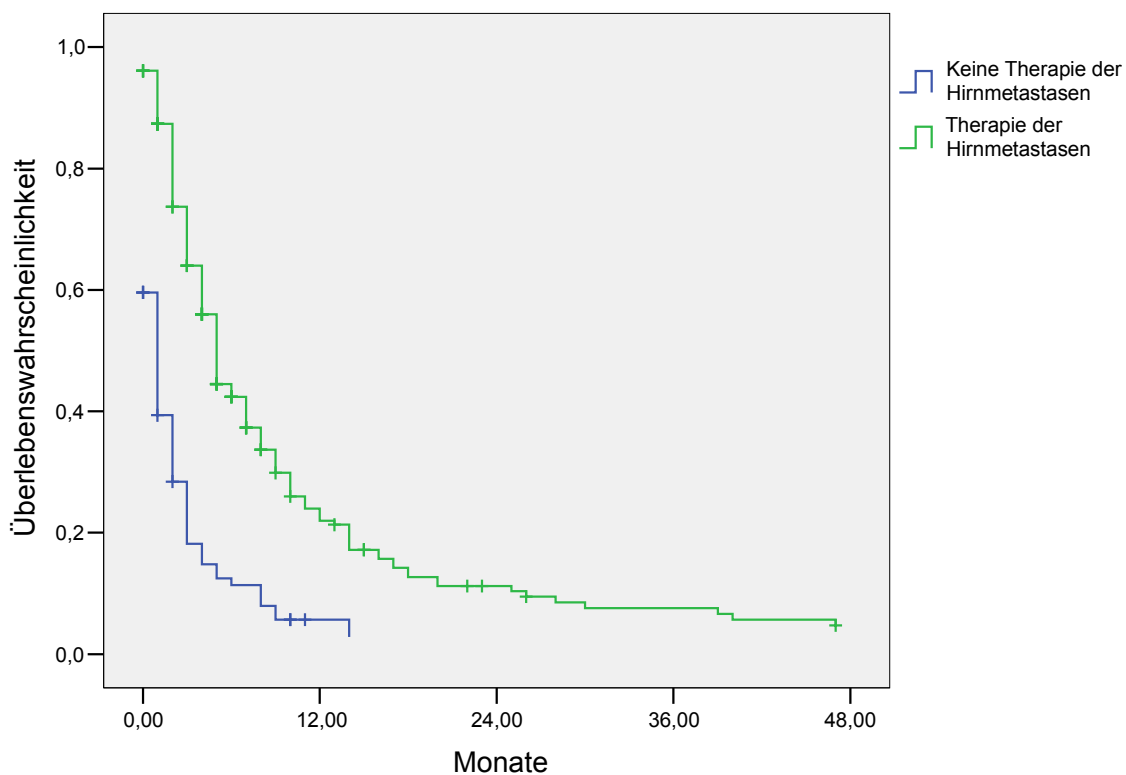


Abb. 17 Überlebenswahrscheinlichkeit mit Therapie/ ohne Therapie

3.18 Vergleich der Therapiearten

Vergleicht man die verschiedenen Therapiearten, so sind neurochirurgische Therapie und stereotaktische Bestrahlung, allein oder in Kombination mit

Ganzhirnbestrahlung deutlich überlegen. Die Überlebenszeiten der so behandelten Patienten liegen bei 9-26 Monaten, verglichen mit 3-4 Monaten bei Behandlung durch Ganzhirnbestrahlung oder supportive Therapie.

	Medianwert nach Kaplan-Meier			
	Erwartet	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Stereotaktische Bestrahlung	26,0	20,3	0,0	65,8
Neurochirurgische Therapie	14,0	8,0	0,0	29,7
Stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung	11,0	3,2	4,8	17,2
Neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung	9,0	1,7	5,6	12,4
Ganzhirnbestrahlung	4,0	0,4	3,2	4,8
Supportive Therapie	3,0	0,5	2,1	4,0
Keine Therapie	1,0	0,3	0,5	1,5
Alle Patienten	4,0	0,3	3,3	4,7

