

Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET
und des Serumparameters S-100B
bei der Detektion von Metastasen
bei Patienten mit malignem Melanom

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

Vorgelegt von Meral Gündüz
aus Bergisch Gladbach

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Reinhardt
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. T. Tüting

Tag der Mündlichen Prüfung: 21. Oktober 2008

Aus Klinik für Nuklearmedizin, Universität Bonn
Herr Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

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

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung und Zielsetzung	8
1.1 Fragestellung der Arbeit	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Untersuchungskollektiv	10
2.2 Stadieneinteilung	10
2.3 Substanzen und Geräte.....	13
2.3.1 Protein S-100B	13
2.3.2 2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose (FDG).....	14
2.3.3 Das ¹⁸ F -FDG-PET-System.....	15
2.4 Studienaufbau.....	16
2.5 Patientenvorbereitung und Untersuchungsablauf.....	17
2.5.1 S-100B-Wert	17
2.5.2 PET-Untersuchung	18
2.6 Methoden bei der Datenauswertung	18
2.6.1 Klinische Auswertung.....	18
2.6.2 Statistische Auswertung.....	19
2.6.2.1 Sensitivität und Spezifität	19
2.6.2.2 Positiv und negativ prädiktiver Wert.....	20
2.6.2.3 ROC-Analyse.....	20
2.6.3 Prognostische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse	21
3.1 Allgemeine Datenanalyse	21
3.1.1 Charakterisierung des Primärtumors	21
3.2 Ergebnisse für die Wertigkeit beider Methoden innerhalb des Gesamtkollektiv.....	24
3.2.1 Validität der PET-Untersuchung	24
3.2.2 Validität der S-100B-Untersuchung	25
3.3 Validitätsanalyse beider Diagnostika innerhalb verschiedener Subkollektive	26
3.3.1 Gegenüberstellung der Wertigkeit bei der Detektion von Lymphknoten- und.....	26
Fernmetastasen.....	26
3.3.2 Gegenüberstellung der Wertigkeit im Primärstaging (PS) versus Follow-up (FU)	29
3.4 Prognostische Auswertung der Untersuchungsdaten	32
3.5 ROC-Analyse für den S-100B-Grenzwert	35
4 Diskussion	39
4.1 Bedeutung der serologischen Tumormarkerbestimmung.....	40
4.2 Bedeutung des S-100B-Proteins.....	42
4.3 Stellenwert der bildgebenden Verfahren	45
4.4 Bedeutung der ¹⁸ F -FDG-PET.....	47
4.5 Gegenüberstellung der Protein S-100B- und der PET-Untersuchung bei der Detektion ..	52
von Melanommetastasen	52
5 Zusammenfassung	58
6 Literaturverzeichnis	60
7 Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
AMM	amelanotisches Melanom
CT	Computertomographie
DTIC	Dacarbazin
ELND	elektive Lymphknotendissektion
ELISA	enzyme-linked immunosorbene assay
FDG	2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose
Gy	Gray
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
insg.	Insgesamt
kDa	Kilodalton
keV	Kiloelektronenvolt
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MBq	Megabecquerel
MCI	Millicurie
MeV	Megaelektronenvolt
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mGy	Milligray
MIA	Melanoma inhibitory activity
min	Minuten
mind.	mindestens
MIP	Maximale-Intensitäts-Projektion
MRT	Magnetresonanztomographie
MSv	Millisievert
n	Anzahl

NM	Noduläres Melanom
O	Sauerstoff
PET	Positronemissionstomographie
ROC	Receiver operating curve
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion
sec	Sekunden
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Tab.	Tabelle
UICC	Union Internationale Conter le Cancer
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung und Zielsetzung

Durch die weltweit schnell ansteigende Inzidenz und Mortalität innerhalb der weißen Bevölkerung, hat das maligne Melanom vor allem in den letzten drei Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen [Thompson et al., 2005].

In Deutschland nimmt die Inzidenz seit Beginn der 70er Jahre von etwa 3 Fällen pro 100 000 Einwohner / Jahr auf gegenwärtig ca. 12 Fälle pro 100 000 Einwohner / Jahr kontinuierlich zu. Man geht von einer Verdoppelung der Inzidenzrate etwa alle 10 Jahre aus [Blum et al., 2001].

Nach der Datenlage der Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland aus dem Jahre 2002 macht das maligne Melanom knapp 2 % aller bösartigen Neubildungen aus und verursacht etwa 1 % aller Krebstodesfälle in Deutschland.

Die Fähigkeit sehr früh lymphogen als auch hämatogen zu metastasieren, zeigt den besonders aggressiven Charakter dieses Tumors, der ihn für annähernd 90 % der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich macht [Kaufmann et al., 1998].

Die epidemiologischen Zahlen unterstreichen somit die zunehmende Wichtigkeit einer sinnvollen Früherkennung, eines adäquaten Staging und Re-Stagings sowie der Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom.

Während auf dem Gebiet der Früherkennung längst die SLN-Diagnostik dominiert, spielt innerhalb der bildgebenden Verfahren für das Staging der fortgeschritteneren Stadien, der Rezidivdiagnostik und der Therapiekontrolle die ^{18}F -FDG-PET eine zunehmende Rolle.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein quantitatives nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, das die Darstellung physiologischer und biochemischer Gewebefunktionen in vivo ermöglicht. Die Vorteile dieses Verfahrens ergeben sich aus der Möglichkeit durch die Markierung mit radioaktiven Tracern die pathophysiologischen Eigenschaften von Tumoren zu nutzen um sie in der Bildrekonstruktion zu quantifizieren. Seit ihrem Einsatz in der Diagnostik des malignen Melanoms zu Beginn der 90er Jahre, hat die PET wesentliche Vorteile beim Metastasen-Screening im Rahmen des Stagings und Re-Stagings erwiesen [Gulec et al., 2003; Wong et al., 2002]. Eine Übersicht zum Einsatz der PET findet sich bei Gambhir 2001 [Gambhir et al., 2001].

Auch die Frage nach spezifischen und aussagekräftigen Tumormarkern ist in der onkologischen Diagnostik von großem Interesse. Bereits im Jahre 1988 stellte eine Arbeitsgruppe um Fagnart et al. heraus, dass bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom erhöhte S-100B-Werte im Serum auftraten. In den letzten Jahren wurde die Wertigkeit von S-100B als Tumormarker beim Staging und in der Verlaufskontrolle intensiv untersucht. Das S-100B-Protein war in 79 % der Fälle beim metastasierten malignen Melanom im Stadium IV positiv [Henze et al., 1997]. Eine Reduktion der Tumorlast unter Therapie geht in der Regel mit einem Rückgang des Serumspiegels einher, während unter Progression oftmals ein Anstieg des Markers im Serum vernommen wird [Hauschild et al., 1999]. Inzwischen wird das S-100B in mehreren Studien als aussagekräftiger Tumormarker für das klinische Staging und zur Verlaufskontrolle des malignen Melanoms beschrieben.