Tab. 8 *Übersicht über die Überlebenszeiten mit verschiedenen Therapien*

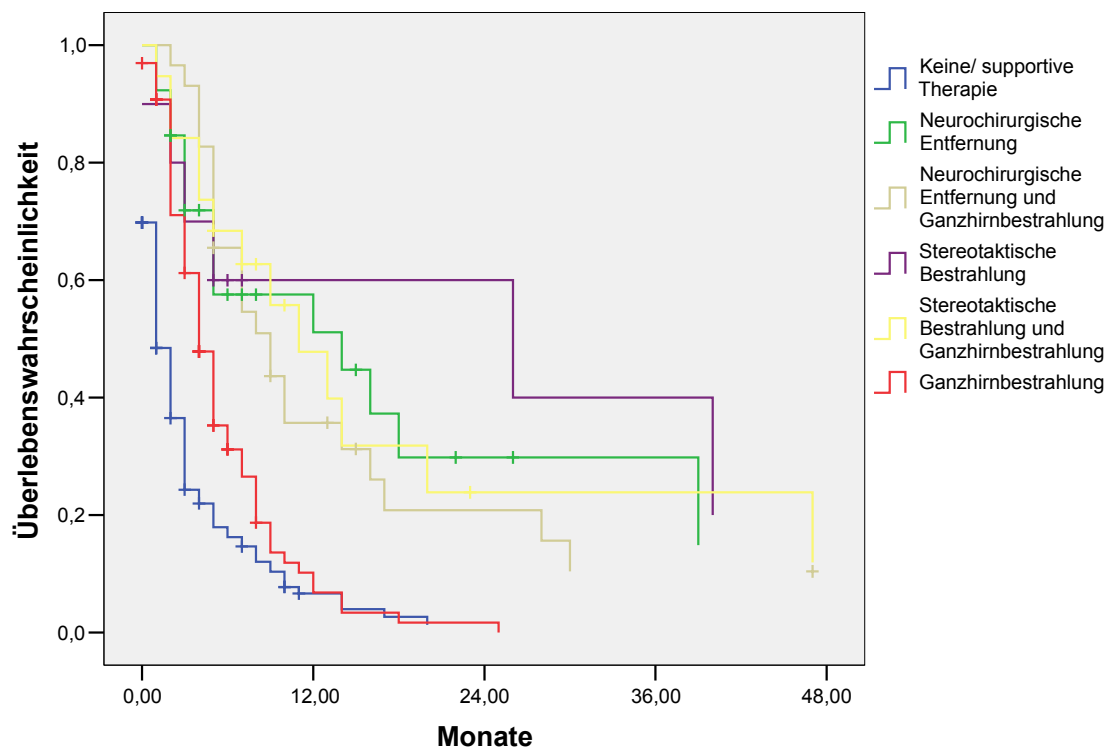


Abb. 18 Überlebenswahrscheinlichkeit - Vergleich der verschiedenen Therapien

4. Diskussion

4.1 Geschlechterverteilung und Alter bei Erstdiagnose eines Malignen Melanoms

Das Alter bei der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms in der untersuchten Patientengruppe (Mittelwert 52,8 Jahre, Medianwert 54 Jahre), unterschied sich nicht vom Durchschnittsalter aller im Zentralregister MM für Tübingen erfassten Patienten. Der größte Anteil an Neuerkrankungen betraf bei beiden Geschlechtern die Altersgruppe der 50-59-jährigen, auch dies deckt sich mit den für Deutschland ermittelten Inzidenzraten [73,74].

Auffällig war bei den weiblichen Patienten eine hohe Rate an Neuerkrankungen bereits in der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen. Man könnte die Hypothese aufstellen, dass diese nach dem 2. Weltkrieg geborenen Frauen in einer Zeit aufwuchsen, in der Urlaubsreisen und gebräunte Haut gerade bei Frauen zunehmend als „schick“ galten, und das Bewusstsein für die schädlichen Folgen dieser übermäßigen UV-Exposition kaum vorhanden war.

Das Geschlechterverhältnis bei den von Hirnmetastasen betroffenen Patienten unterschied sich mit 45% weiblichen und 55% männlichen Patienten von den für Neuerkrankungen bekannten Daten. Von den im Melanomregister für die Jahre 1976-1997 in Tübingen erfassten neu erkrankten Patienten waren mit 59% mehr Frauen als Männer betroffen [74]. Am Malignen Melanom erkrankte Männer haben jedoch eine deutlich schlechtere Prognose als Frauen [26], dies erklärt teilweise den höheren Anteil von betroffenen Männern.

Auch Fife et al. beschreiben für männliche, am Malignen Melanom erkrankte Patienten, ein höheres Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln [75].

In den aktuellen Daten des Robert-Koch Institutes für Deutschland wird das mittlere Erkrankungsalter für das Maligne Melanom mit 59 Jahren bei Frauen, und 61 Jahren bei Männern angegeben. Es erkrankten mehr Frauen (56%) als Männer jährlich neu am Malignen Melanom [76].

4.2 Histologische Melanomklassifikation

Im Vergleich zu der bei Erstdiagnose eines Malignen Melanoms vorliegenden Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen (57,4% SSM und 21,4% NM) waren die beiden häufigsten Primärtumoren bei den Patienten mit Hirnmetastasen erwartungsgemäß das SSM (39,9%) und das NM (32,9%). Der Anteil der SSM war jedoch deutlich niedriger, der NM deutlich höher. Der hohe Anteil der NM an den Primärtumoren der Patienten mit Hirnmetastasen erklärt sich über das frühzeitige Tiefenwachstum und die damit verbundene schlechte Prognose des nodulären Melanoms.

4.3 Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen und Zeitverlauf von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zur Ausbildung von Hirnmetastasen

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen war mit 58,2 Jahren (Medianwert) vergleichbar der in den Jahren 1985-2000 in Sydney behandelten, von Fife et al. untersuchten Gruppe von 686 Patienten, mit einem Medianwert von 57 Jahren [77].

Die Zeit von der Erstdiagnose des Malignen Melanoms bis zur Entwicklung von Hirnmetastasen betrug in dieser Untersuchung für die in den Jahren 1952-1984 behandelten Patienten 2,5 Jahre (Medianwert), für die in den Jahren 1985-2000 behandelten Patienten 3,7 Jahre [78].

Bei den in Tübingen in den Jahren 1976-2004 behandelten Patienten lag diese Zeitspanne mit 2,6 Jahren zwischen den beiden von Fife et al. ermittelten Werten. Wronski et al. ermittelten für die 91 Patienten, die zwischen 1974 und 1994 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center wegen Hirnmetastasen des Malignen Melanoms operiert wurden, eine mediane Dauer von 1,2 Jahren von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zur Diagnose von Hirnmetastasen [79].

4.4 Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen waren bei 90,6% der Patienten bereits extrakranielle Metastasen bekannt. Bei 3,7% der Patienten wurden nach der Diagnose von Hirnmetastasen extrakranielle Metastasen diagnostiziert und bei 5,7% der Patienten konnte bis zum Zeitpunkt des Todes keine extrakranielle Metastasierung festgestellt werden.

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Prognose und die Therapieoptionen eines Patienten mit Hirnmetastasen, neben der Anzahl und Größe der intrakraniellen Metastasen, auch entscheidend vom Ausmaß der extrakraniellen Metastasierung abhängig ist [80-83].

Bei 44% der Patienten trat bis zum Todeszeitpunkt nur eine singuläre Hirnmetastase auf. Mit 56% der Patienten entwickelte die Mehrheit im Verlauf der Erkrankung multiple intrakranielle Metastasen.

Das Vorliegen einer solitären Hirnmetastase geht nach verschiedenen Studien mit einer günstigeren Prognose einher [77,84-90]. In dieser Untersuchung ist die Fallzahl mit 8 Patienten zu gering, um hierzu eine Aussage machen zu können.

4.5 Überleben nach der Diagnose von Hirnmetastasen

Bei den 331 in Tübingen behandelten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 4 Monate. Betrachtet man anderen Publikationen zur Therapie von Hirnmetastasen des Malignen Melanoms, ist die Gesamtüberlebenszeit der in Tübingen behandelten Patienten durchaus vergleichbar (siehe Tab.8).

Bei einem Vergleich der Überlebenszeiten sollte man auch den technischen Fortschritt bedenken. Durch die verbesserten Möglichkeiten in der bildgebenden Diagnostik (Verfügbarkeit von CT, MRT) wurde ab Mitte der 80er Jahre eine frühe Diagnose von Hirnmetastasen ermöglicht. Daraus könnte ein längerer Zeitraum von der Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Tod resultieren.

Publikation	Ort	Patientenzahl	Überleben in Monaten (Medianwert)
Broadbent et al. 2004	Liverpool Hospital, Sydney, Australia	474 (1983-1999)	3,6
Buchsbaum et al. 2002	The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio USA	74 (1984-1998)	5,5
Fife et al. 2004	Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Australia	686 (1985-2000)	4,1
Gupta et al. 1997	University of Glasgow, Western Infirmary, UK	31 (1991-1996)	4
Lagerwaard et al. 1999*	University Hospital Rotterdam, The Netherlands	1292 (1981-1990)	3,4 (* verschiedene Hirntumoren)
Meier et al. 2004	University Hospital of Zurich, Switzerland	100 (1966-2002)	4,8
Panagiotou et al. 2005	Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece	64 (Studie über 15 Jahre)	3

Tab. 9 Übersicht: Überlebenszeiten von der Diagnose von Hirnmetastasen bis zum Tod in Publikationen der letzten Jahre – Teil 1

Publikation	Ort	Patientenzahl	Überleben in Monaten (Medianwert)
Petrovich et al. 2002	University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA	231 (1994-2002)	8
Sampson et al. 1998	Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA	702	4
Stevens et al. 1992	Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Sydney, Australia	129 (1982-1990)	5

Tab. 10 Übersicht: Überlebenszeiten von der Diagnose von Hirnmetastasen bis zum Tod in Publikationen der letzten Jahre - Teil 2

4.6 Einfluss neurochirurgischer Therapie

Bei den 26 durch neurochirurgische Therapie behandelten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 14 Monate.

Verglichen mit anderen Publikationen ist dies eine recht lange Überlebenszeit, bei Fife et al. ergaben sich 8,7 Monate bei 47 behandelten Patienten, bei Sampson et al. 6,5 Monate bei 52 behandelten Patienten [77,91]. Diese lange Überlebenszeit könnte sich durch die recht kleine Zahl der nur durch neurochirurgische Therapie behandelten Patienten erklären lassen, von denen der Großteil eine singuläre Metastase hatte.

Patienten mit bekannten multiplen Hirnmetastasen wurden in Tübingen nach der operativen Entfernung einer oder mehrerer Hirnmetastasen meist durch anschließende Ganzhirnbestrahlung behandelt. Bei den durch Kombination von

neurochirurgischer Therapie und Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten, handelt es sich überwiegend (66%) um Patienten mit multiplen Hirnmetastasen. In der Untersuchung von Oredsson et al. wird über eine operativ behandelte Gruppe von 40 Patienten mit einer Überlebenszeit von 8 Monaten für die Gesamtzahl der Patienten und 13 Monaten für Patienten mit singulärer Hirnmetastase berichtet [92]. Diese Überlebenszeiten gleichen den Daten der in Tübingen behandelten Patientengruppe.

Die in verschiedenen Publikationen gemachte Aussage, dass die neurochirurgische Therapie von Hirnmetastasen überlebensverlängernd wirkt, und der Behandlung durch Chemotherapie oder Ganzhirnbestrahlung überlegen ist, wird durch die ermittelten Daten für die Tübinger Patienten bestätigt [77,79,87,92-94].

4.7 Einfluss von neurochirurgischer Therapie in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung

Die mediane Überlebenszeit der 29 in diesem Kollektiv behandelten Patienten von 9 Monaten ist mit der internationalen Literatur vergleichbar.

Broadbent et al. fanden bei 105 Patienten mit singulärer Hirnmetastase eine Überlebenszeit von 8 Monaten [85]. Bei den durch neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten in den Publikationen von Fife et al. (158 Patienten), Sampson et al. (87 Patienten) und Lagerwaard et al. (95 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren) ergab sich eine Überlebenszeit von 8,9 Monaten [77,91,95]. Buchsbaum et al. fanden bei durch Kombination von stereotaktischer Bestrahlung oder neurochirurgischer Therapie und Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten eine Überlebenszeit von 8,8 Monaten [59].

Bei den in Tübingen untersuchten Patienten konnte kein positiver Effekt auf die Überlebenszeit durch die Kombination von neurochirurgischer Therapie und Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zur Therapie durch neurochirurgische Therapie allein gefunden werden. In den Studien von Buchsbaum et al.

(insgesamt 74 Patienten), Skibber et al. (22 von 34 Patienten), Sampson et al. (87 von 702 Patienten) über Patienten mit Hirnmetastasen des Malignen Melanoms und der Studie von Smalley et al. (34 von 85 Patienten) über Patienten mit solitären Hirnmetastasen verschiedener Primärtumore ergab sich eine verlängerte Überlebenszeit durch die Kombination von Ganzhirnbestrahlung und neurochirurgischer Therapie, verglichen mit neurochirurgischer Therapie allein. Fife et al. (158 von 686 Patienten) fanden keinen Vorteil durch adjuvante postoperative Ganzhirnbestrahlung, ebenso Wronski et al. (49 von 91 Patienten) [77,79]. Verschiedene weitere Autoren sehen lediglich eine verbesserte Lokalkontrolle, aber keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit [60,90,96,97].