1.1 Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es retrospektiv die Aussagekraft der ¹⁸FDG-PET und des S-100B-Proteins als zwei etablierte Diagnostika beim malignen Melanom innerhalb eines Patientenkollektivs (n=120) mit gesichertem malignen Melanom die Aussagekraft beider Verfahren bei den Staging bzw. Restaging-Untersuchungen zu beurteilen. Durch den Vergleich sollen Stärken und Schwächen beider diagnostischen Möglichkeiten herausgearbeitet werden um anschließend zu zeigen, welche zusätzlichen Informationen jeweils im onkologischen Management von Patienten mit malignem Melanom erbracht werden können.

Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse im Gesamtkollektiv wurde auch die Treffsicherheit beider Untersuchungsmethoden innerhalb von Subkollektiven analysiert. Dieser Fragestellung diene die Einteilung und Auswertung nach jeweils läsions- bzw. patientenbasierender Gesichtspunkte (Primärstaging versus Follow-up-Untersuchungen und Lymphknotenmetastasen versus Fernmetastasen).

Darüber hinaus ist auch der Frage nachgegangen worden, ob sich eine Aussage zur prognostischen Bedeutung treffen lässt.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie an Patienten mit histologisch gesicherten malignen Melanomen der Haut aus der dermatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn.

In die Studie wurden sämtliche Patienten (n=138) aufgenommen, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2004 eine Ganzkörper-PET mit FDG im Rahmen des Stagings bzw. Restagings eines malignen Melanoms durchgeführt worden war.

18 Patienten sind aufgrund folgender Kriterien aus der Studie ausgeschlossen worden:

- Patientenakten sind nicht zugänglich bzw. unvollständig (n=5)
- Primärtumor ist trotz initialem Verdacht kein Melanom (n=3)
- Messergebnisse liegen nicht simultan vor bzw. das zeitliche Intervall zwischen beiden Untersuchungen liegt > 4 Wochen (n=2)
- nur ein Untersuchungsverfahren (PET oder S-100B) ist durchgeführt worden (n=8)

Bei allen Patienten wurden die üblichen Staging-Untersuchungen durchgeführt und der S-100B-Wert bestimmt. Von diesen 120 Patienten waren 81 männlich und 39 weiblich. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren die Patienten zwischen 17 und 92 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter bei 58,2 Jahren lag.

2.2 Stadieneinteilung

Für das maligne Melanom wurde vom AJCC 2001 eine neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die inzwischen auch von der UICC akzeptiert worden ist [Balch et al. 2000, Balch et al. 2001]. Diese neue Einteilung wird jetzt der Klassifikation des malignen

Melanoms zugrundegelegt und ist in den Tabellen 1 - 4 zusammengefasst und liegt der folgenden Auswertung zugrunde.

TNM-Klassifikation nach AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2002

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis	keine Angabe	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion
Tx		Stadium nicht bestimmbar
T1	< 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Level II-III b: mit Ulzeration oder Level IV oder V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tab 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom

N-Klassifikation	Anzahl befallener Lymphknoten	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2 -3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten oder in-transit Metastasen
N3	4 LK, Satelliten oder in-transit Metastasen mit LK-Beteiligung	

Tab 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom

Mikrometastasierung: klinisch okkulte LK-Metastasierung, die bei LK-Staging (z.B. via SLND) mit histologischer Untersuchung entdeckt wird. Kein Kapseldurchbruch.

Makrometastasierung: klinisch nachweisbare LK-Metastasierung mit Kapseldurchbruch, evident z.B. nach therapeutischer LK-Dissektion

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, Subcutan oder Lymphknoten	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen	Normal
	Jede Art von Fernmetastasierung	Erhöht

Tab 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen	5-JÜR (%)
0	Tis	N0	M0	100
IA	T1a	N0	M0	95
IB	T1b	N0	M0	91
	T2a	N0	M0	89
IIA	T2b	N0	M0	77
	T3a	N0	M0	79
IIB	T3b	N0	M0	63
	T4a	N0	M0	67
IIC	T4b	N0	M0	45
IIIA	T1-4a	N1a	M0	69
	T1-4a	N1b	M0	63
IIIB	T1-4b	N1a	M0	53
	T1-4b	N2a	M0	50
	T1-4a	N1b	M0	59
	T1-4a	N2b	M0	46
	T1-4a/b	N2c	M0	30-50
IIIC	T1-4b	N1b	M0	29
	T1-4b	N2b	M0	24
	Jedes T	N3	M0	27
IV	Jedes T	Jedes N	M1a	19
	Jedes T	Jedes N	M1b	7
	Jedes T	Jedes N	M1c	9

Tab 4: Klinische Stadien nach AJCC beim malignen Melanom

2.3 Substanzen und Geräte

2.3.1 Protein S-100B

S-100 ist ein 21 kDa schweres thermolabiles saures Protein und besteht als Dimer aus 2 isomeren Untereinheiten (α und β). Alle 3 möglichen Kombinationen S-100- $\alpha\alpha$, - $\beta\beta$ und - $\alpha\beta$, d.h. Homo- als auch Heterodimere können auftreten [Wollina et al., 2000]. Die drei Untereinheiten kommen in unterschiedlichen Geweben vor [Kligman et al., 1988]. Die Proteine der S-100-Familie sind Mitglieder der Gruppe der kalziumbindenden Proteine und im Zytoplasma der Zellen lokalisiert. Sie wurden erstmalig in den sechziger Jahren im zentralen Nervensystem von Vertebraten isoliert [Moore, 1965]. Heute sind mindestens 17 verschiedene S-100 Proteine bekannt. Seinen Namen verdankt es seiner biochemischen Besonderheit, selbst bei 100%iger Sättigung mit Ammoniumsulfat bei neutralem pH-Wert in Lösung zu bleiben.

Maligne Melanome exprimieren S-100 $\alpha\beta$ [Cho et al., 1990]. Während die α -Untereinheit in junktionalen und dysplastischen Nävi exprimiert wird, ist das S-100 β -Isomer (S-100B) vorwiegend in dermalen Nestern von dysplastischen Compound- und in dermalen Nävi vorzufinden. Höhere Invasionsstendenz und größere Tumordicke sind mit einem Vorhandensein beider S-100-Isomere und einem zunehmenden Gehalt von S-100B korreliert [Mani et al., 1994; Guo et al., 1995].

Der Nachweis des S-100-Proteins in den verschiedenen Zellstrukturen der Haut wurde für immunhistochemische Tests mit verschiedenen mono- und polyklonalen Antikörpern ausgenutzt, die heute als weit verbreitete und anerkannte Methoden bei der histologischen Diagnostik und Differentialdiagnose des malignen Melanoms Anwendung finden.

Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse in der Immunhistochemie laufen aktuell auch Studien zum Stellenwert der S-100B-Bestimmung im Serum.

Durch seinen Einfluss auf den intrazellulären Kalziumgehalt spielt S-100 auch eine Rolle bei verschiedenen zellulären Prozessen, wie z.B. der Zelldifferenzierung und der Proliferation und interagiert mit dem Tumorsupressorprotein p53 [Baudier et al., 1992].