Einige Publikationen behandeln die Frage, ob die Kombination von neurochirurgischer Therapie und Ganzhirnbestrahlung einer Behandlung durch Ganzhirnbestrahlung allein überlegen ist. In der Mehrzahl der Studien konnte diese Überlegenheit gezeigt werden [50,51,98], in einer Untersuchung nicht [99]. Auch bei den in Tübingen behandelten Patienten war die Therapie durch neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung (mediane Überlebenszeit 9 Monate) der Therapie durch Ganzhirnbestrahlung allein (mediane Überlebenszeit 4 Monate) überlegen.

4.8 Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung

Bei den 10 durch stereotaktische Bestrahlung allein behandelten Patienten lag die mediane Überlebenszeit mit 26 Monaten deutlich über den in der Literatur gemachten Angaben. In den einzelnen Publikationen zur Therapie von Hirnmetastasen des Malignen Melanoms mit stereotaktischer Bestrahlung werden recht unterschiedliche Überlebenszeiten berichtet. Fife et al. fanden bei 31 Patienten eine Überlebenszeit von 8,9 Monate, 11 Patienten wurden zusätzlich auch neurochirurgisch behandelt [77].

Gaudy-Marqueste et al. berichten über 5,09 Monate bei 106 behandelten Patienten, 61,3 % davon mit singulärer Hirnmetastase [100]. Mingione et al.

fanden eine mediane Überlebenszeit von 10,4 Monaten nach stereotaktischer Bestrahlung bei 45 Patienten [88].

Das Anwendungsgebiet der stereotaktischen Bestrahlung hat sich in den letzten Jahren gewandelt: Von einer, anfangs nur für einzelne Patienten mit singulärer, inoperabler Hirnmetastase empfohlenen Therapieform, zu einer, heute als sicher und nebenwirkungsarm geltenden Therapieoption für Patienten mit singulären und multiplen Hirnmetastasen. Seither hat sich die stereotaktische Bestrahlung von Hirnmetastasen, die so genannte „Radiochirurgie“, zu einer Alternative der konventionellen neurochirurgischen Therapie der Hirnmetastasen entwickelt. Durch stereotaktische Bestrahlung lassen sich vergleichbare Überlebenszeiten erzielen. Die Vorteile sind eine bessere Lokalkontrolle und Schonung des tumorfreien Hirngewebes [86,88,96,100-102]. Die Daten der Tübinger Patienten bestätigen diese Entwicklung und die optimistische Einschätzung der Therapie durch stereotaktische Bestrahlung.

4.9 Einfluss von stereotaktischer Bestrahlung in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung

Bei den 19 durch stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 11 Monate.

Die Therapie durch stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung könnte man mit der Therapie durch neurochirurgische Therapie und Ganzhirnbestrahlung vergleichen, in dieser Patientengruppe (29 Patienten) betrug die mediane Überlebenszeit 9 Monate. Das Verhältnis von Patienten mit singulären und multiplen Metastasen war jedoch gerade umgekehrt, mit 66% hatte die Mehrzahl der Patienten multiple Hirnmetastasen, verglichen mit 42% bei den durch stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten. Berücksichtigt man den unterschiedlichen Anteil an Patienten mit multiplen Metastasen, die verglichen mit Patienten mit singulären Metastasen eine schlechtere Prognose haben, scheinen beiden Therapieoptionen vergleichbare Resultate zu erzielen.

In einer Untersuchung von Kondziolka et al. bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen verschiedener Primärtumore betrug die Überlebenszeit nach stereotaktischer Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung 11 Monate im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung mit 7,5 Monaten [103]. Breneman et al. untersuchten 84 Patienten mit Hirnmetastasen verschiedener Primärtumore, von denen 94% mit einem Rezidiv nach vorangegangener Ganzhirnbestrahlung durch stereotaktische Bestrahlung behandelt wurden. Die Überlebenszeit ab der Diagnose der ersten Hirnmetastase betrug 17,8 Monate, wobei 55% der Patienten zum Zeitpunkt der Therapie neben den Hirnmetastasen keine aktive systemische Tumorerkrankung hatte, was sich prognostisch günstig auf die Überlebenszeit auswirkte [84].

Einige Autoren behandeln die Frage, ob eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach Lokalthherapie durch stereotaktische Bestrahlung oder neurochirurgische Resektion überhaupt sinnvoll ist. Eine verbesserte lokale Kontrolle und eine Verminderung neurologischer Symptome, jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit, wurden in mehreren Studien beschrieben [57,90]. Um diese Fragestellung abschließend zu klären, sind weitere Studien mit einem größeren Kollektiv, einem vergleichbaren Krankheitsstadium und standardisiertem Vorgehen sinnvoll.

4.10 Einfluss von Ganzhirnbestrahlung

Die mediane Überlebenszeit der 98 ausschließlich durch Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten betrug 4 Monate, es war kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit nachweisbar.

Fife et al. fanden eine Überlebenszeit von 3,4 Monaten für die 236 nur durch Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten [77]. In mehreren publizierten Studien wurden weitestgehend übereinstimmende Überlebenszeiten im Vergleich zu den Tübinger Daten berichtet. [68,85,95,104].

Die Rolle der Ganzhirnbestrahlung wird in der Literatur als Therapiemöglichkeit für Patienten mit singulären, inoperablen, nicht durch stereotaktische

Bestrahlung zugängliche Hirnmetastasen und Patienten mit multiplen Metastasen sowie aktivem systemischem Tumorgeschehen beschrieben [90,93,96]. In mehreren Publikationen wird über eine Besserung der neurologischen Symptome nach Therapie durch Ganzhirnbestrahlung berichtet, dagegen kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit [67-69].

4.11 Einfluss von supportiver Therapie und Überleben ohne Therapie

Bei den 50 ausschließlich durch supportive Therapie behandelten Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 3 Monate.

Die Chemotherapie spielt, verglichen mit Radiotherapie und neurochirurgischer Therapie, eine eher untergeordnete Rolle, mit den bisher zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika lassen sich nur geringe Ansprechraten erzielen [70,71,93,105,106].

Die mediane Überlebenszeit der 99 Patienten, die keine Therapie erhielten betrug einen Monat. Verglichen mit den durch neurochirurgische Therapie oder stereotaktische Bestrahlung behandelten Patienten hatten die nicht, oder nur durch supportive Therapie behandelten Patienten deutlich geringere Überlebenszeiten.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven statistischen Analyse wurden die Auswirkungen verschiedener Therapien auf die Überlebenszeit von Melanompatienten mit Hirnmetastasen untersucht. Zugrunde lagen die Daten der in den Jahren 1976-2004 an der Universitätshautklinik in Tübingen behandelten Patienten. Die statistische Auswertung der Überlebenszeiten wurde mittels Kaplan-Meier Analyse (Log Rank Test) durchgeführt. Das Patientenkollektiv umfasste 331 Patienten, 55% davon männlichen und 45% weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Malignen Melanoms lag bei 54 Jahren (15-56 Jahre). Die beiden häufigsten histologischen Subtypen waren das superfiziell spreitende Melanom (SSM: 39,9%) und das noduläre Melanom (NM: 32,9%). Die Anzahl der Patienten mit einem NM als Primärtumor war bei den Patienten mit Hirnmetastasen im Vergleich zur aus der Literatur bekannten Verteilung für Neuerkrankungen am Malignen Melanom hoch.

Beim größten Teil der Patienten (78,5%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen bereits Melanommetastasen in anderen Organen aufgetreten. Die Zeit von der Erstdiagnose eines Malignen Melanoms bis zum Auftreten extrakranieller Metastasen betrug 1,08 Jahre (Medianwert, Mittelwert 2,2 Jahre), und bis zum Auftreten von Hirnmetastasen vergingen 2,58 Jahre (Mittelwert 3,61 Jahre). Zum Zeitpunkt der Diagnose einer Hirnmetastasierung waren die Patienten im Median 58,2 Jahre alt (Mittelwert 56,4 Jahre). 44% der Patienten hatten eine singuläre Hirnmetastase und 56% multiple Hirnmetastasen. Die Überlebenszeit von der Diagnose der Hirnmetastasierung bis zum Tod betrug 3 Monate (Medianwert) für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen und 4 Monate für Patienten mit singulärer Hirnmetastase ($p=0,012$).

In der Patientengruppe, die durch neurochirurgische Resektion der Hirnmetastasen behandelt wurde (26 Patienten/ 7,9%), betrug die Überlebenszeit im Median 14 Monate (Standardfehler 8 Monate, 95% Konfidenzintervall 0-29,6 Monate). Die 29 Patienten (8,8%), die durch

neurochirurgische Resektion der Hirnmetastasen in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten (Standardfehler 1,7 Monate, 95% Konfidenzintervall 5,6-12,4 Monate). Bei den 10 Patienten (3%), die ausschließlich durch stereotaktische Bestrahlung behandelt wurde, lag die mediane Überlebenszeit bei 26 Monaten (Standardfehler 20,3 Monate, 95% Konfidenzintervall 0-65,8 Monate). In der Patientengruppe, die durch stereotaktische- und Ganzhirnbestrahlung (19 Patienten / 5,7%) behandelt wurde, betrug die mediane Überlebenszeit 11 Monate (Standardfehler 3,2 Monate, 95% Konfidenzintervall 4,8-17,2 Monate). Patienten, die Ganzhirnbestrahlung als einzige Therapie erhielten (98 Patienten/ 29,6%), hatten eine mediane Überlebenszeit von 4 Monaten (Standardfehler 0,4 Monate, 95% Konfidenzintervall 3,2-4,8 Monate). 50 Patienten (15,1%) erhielten ausschließlich eine supportive Therapie, die Überlebenszeit in dieser Gruppe lag bei 3 Monaten (Standardfehler 0,5 Monate, 95% Konfidenzintervall 2,1-3,9 Monate). 99 Patienten erhielten keine Therapie der Hirnmetastasen, die mediane Überlebenszeit betrug einen Monat (Standardfehler 0,2 Monate, 95% Konfidenzintervall 0,5-1,5 Monate).

Patienten, die eine Therapie der Hirnmetastasierung durch neurochirurgische Resektion ($p=0,000$) oder stereotaktische Bestrahlung ($p=0,02$) erhielten, einzeln oder in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung ($p=0,001$ bzw. $p=0,003$), lebten signifikant länger als Patienten, die keine solche Therapie erhielten, bzw. durch alleinige Ganzhirnbestrahlung ($p=0,82$) oder supportive Therapie ($p=0,07$) behandelt wurden.