2.3.2 2-Fluoro(¹⁸F)-2-Desoxy-D-Glukose (FDG)

Bereits 1924 hatte Otto Warburg erkannt, dass Tumorzellen einen erhöhten Glukoseumsatz haben. Dieses biochemische Charakteristikum macht den Einsatz metabolischer Tracer in der onkologischen Diagnostik des Tumormetabolismus möglich [Kubota, 2001; Warburg, 1924]. Das in dieser Studie verwendete Radiopharmakon ¹⁸F-Fluor-Desoxyglucose mit ca. 300 - 500 MBq wird analog zur normalen Glucose in die Zellen aufgenommen, als FDG- 6-Phosphat in der Zelle festgehalten und stellt somit die Stoffwechselaktivität der Zellen dar. Dieser Prozess wird als „Metabolic trapping“ bezeichnet [Friedmann et al., 2004].

Physikalisch ist ¹⁸F ein Positronenstrahler, der in einem Zyklotron erzeugt wird. Hierzu wird eine Ausgangssubstanz, wie z.B. das ¹⁸O mit hochenergetischen Protonen beschossen. Das stabile Isotop ¹⁸O wandelt sich unter dem Protonenbeschuss in einer Kernreaktion in das instabile Isotop ¹⁸F um (¹⁸O (p,n) ¹⁸F). Die von den Zyklotronbeschleunigern gelieferte Energie der Protonenstrahlung liegt bei 16-17 MeV. Das Radionuklid ¹⁸F besitzt eine Halbwertszeit von 110 Minuten und zerfällt unter Emission eines Positrons (β⁺) und eines Neutrinos (ν) zu ¹⁸O (β⁺-Zerfall). Dieses Positron wird von der umgebenden Materie sehr schnell abgebremst und verbindet sich mit einem Elektron. Die Masse der beiden Teilchen wird in elektromagnetische Strahlung in Form zweier Photonen umgewandelt. Diese werden unter 180° zueinander emittiert und besitzen eine Energie von je 511 keV [Wieler, 1999].

Ido et al. beschrieben 1977 erstmals eine Methode für die Synthese der ¹⁸F-Desoxyglucose [Ido et al., 1977]. Gemessen wurde 1979 primär der zerebrale Glucosestoffwechsel des Menschen mit der neu synthetisierten 2-(Fluor-18)fluoro-2-desoxy-D-Glucose (FDG). Eine gesteigerte Aufnahme beim malignen Melanom konnte erstmals nach tierexperimentellen Studien an Mäusen zu Beginn der 90er Jahre beobachtet werden [Kern et al., 1991; Wahl et al., 1991]. Der erste klinische Einsatz beim malignen Melanom gelang einer Arbeitsgruppe um Strauss im Jahre 1990 [Strauss et al., 1990] Seither ist die Frage nach dem Stellenwert des FDG beim malignen Melanom bereits Inhalt verschiedener auch noch aktueller Untersuchungen [Yamada et al., 2005]. In der Onkologie ist die ¹⁸F-markierte Fluordesoxyglucose (¹⁸F-FDG) das am häufigsten und in der klinischen Routine fast ausschließlich eingesetzte Radiopharmakon.

2.3.3 Das ^{18}F -FDG-PET-System

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt in Ergänzung zur morphologisch ausgerichteten radiologischen Diagnostik, ein in erster Linie funktionsorientiertes bildgebendes Untersuchungsverfahren dar. Als Grundlage der PET dienen in den Körper eingebrachte Substanzen, welche mit einem Positronenstrahler markiert wurden. Nach einer Verteilung dieser Substanz im Körper wird die austretende Strahlung mit externen Detektoren gemessen und durch Rekonstruktion von Schnittbildern die Tracerverteilung dargestellt.

Die am häufigsten verwendeten Positronenstrahler sind ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F . Die Markierung körpereigener Substanzen, ohne deren biochemische Eigenschaften zu verändern, ist die Voraussetzung für die Darstellung von Stoffwechselfvorgängen [Ziegler, 1999].

Das physikalische Prinzip der PET beruht auf der Verwendung von Positronen-Emitter als Radionuklide. Diese sind gekennzeichnet durch einen Protonenüberschuss und dadurch instabil. Beim Kernzerfall und Übergang in einen stabilen Zustand werden Positronen emittiert. Diese werden in der umgebenden Materie abgebremst und vereinigen sich schließlich mit ihren Antiteilchen, den Elektronen. Dabei wird die Masse beider Teilchen in 2 Photonen mit einer Energie von je 511 keV umgewandelt (Vernichtungs- oder Annihilationsstrahlung) und im Winkel von 180 Grad ausgesandt. Die Detektion dieser Photonen erfolgt mit speziellen ringförmigen PET-Scannern, die in der Lage sind, diese koinzident zu registrieren (siehe Abb. 1). Der Nachweis zweier koinzidenter Photonen und die Messung der Photonenabschwächung (Transmission), die zur Korrektur der Emissionsdaten verwendet wird, erlauben die regionale Quantifizierung der

Tracerverteilung, dem Zerfall eines protonenreichen Atomkernes unter Emission eines Positrons und eines Neutrons. Die freigesetzten Positronen werden beim Zusammentreffen mit einem Elektron vernichtet und deren Masse in 2 γ -Quanten umgewandelt. Durch die Koinzidenzdetektion der beiden unter 180° ausgestrahlten γ -Quanten werden die Projektionen der Radioaktivitätsverteilung in der betrachteten Schicht gemessen [Newiger, 1998].

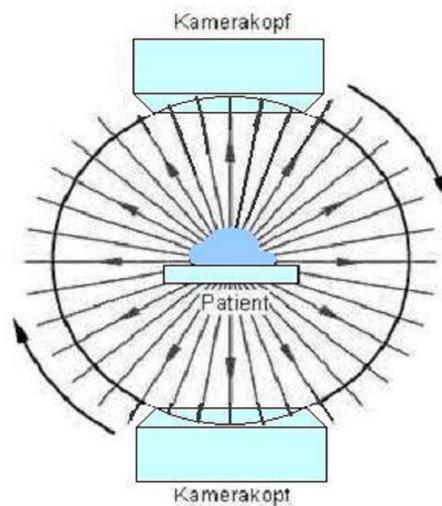


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Positronen- Emissionstomographen und seines Messprinzips

Das verwendete Radiopharmakon Fluor- 18- Desoxyglucose wird analog zur normalen Glucose über den GLUT- 1- Transporter in die Zellen aufgenommen. Mit der Zeit kommt es in der Zelle zur Akkumulation des Radiopharmakons. Der oft um mehr als das Zehnfache erhöhte Stoffwechsel in Tumorzellen verstärkt die Glucoseaufnahme in malignen Zelle und erhöht den Tumor- /Background-Quotienten und damit die Erkennbarkeit kleinerer Läsionen [Wienhard et al., 1998].