Die Überlebenszeiten der durch stereotaktische Bestrahlung behandelten Patienten waren denen der konventionell neurochirurgisch behandelten Patienten vergleichbar. Als vorteilhaft erweist sich das Wegfallen operativ bedingter Mortalität und Morbidität und die Möglichkeit, neurochirurgisch unzugängliche Metastasen entfernen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Garbe C. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2006.
- [2] Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Themenheft 22 - Hautkrebs. 2004.
- [3] RKI, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID). Dachdokumentation Krebs. Berlin: Robert Koch Institut. 2007.
- [4] Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken: 2004.
- [5] Armstrong BK, Kricger A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 219-40.
- [6] Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14(5): 280-90.
- [7] Garbe C. Epidemiologie des Hautkrebses. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer. 1997.
- [8] Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63(1-3): 8-18.
- [9] Fears TR, Bird CC, Guerry D, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE et al. Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. *Cancer Res* 2002; 62(14): 3992-6.
- [10] Gloster HM, Jr., Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg* 1996; 22(3): 217-26.
- [11] Albert LS, Rhodes AR, Sober AJ. Dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma: markers of increased melanoma risk for affected persons and blood relatives. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(1): 69-75.
- [12] Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. 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* 1994; 102(5): 695-9.

- [13] Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985; 102(4): 458-65.
- [14] Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(3): 459-68.
- [15] Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985; 102(4): 458-65.
- [16] Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. 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* 2003; 97(3): 628-38.
- [17] Gutman M, Inbar M, Klausner JM, Chaitchik S. Malignant melanoma in different ethnic groups in Israel. Incidence and biologic behavior. *Cancer* 1993; 71(9): 2746-50.
- [18] Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *Int J Cancer* 2005; 115(1): 121-6.
- [19] Bundesamt für Strahlenschutz. Ultraviolette Strahlung und malignes Melanom; Bewertung epidemiologischer Studien von 1990-1996; Stellungnahme der Strahlenschutzkommission. Band 44, 1998.
- [20] Sauter ER, Herlyn M. Molecular biology of human melanoma development and progression. *Mol Carcinog* 1998; 23(3): 132-43.
- [21] Garbe C. Deutsche Leitlinie Malignes Melanom. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2005. <http://www.leitlinien.net/>
- [22] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3635-48.
- [23] Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172(5): 902-8.
- [24] Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29(3): 705-27.
- [25] Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995; 75(10): 2492-8.

- [26] Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75(10): 2484-91.
- [27] Mebazaa A, Kerob D, Toubert ME, Verola O, Servant JM, Baccard M et al. Sentinel node analysis in melanoma. Feasibility and technical problems met: about 97 patients. *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 52(1): 14-23.
- [28] Lock-Andersen J, Horn J, Sjostrand H. Prognosis after sentinel node biopsy in malignant melanoma. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(25): 2457-62.
- [29] Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ, III. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(7): 927-32.
- [30] Kettlewell S, Moyes C, Bray C, Soutar D, MacKay A, Byrne D et al. Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332(7555): 1423.
- [31] Cecchi R, De GC, Buralli L, Innocenti S. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the management of primary cutaneous melanoma: report of a single-centre experience. *Tumori* 2006; 92(2): 113-7.
- [32] Topar G, Eisendle K, Zelger B, Fritsch P. Sentinel lymph node status in melanoma: a valuable prognostic factor? *Br J Dermatol* 2006; 154(6): 1080-7.
- [33] Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(3): 467-76.
- [34] Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V. *Hautarzt* 1998; 48 Suppl 1: S30-S38.
- [35] Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126(4): 438-41.
- [36] Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 147(1): 62-70.

- [37] Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86(4): 172-8.
- [38] Schaart FM, Garbe C, Orfanos CE. Disappearance of the ozone layer and skin cancer: attempt at risk assessment. *Hautarzt* 1993; 44(2): 63-8.
- [39] Balch CM, Houghton AN, Sober A, Soong S. *Cutaneous Melanoma*. St.Louis, Heidelberg: Quality Medical Publishing. 1998.
- [40] Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83(5): 569-72.
- [41] Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4(12): 748-59.
- [42] Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(6): 515-20.
- [43] Tarhini AA, Agarwala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 161-6.
- [44] Skibber JM, Soong SJ, Austin L, Balch CM, Sawaya RE. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(2): 118-23.
- [45] Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29(5): 518-24.
- [46] Weller M. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2005. <http://www.leitlinien.net/>
- [47] Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17(4): 279-86.
- [48] Muller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schafer J, Pfannenbergl C, Horger M et al. 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* 2006; 42(3): 342-50.
- [49] Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249(10): 1357-69.
- [50] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8): 494-500.

- [51] Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33(6): 583-90.
- [52] Weller M. Hirnmetastasen. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2002. <http://www.leitlinien.net/>
- [53] Meier S, Baumert BG, Maier T, Wellis G, Burg G, Seifert B, Dummer R. Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Onkologie* 2004; 27(2): 145-9.
- [54] Skibber JM, Soong SJ, Austin L, Balch CM, Sawaya RE. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(2): 118-23.
- [55] DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmell DW, Galicich JH, Fuks Z, Posner JB. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989; 24(6): 798-805.
- [56] Smalley SR, Schray MF, Laws ER, Jr., O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(11): 1611-6.
- [57] Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery* 2002; 51(3): 656-65.
- [58] Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4): 797-802.
- [59] Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94(8): 2265-72.
- [60] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17): 1485-9.
- [61] Chen JC, Petrovich Z, O'Day S, Morton D, Essner R, Giannotta SL et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 2000; 47(2): 268-79.

- [62] Mingione V, Oliveira M, Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 2002; 96(3): 544-51.
- [63] Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93(1): 9-18.
- [64] Alexander E, III, Moriarty TM, Loeffler JS. Radiosurgery for metastases. *J Neurooncol* 1996; 27(3): 279-85.
- [65] Young RF. Radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(1): 70-8.
- [66] Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 61 Suppl 1: 45-50.
- [67] Morris SL, Low SH, A'Hern RP, Eisen TG, Gore ME, Nutting CM, Harrington KJ. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91(5): 829-33.
- [68] Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997; 76(2): 256-9.
- [69] Tarhini AA, Agarwala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 161-6.
- [70] Margolin K, Atkins B, Thompson A, Ernstoff S, Weber J, Flaherty L et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128(4): 214-8.
- [71] Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003; 13(1): 97-103.
- [72] Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- [73] Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14(5): 280-90.
- [74] Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer* 2006; 107(6): 1331-9.

- [75] Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1293-300.
- [76] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: 2006.
- [77] Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1293-300.
- [78] Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1293-300.
- [79] Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93(1): 9-18.
- [80] Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(6): 515-20.
- [81] Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1293-300.
- [82] Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997; 76(2): 256-9.
- [83] Stevens G, Firth I, Coates A. Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992; 23(3): 185-91.
- [84] Breneman JC, Warnick RE, Albright RE, Jr., Kukiatinant N, Shaw J, Armin D, Tew J, Jr. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer* 1997; 79(3): 551-7.
- [85] Broadbent AM, Hruby G, Tin MM, Jackson M, Firth I. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiother Oncol* 2004; 71(3): 259-65.
- [86] Grob JJ, Regis J, Laurans R, Delaunay M, Wolkenstein P, Paul K et al. Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. *Club de Cancerologie Cutanee. Eur J Cancer* 1998; 34(8): 1187-92.
- [87] Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G, Androulakis G, Karakousis C. Prognostic factors in malignant melanoma patients with

- solitary or multiple brain metastases. Is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci* 2000; 44(4): 211-8.
- [88] Mingione V, Oliveira M, Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 2002; 96(3): 544-51.
- [89] Schoeggel A, Kitz K, Ertl A, Reddy M, Bavinzski G, Schneider B. Prognostic factor analysis for multiple brain metastases after gamma knife radiosurgery: results in 97 patients. *J Neurooncol* 1999; 42(2): 169-75.
- [90] Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249(10): 1357-69.
- [91] Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88(1): 11-20.
- [92] Oredsson S, Ingvar C, Stromblad LG, Jonsson PE. Palliative surgery for brain metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16(5): 451-6.
- [93] Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29(5): 518-24.
- [94] Stevens G, Firth I, Coates A. Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992; 23(3): 185-91.
- [95] Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 795-803.
- [96] Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(6): 515-20.
- [97] Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990; 40(1): 158-60.
- [98] Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(4): 711-7.
- [99] Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78(7): 1470-6.

- [100] Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, Grob JJ. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 809-16.
- [101] Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo ML. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002; 97(5 Suppl): 499-506.
- [102] Young RF. Radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(1): 70-8.
- [103] Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 427-34.
- [104] Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(4): 859-64.
- [105] Schadendorf D, Hauschild A, Ugurel S, Thielke A, Egberts F, Kreissig M et al. Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1592-7.
- [106] Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2101-7.

7. Anhang

1. Datenerhebungsbogen (erstellt in Microsoft Access)
2. Bogen ‚Ersterhebung‘ des Zentralregisters Malignes Melanom
3. Bogen ‚Folgerhebung‘ des Zentralregisters Malignes Melanom

Patientendaten		(AutoWert)					
Name:	<input type="text"/>	Diagnosedat.	<input type="text"/>	<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>			
	<input type="text"/>	Tumordicke	<input type="text"/>				
Geburtsdatum	<input type="text"/>	Diagnose Hirn	<input type="text"/> <input type="checkbox"/>				
Geschlecht	<input type="text"/>	Diagn. Extrakt.	<input type="text"/>				
		mult. Metast.	<input type="checkbox"/>				
Therapie		Tod					
operativ	<input type="checkbox"/>	Chemo	<input type="checkbox"/>			Todesdatum	<input type="text"/>
Ganzhirn	<input type="checkbox"/>	stereotaktisch	<input type="checkbox"/>			Todes- ursache	<input type="text"/>
gar nicht	<input type="checkbox"/>	Gray-Zahl	<input type="checkbox"/>				
Ganzhirnbestrahlung und stereotaktische Bestrahlung bei Patienten mit cerebralen Metastasen des malignen Melanoms							

ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM
der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Registerstellen:
Universitäts-Hautklinik und Poliklinik
Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Fabeckstr. 60-62 14195 Berlin

Universitäts-Hautklinik
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen

Roten Kasten bitte nicht ausfüllen I-ZAHL

Name, Vorname
Geburtsname Geburtsdatum
Adresse
Meldende Stelle
1

ERSTERHEBUNG

Patientendaten

Geburtsdatum Tag Monat Jahr 2

Geschlecht männlich weiblich 3

Wohnort PLZ 4

Herkunft Deutschland, Schweiz, Österreich Osteuropa 5
Mediterrane Länder Sonstige 6

Staatsangehörigkeit Deutschland andere 4
Österreich unbekannt 5
Schweiz 6

Histologie

Tumordicke (Breslow) [mm] 21

Level (Clark) 22

Histologische Klassifikation

SSM Schleimhaut-MM 5
NM MM auf großem kong. Naevus 6
LMM nicht klassifizierbar 7
ALM nicht klassifiziert 8
sonstige 9 23

Histologische Merkmale

Ulzeration ja nein keine Angabe 24
Regression ja nein keine Angabe 25
MM auf NZN ja nein keine Angabe 26
Wachstumsphase horizontal vertikal keine Angabe 27

Histologie-Nr. Jahr Nummer 28

Tumordaten

Erste ärztliche Diagnose Monat Jahr 7

Klinische Merkmale

Multiple, unabh. MM ja nein unbekannt 8
MM ist Erstmalignom ja nein unbekannt 9
falls anderes **Erstmalignom**, bitte eintragen: 10

Primäre Fehldiagnose ja nein unbekannt 11
Familiäres Melanom ja nein unbekannt 12
Okuläres MM ja nein unbekannt 13
unbekannter PT ja nein unbekannt 14

(Bei okulärem Melanom oder unbekanntem Primärtumor bitte weiter bei [29, 36])

Körperseite links rechts mittig 15

Lokalisation (bitte einzeichnen)