2.4 Studienaufbau

Die vorliegende Studie basiert auf den Daten einer retrospektiven Untersuchung von 120 Fällen von Melanom- Patienten und Patientinnen mit neu aufgetretenen oder bekannten Melanomen, die in dem Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2004 in der Abteilung Nuklearmedizin und Dermatologie der Universitätsklinik Bonn aufgenommen, diagnostiziert und behandelt wurden. Die Patientendaten wurden anhand von Papierakten und elektronischen Dateien erhoben, tabellarisch zusammengestellt und ausgewertet. Die ermittelten Daten für die PET und S-100B-Untersuchung wurden anschließend mit dem klinischen Verlauf korreliert und deskriptive Statistiken erstellt.

Innerhalb des genannten Patientenkollektivs wurden nur solche Ergebnisse der vorliegenden ^{18}F -FDG-PET- und der S-100B-Untersuchungen in die Studie aufgenommen, die während der durchgeführten Staging-Untersuchungen etwa zeitgleich ermittelt worden waren. Die maximale Zeitspanne zwischen beiden Untersuchungen betrug 6 Wochen. Als Goldstandard für die Verifizierung der PET-Befunde kam die histopathologische Korrelation und/oder die Referenz mit mindestens einem weiteren bildgebenden Verfahren zur Anwendung.

2.5 Patientenvorbereitung und Untersuchungsablauf

2.5.1 S-100B-Wert

Die Bestimmung von S-100B im Serum erfolgt entweder immunradiometrisch oder heute vorzugsweise durch kommerzielle Testsysteme immun-luminometrisch (LIA, RIA). Sie beruht auf der Erkennung der S-100- β -Kette durch die Verwendung von spezifischen Antikörpern.

In dieser Studie wurde für die Messung der Serumkonzentrationen von S-100B der kommerzielle immunradiometrische Assay Sangtec®100 IRMA (Byk Sangtec Diagnostika GmbH, Dietzenbach, Germany) eingesetzt.

Bei diesem Verfahren bildeten die β -Dimere des Proteins, nachdem sie an monoklonale Antikörper gebunden hatten, durch Zusatz von ^{125}J -markierten monoklonalen anti-S-100B-Antikörpern einen Komplex aus dem bereits gebundenen S-100B und den Tracer-Antikörpern. In einem sich anschließenden Waschvorgang wurden die überschüssigen, freien, markierten Antikörper entfernt. Der Radioaktivitätsanteil der Probe wurde nun mit einem Gamma-Szintillationszähler für ^{125}J gemessen und die S-100B-Konzentration mittels definierter Standardkonzentrationen berechnet.

Der für die vorliegende Untersuchung im dermatologischen Labor der Unikliniken Bonn verwendete Cut-off-Level betrug entsprechend der Empfehlung des Herstellers $> 0,2 \mu\text{g/l}$.

2.5.2 PET-Untersuchung

Während der S-100B-Wert bei der Routine-Blutbilduntersuchung im Rahmen der ambulanten oder stationären Staging-Untersuchungen relativ schnell bestimmt war, erforderte die Durchführung der Ganzkörper-FDG-PET immer eine sorgfältige Vorbereitung des Patienten.

Da der Uptake von FDG durch die Höhe des Blutzuckerspiegels entscheidend beeinflusst wird, ist vor Untersuchungsbeginn eine mindestens 6stündige Nahrungskarenz sowie eine Blutzuckerkonzentration von < 130 mg/dl einzuhalten. Dieser wurde bei allen Patienten vor Tracer-Applikation kontrolliert. Somit sind optimale Patienteninstruktionen wie Essenskarenz vor den Untersuchungen sowie richtige Positionierung der Patienten für eine artefaktfreie PET-Untersuchung essentiell [Engel et al., 1996]. Nach intravenöser Applikation von 370 MBq/75 kg Fluor-18-FDG und einer Wartezeit von ca. 60 Minuten (Anreicherungszeit des FDG) in körperlicher Ruhe, erfolgen die Aufnahmen über einen Zeitraum von 60 bis 70 Minuten mit dem Positronemissionstomografen in Ganzkörpertechnik.

In dieser Studie wurden alle PET-Untersuchungen mit einem ECAT EXACT 921/47 Scanner von Siemens/CTI (Knoxville, TN, USA) mit einem axialen Gesichtsfeld von 16,2 cm durchgeführt, der in der Lage ist, 47 simultane transaxiale Schichten mit einer Dicke von 3,2 mm zu erzeugen.

2.6 Methoden bei der Datenauswertung

2.6.1 Klinische Auswertung

Die Auswertung der PET-Aufnahmen wurde immer durch zwei ärztliche Mitarbeiter der nuklearmedizinischen Klinik vorgenommen. Häufige Fehlerquellen bei der Verifizierung ergaben sich dadurch, dass sich fokale Mehranreicherungen neben malignitätsverdächtigen Arealen auch in Bereichen mit physiologisch hohem Glucose-Metabolismus zeigen, wie z.B. im Herzmuskel, in floriden Entzündungsherden oder im Urogenitaktakt, als den Ort der physiologischen FDG-Ausscheidung.

2.6.2 Statistische Auswertung

Um eine Aussage über die Validität beider Diagnostika im untersuchten Kollektiv machen zu können, wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bestimmt. Die ROC-Analyse dient der Beurteilung des cut-off-Wertes für das S-100B-Protein.

2.6.2.1 Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Testergebnisses bei Vorliegen einer bestimmten Krankheit an und lässt sich mit Hilfe folgender Formel berechnen: die Anzahl der richtig positiven (RP) Befunde wird mit 100 multipliziert und dann durch die Summe der richtig positiven und falsch negativen (FN) Befunde dividiert.

$$\text{Sensitivität} = \text{RP} / \text{RP} + \text{FN} \times 100$$

Die Spezifität als Wahrscheinlichkeit eines normalen Testergebnisses beim Fehlen einer bestimmten Krankheit bzw. beim Gesunden, wird entsprechend durch nachstehende Formel berechnet: Anzahl an richtig negativen (RN) Befunden multipliziert mit 100 und dividiert durch die Summe der richtig negativen und falsch positiven (FP) Befunde [Schicha, 1993]

$$\text{Spezifität} = \text{RN} / \text{RN} + \text{FP} \times 100$$

Ein Befund ist richtig positiv, wenn bei gesichertem Nachweis ein Malignom vorliegt. Hingegen ist ein Ergebnis falsch positiv, wenn kein malignes Geschehen vorhanden ist, jedoch ein durch andere Nachweismethoden nicht bestätigter positiver Befund gefunden wurde. Handelt es sich um ein richtig negatives Ergebnis, so liegt bei gesichertem Nachweis keine maligne Entartung vor. Im Gegensatz dazu zeigt ein falsch negativer Befund kein positives Ergebnis, obwohl ein Malignom vorliegt.