Gesicht 1
Sonstiger Kopf 2
Hals 3
Brust/Oberbauch 4
Rücken 5
Unterbauch 6
Gesäß 7
äußeres Genitale 8
Oberarm (inkl. Ellenb.) 9
Unterarm 10
Hand 11
O-Schenkel (inkl. Knie) 12
U-Schenkel 13
Fuß 14
Schleimhaut 16

Bei Schleimhaut

Nase 1 Vulva 3 Anus 5
Mund 2 Vagina 4 Sonstige 6 17

Bei akraler Lokalisation

Hand-/Fußrücken 1 palmar/plantar 3
subungual 2 sonstige 4 18

Tumorgöße

19 x 20
größter Durchmesser [mm] Breite [mm]

Therapie

Operative Therapie des Primärtumors

Erstoperation

Datum Tag Monat Jahr 29

Operation in der Klinik Operation auswärts 30
MM vollständig entfernt MM unvollständig entfernt 31
unbekannt 3

Letzte Nachoperation

Datum Tag Monat Jahr 32

Operation in der Klinik Operation auswärts 33
MM vollständig entfernt MM unvollständig entfernt 34
unbekannt 3

Summe der kleinsten Sicherheitsabstände vom Primärtumor (klinisch) [cm] 35

Wächter-Lymphknotenoperation ja nein keine Angabe 36

Zahl der entnommenen Lymphknoten 37

Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch) 38

Elektive Lymphadenektomie ja nein keine Angabe 39

Zahl der entnommenen Lymphknoten 40

Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch) 41

Tumorausbreitung Mehrfachnennung möglich

Primärtumor 42
Satelliten- oder Intransitmetastase 43
regionäre LK-Mikrometastase 44
regionäre LK-Makrometastase 45
Fernmetastasen: Haut/Weichteile 46
Fernmetastasen: Lymphknoten 47
Fernmetastasen: Lunge 48
Fernmetastasen: andere Organe 49
nicht sicher einzuordnen (z.B. Patient lehnt Untersuchungen ab) 50

ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM
der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Registerstellen:
Universitäts-Hautklinik und Poliklinik
Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Fabeckstr. 60-62 14195 Berlin
Universitäts-Hautklinik
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen

Name, Vorname
Geburtsname Geburtsdatum
Adresse
Meldende Stelle

Roten Kasten bitte nicht ausfüllen I-ZAHL

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 1

FOLGERHEBUNG

Datum des letzten Befundes (letzte Patientenvorstellung, bzw. externer Befundbericht, bzw. Tod)

Tag	Monat	Jahr							

 2

unveränderter Befund 3 Progression 4 Zweitmalignom 5 Tod des Patienten 6

Progression Datum Diagnosestellung Therapie

Lokoregionäres Lymphabflußgebiet

Lokalrezidiv 7

Monat	Jahr								

 10 keine Behandlung 11 Systemische Therapie 14
Satelliten-Metastasen 8 Operation 12 Hypertherme Perfusionstherapie 15
Intransit-Metastasen 9 Bestrahlung 13 Sonstige 16

Zweites Rezidiv

Lokalrezidiv 17

Monat	Jahr								

 20 keine Behandlung 21 Systemische Therapie 24
Satelliten-Metastasen 18 Operation 22 Hypertherme Perfusionstherapie 25
Intransit-Metastasen 19 Bestrahlung 23 Sonstige 26

Regionäre Lymphknoten

regionäre LK- Metastasen 27

Monat	Jahr								

 28 keine Behandlung 29 Systemische Therapie 32
Operation 30 Sonstige 33
Bestrahlung 31

Rezidiv

regionäre LK- Metastasen 34

Monat	Jahr								

 35 keine Behandlung 36 Systemische Therapie 39
Operation 37 Sonstige 40
Bestrahlung 38

Fernmetastasierung

Hautfermetastasen 41

Monat	Jahr								

 42 keine Behandlung 43 Systemische Therapie 46
Operation 44 Sonstige 47
Bestrahlung 45

LK-Fernmetastasen 48

Monat	Jahr								

 49 keine Behandlung 50 Systemische Therapie 53
Operation 51 Sonstige 54
Bestrahlung 52

Viszerale Fernmetastasen 55

Monat	Jahr								

 62 keine Behandlung 63 Systemische Therapie 66
Pulmo 56 Hepar 59 Operation 64 Sonstige 67
Skelett 57 Intestinum 60 Bestrahlung 65
ZNS 58 Sonstige 61

Zweitmalignom/-Melanom

Diagnosedatum

Monat	Jahr								

 68 zweites unabhängiges MM 1
anderer Hautkrebs 2
anderes Malignom 3 69

Art des Malignoms 70

Lokalisation 71

Tod des Patienten

Todesdatum

Tag	Monat	Jahr							

 72 **Todesursache** (ursächliche Grundkrankheit)
Melanom 1
anderes Malignom 2
andere Krankheit, andere Ursache 3
nicht bekannt 4 73

Version PJ HKS 17.10.2001

Danksagung

Herrn Professor Dr. C. Garbe danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Radny für die gute Betreuung und Unterstützung, auch Herrn Dr. T. Eigentler möchte ich für seine Hilfe herzlich danken.

Für die Unterstützung in allen Computer- und Statistikfragen, sowohl bei der Datenerfassung als auch bei der statistischen Auswertung ein großes „Dankeschön“ an Herrn M. Kreissig.

Lebenslauf

Ina Kristin Staub

geboren am 25.05.1982 in Stuttgart

Schulbildung:

1988-1992	Grundschule Karlsschule in Stuttgart-Möhringen
1992-2001	Besuch des Königin-Charlotte-Gymnasiums in Stuttgart
06/2001	Allgemeine Hochschulreife am Königin-Charlotte-Gymnasium

Hochschulstudium:

WS 2001-SS 2003	Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen
WS 2003-SS 2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
03/2004	1. Ärztliche Prüfung (Physikum)
24.06.2008	2. Ärztliche Prüfung (Staatsexamen)