2.6.2.2 Positiv und negativ prädiktiver Wert

Der positiv prädiktive Wert (PPW) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Krankheit bei pathologischem Testergebnis vorliegt, während der negativ prädiktive Wert (NPW) die Wahrscheinlichkeit für den Ausschluß einer bestimmten Krankheit bei normalem Testergebnis anzeigt [Schicha, 1993].

Sie lassen sich durch folgende Formeln berechnen:

Positiver prädiktiver Wert = $RP/(RP + FP)$

Negativer prädiktiver Wert = $RN/(RN + FN)$

Der im Englischen verwendete Begriff „Accuracy“ stellt ein Synonym für die Treffsicherheit eines diagnostischen Testes dar. Mit diesem Parameter soll beschrieben werden, wie viele „richtige“ Ergebnisse ein Test unter Kranken und Gesunden liefert, wie „treffsicher“ er also ist (= $(RP + RN)/\text{gesamt}$). Alle eben genannten Maße ermöglichen eine deskriptive Evaluierung von diagnostischen Tests, wie sie in den folgenden Auswertungen Anwendung fanden.

2.6.2.3 ROC-Analyse

Die ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics, nach Hanley and McNeil 1982) ist ein statistisches Verfahren, mit dem die Fähigkeit eines Tests, zwischen zwei Krankheitszuständen zu unterscheiden, untersucht werden kann.

Für jeden spezifischen Cut-off-Punkt lässt sich eine Vierfeldertafel erzeugen, die den Krankheitszustand des Patienten und das Testergebnis gegenüberstellt. Die hieraus resultierenden Werte für Spezifität und Sensitivität werden als Wertepaare des entsprechenden diagnostischen Tests für alle möglichen Cut-off-Punkte innerhalb des Messbereiches aufgetragen. Die ROC-Kurve, die sich aus den gegeneinander aufgetragenen Werten für Sensitivität/100-Spezifität ergibt, ermöglicht eine anschauliche Darstellung der Trennschärfe des untersuchten Testverfahrens. Hierbei gilt: je näher die ROC-Kurve an dem Punkt (0/100) liegt, desto besser ist die Trennschärfe des Tests; im Idealfall einer 100% Trennschärfe liegt die ROC-Kurve auf der oberen Begrenzungsseite des umschließenden Quadrates.

Um den untersuchten S-100B-Wert im Hinblick auf seine diagnostische Präzision als Tumormarker bei der Detektion von Metastasen bei Patienten mit malignen Melanom zu charakterisieren, wurde seine Sensitivität und Spezifität aus 2 x 2 Tabellen für jeden möglichen Schwellenwert berechnet und dann als ROC-Kurve dargestellt.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Computerprogramm SPSS, Version 6.1.3 (SPSS inc., Chicago, III., USA) durchgeführt. Die ROC-Analysen wurden mit dem Programm Medcalc, Version 6.14.0, angefertigt. Anhand der berechneten ROC-Kurven liessen sich die optimalen Cut-off-Werte ermitteln, indem aus der Kurve das Wertepaar mit den „optimalen“ Werten für Sensitivität/100 - Spezifität bestimmt wurde. Dieses Wertepaar entspricht dem Cut-off-Wert mit der geringsten Anzahl an falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen.

2.6.3 Prognostische Auswertung

Um eine prognostische Aussage innerhalb des Patientenkollektivs dieser Untersuchung treffen zu können, soll zum einen das Auftreten von Metastasen während der Nachsorge und zum anderen das rezidivfreie Überleben im ersten Folgejahr nach dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt näher betrachtet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Datenanalyse

3.1.1 Charakterisierung des Primärtumors

Der Primärtumor des MM befand sich bei 30 Patienten (25 %) an den unteren Extremitäten, bei 25 (20,8 %) an Kopf und Hals, bei 22 (18,3 %) an den oberen Extremitäten, bei 20 (16,7%) am Rücken, bei 9 (7,5 %) am Thorax und bei 7 (5,8 %) am Abdomen. Bei den restlichen 7 Patienten (5,8 %) ließ sich der Primärtumor nicht lokalisieren. Die geschlechtsspezifische Verteilung ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

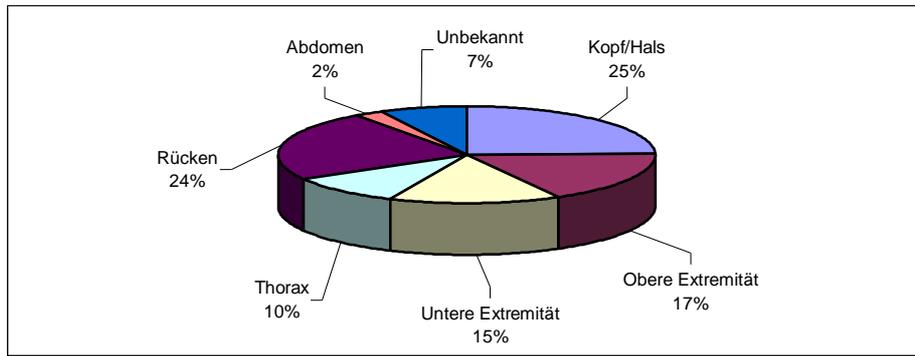


Abb. 2: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors bei den männlichen Patienten (n=81)

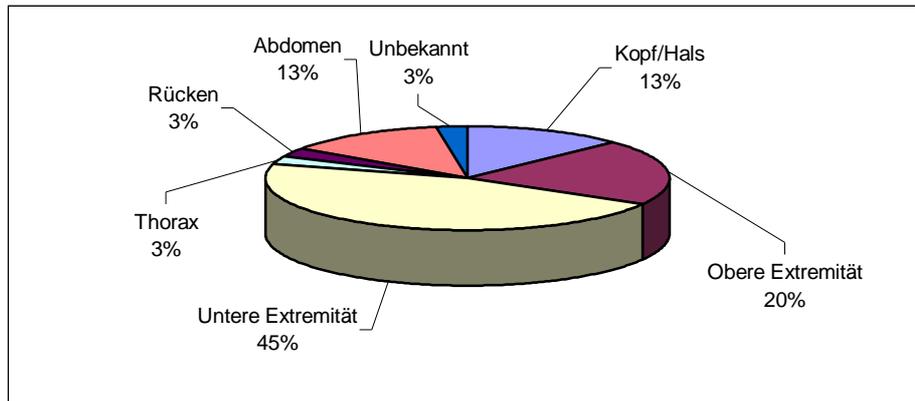


Abb. 3: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors bei den weiblichen Patienten (n=39)

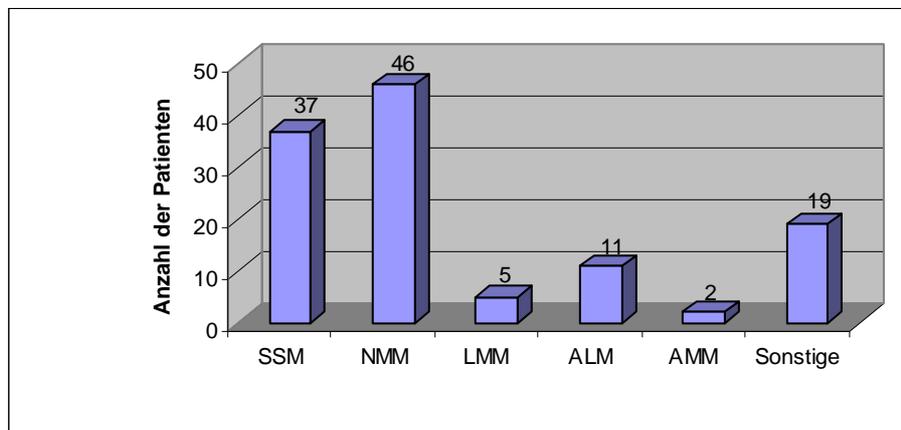


Abb. 4: Verteilung der Primärmelanome nach Tumortyp

Die in Abbildung 4 dargestellte Verteilung entspricht in etwa auch der statistischen Häufigkeit der jeweiligen histologischen Subtypen (SSM ca. 60%, NMM ca. 20%, LMM ca. 10% und ALM bei ca. 5%). In der Gruppe der sonstigen histologischen Melanomtypen fand sich ein naevoides und jeweils zwei klarzellige und spitzoide Melanome. Bei den restlichen vierzehn handelte es sich um sogenannte okkulte maligne Melanome.

Eine Angabe über die Eindringtiefe der Primärläsion nach Breslow fand sich bei insgesamt 105 Patienten und über den Clark-Level bei insgesamt 117 der 120 Patienten (siehe Abbildungen 5 und 6). Das bei Erstdiagnose vorliegende Stadium nach AJCC ist wie in Abb. 7 dargestellt verteilt.

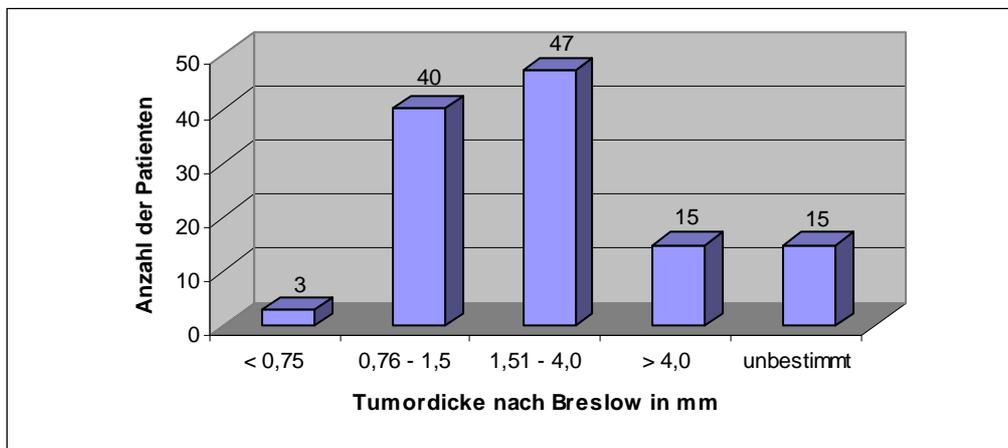


Abb. 5: Verteilung der Primärmelanome nach Breslow in mm (maximale vertikale Tumordicke)

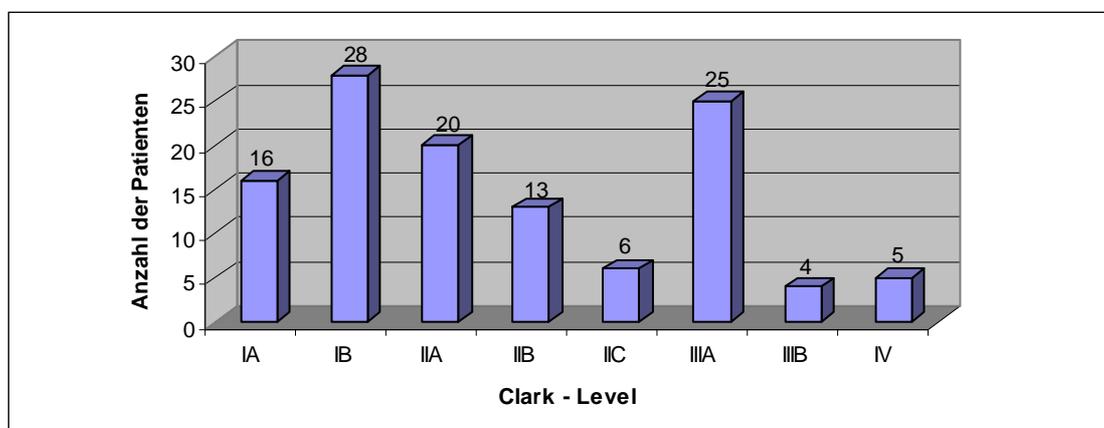


Abb. 6: Verteilung der Primärmelanome nach Clark

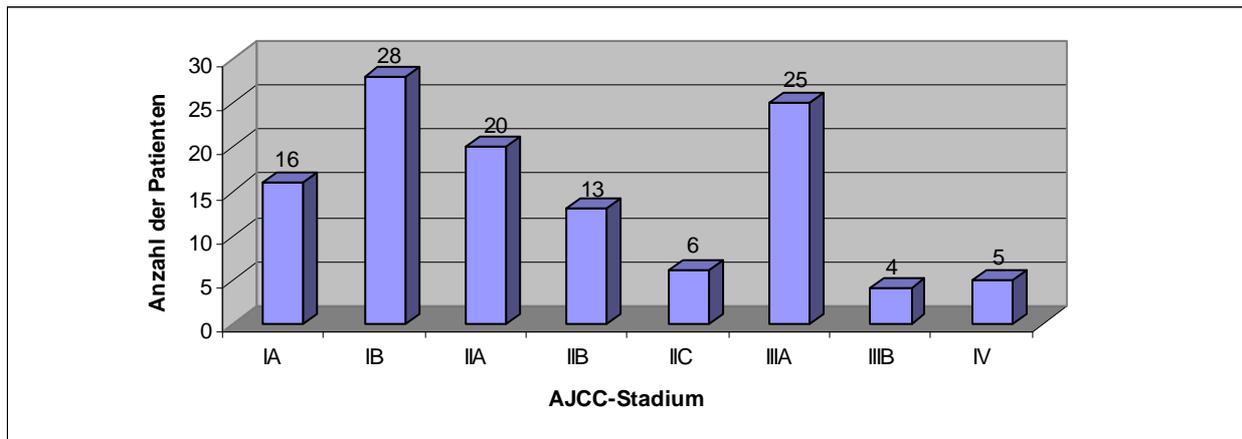


Abb. 7: Verteilung der Primärmelanome nach AJCC

3.2 Ergebnisse für die Wertigkeit beider Methoden innerhalb des Gesamtkollektiv

Für das Gesamtkollektiv von 120 Patienten liegen insgesamt 226 simultane Untersuchungen für den jeweils serologischen und nuklearmedizinischen Messwert vor.

Innerhalb dieser 226 Untersuchungen wurden insgesamt 74 maligne Läsionen bei 52 Patienten histologisch evaluiert. Die Verteilung der Untersuchungsergebnisse für beide Methoden innerhalb des Gesamtkollektivs lassen sich folgendermaßen beschreiben:

3.2.1 Validität der PET-Untersuchung

Bei den insgesamt 226 Untersuchungen wurden in 76 Fällen tumorsuspekte Läsionen durch die PET nachgewiesen. 70 der 76 in der PET als abklärungsbedürftig nachgewiesenen Läsionen konnten in der Histologie als maligne bestätigt werden (RP, richtig positiv) während sich 6 Läsionen als benigne erwiesen (FP, falsch positiv). Bei 4 der insgesamt 150 in der PET als tumorfrei detektierten Befunde, ließ sich histologisch Malignität nachweisen (FN, falsch negativ), wohingegen sich bei 146 kein Hinweis auf Tumorzellen fand (RN, richtig negativ) (siehe Tab. 5).

PET-Ergebnisse im Gesamtkollektiv (n=226):

	PET oB	PET pathologisch	Gesamt
Histo oB	146	6	152
Histo pathologisch	4	70	74
Gesamt	145	81	226

Tab 5: Vierfeldertafel der PET-Untersuchungen und der histologischen Befunde im Gesamtkollektiv

Für die vorliegenden PET-Untersuchungen im Gesamtkollektiv ergibt sich somit eine Sensitivität von 94,6 %, bei einer Spezifität von 92,8 %. Der positive prädiktive Wert betrug 86,4%, während der negative prädiktive Wert bei 97,2 % lag. Die Treffsicherheit lag bei 95,6 %.

3.2.2 Validität der S-100B-Untersuchung

Bei den komplementären Ergebnissen für die S-100B-Untersuchung innerhalb der 226 Messungen im Gesamtkollektiv fiel der S-100B-Wert in 44 Fällen pathologisch aus. 32 der 44 Untersuchungen mit Serumanstieg des Tumormarkers konnten histologisch durch das Vorliegen von Malignität verifiziert werden (RP, richtig positiv) während 12 auffällige Werte für S-100B kein histologisches Korrelat boten (FP, falsch positiv). Bei 42 der insgesamt 182 Messwerte unterhalb des Cut-off-Levels, ließ sich dennoch histologisch Malignität nachweisen (FN, falsch negativ), wohingegen sich bei 140 auch bei der histologischen Begutachtung kein Hinweis auf Tumorzellen fand (RN, richtig negativ) (siehe Tab. 6).

Ergebnisse der S-100B-Messungen im Gesamtkollektiv (n=226)

	S-100B oB	S-100B pathologisch	Gesamt
Histo oB	140	12	152
Histo pathologisch	42	32	74
Gesamt	182	44	226

Tab 6: Vierfeldertafel der S-100B-Messungen und der histologischen Befunde im Gesamtkollektiv

Bei der Auswertung der S-100B-Ergebnisse wurde somit im Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 41,9 % und eine Spezifität von 91,5 % erreicht. Für den positiven prädiktiven Wert ergibt sich wiederum 70,5%, für den negativen prädiktiven Wert 76,4 %. Die Treffsicherheit beträgt 76,1 %.

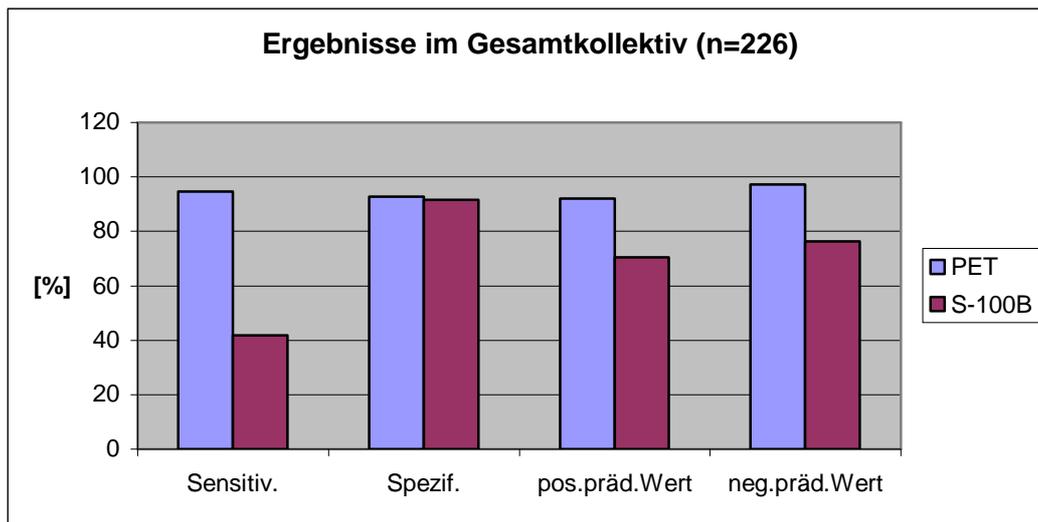


Abb. 8: Vergleichende Auswertung beider Methoden im Gesamtkollektiv

Die Tabellen 5 und 6 sowie Abb. 8 machen deutlich, dass mit der PET-Untersuchung bei der Detektion von Malignität im Gesamtkollektiv eine nahezu doppelt so hohe Sensitivität aufweist als der Serumparameter S-100B. Auch der positive und negative prädiktive Wert bei der PET ist den analogen Werten der serologischen Untersuchung deutlich überlegen (Abb. 8).

3.3 Validitätsanalyse beider Diagnostika innerhalb verschiedener Subkollektive

3.3.1 Gegenüberstellung der Wertigkeit bei der Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen

Zur differenzierten Auswertung wird nachfolgend die jeweilige Sensitivität für die unterschiedlichen Metastasierungsformen „Lymphknoten- und Fernmetastasen“ innerhalb des Subkollektivs „Tumorereignis“ (n=74) berechnet.

Bei den vorliegenden Metastasenereignissen (n=74) handelt es sich in 53 Fällen (71,6 %) nur um reine Lymphknotenmetastasen, während in 21 Fällen (28,4 %) bereits das Stadium der Fernmetastasierung erreicht ist.

Die nachfolgend aufgeführten Tabellen 7 und 8 zeigen die Verteilung der detektierten Läsionen innerhalb verschiedener Metastastierungsarten:

	PET oB	PET pathologisch	Gesamt
Histologie oB	141	11	152
Lymphknotenmetast.	3	50	53
Fernmetastasen	1	20	21
Gesamt	145	81	226

Tab. 7: Differenzierung der PET-Ergebnisse im Gesamtkollektiv (n=226) in Subgruppen

	S-100B oB	S-100B pathologisch	Gesamt
Histologie oB	139	13	152
Lymphknotenmetast.	37	16	53
Fernmetastasen	6	15	21
Gesamt	182	44	226

Tab. 8: Differenzierung der S-100B-Ergebnisse im Gesamtkollektiv (n=226) in Subgruppen

Diese Zahlen lassen sich auch anhand folgender Abbildungen 9 und 10 noch mal verdeutlichen:

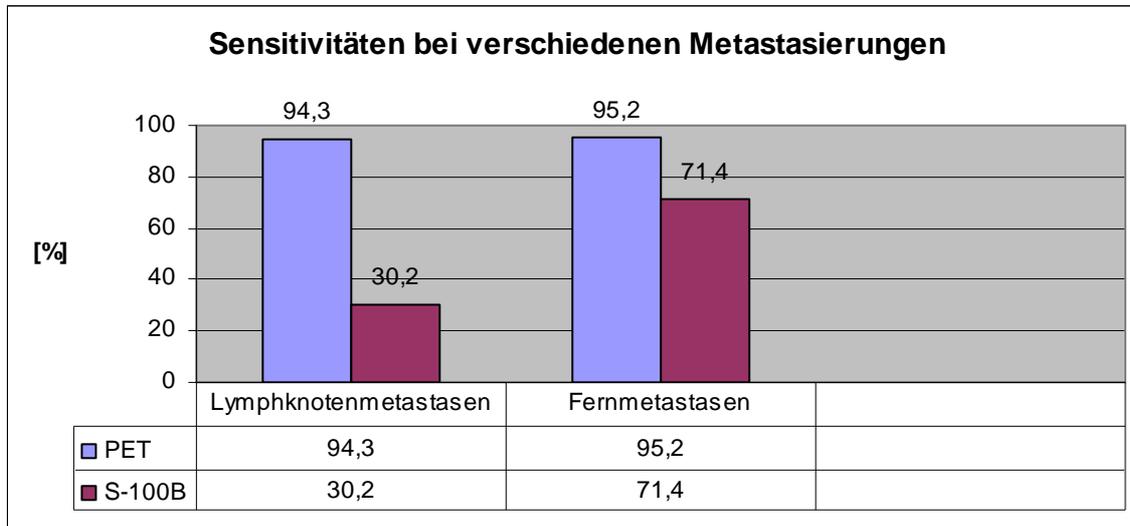


Abb. 9: Verteilung der Sensitivität bei verschiedenen Metastasenformen

Würde man diese Ergebnisse nun nach dem Gesichtspunkt der aktuellen klinischen Stadien nach AJCC auswerten, ergibt sich wiederum folgende Verteilung:

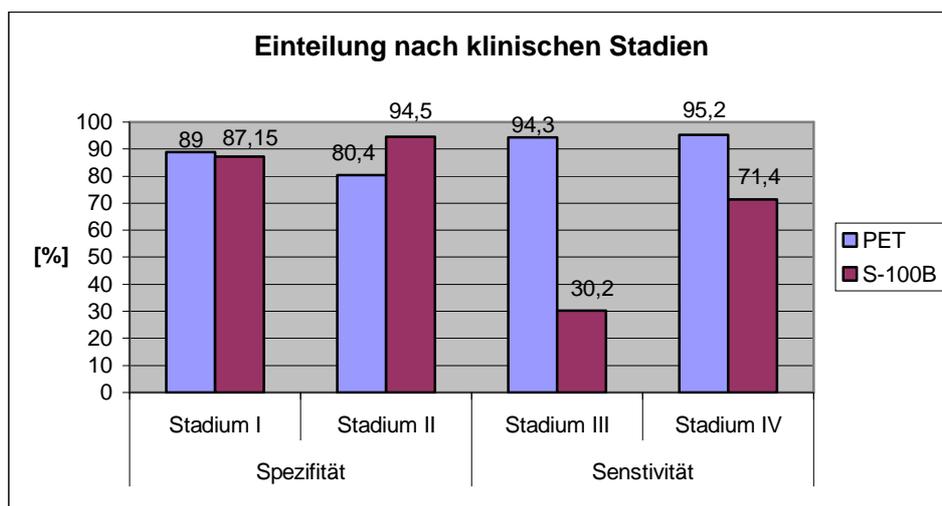


Abb. 10: Verteilung der Sensitivität und Spezifität innerhalb der verschiedenen klinischen Stadien

3.3.2 Gegenüberstellung der Wertigkeit im Primärstaging (PS) versus Follow-up (FU)

Bei 74 Patienten aus dem Gesamtkollektiv war es möglich die Krankengeschichte bis zur Erstdiagnose zurückzuverfolgen und somit die Ergebnisse sowohl aus dem Primärstaging als auch aus der Nachsorge zu evaluieren. Die restlichen 46 Patienten waren lediglich im Rahmen der Nachsorge untersucht worden. Teilt man die ermittelten Befunde ($n=226$) unter dem Aspekt des Untersuchungszeitpunktes ein, wird deutlich, dass diese sich zu 67,3% ($n=152$) aus aufeinanderfolgenden Primär- und Follow-up-Untersuchungen und zu 32,7% aus reinen Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge ($n=74$) zusammensetzen.

Als Einzeluntersuchungen betrachtet, das heißt ohne Patientenzuordnung, handelt es sich bei dieser Auswertung um insgesamt 74 Primär- und 152 Folgeuntersuchungen (Abb. 11).

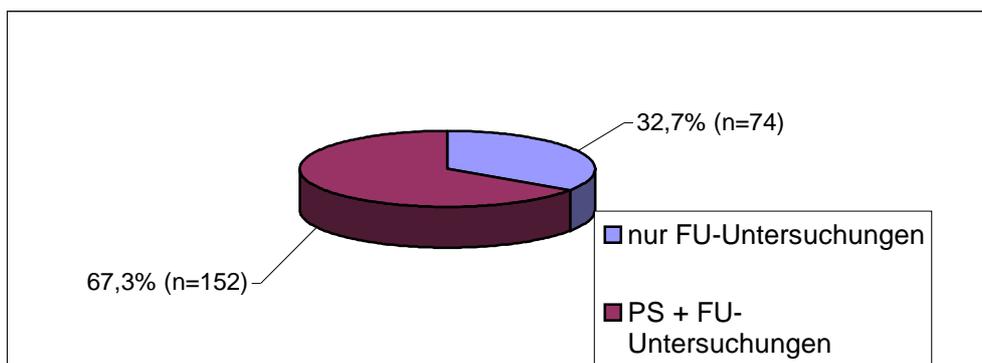


Abb. 11: Verteilung des Untersuchungszeitpunktes innerhalb des Gesamtkollektivs ($n=226$)

Die Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden zu jeweils diesen zwei verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung sind in den Tabellen 9 - 12 abgebildet:

PET-Ergebnisse im Primärstaging:

	PET oB	PET pathologisch	Gesamt
Histo oB	50	2	52
Histo pathologisch	3	19	22
Gesamt	53	21	74

Tab 9: Vierfeldertafel der PET-Untersuchungen und der histologischen Befunde im Primärstaging

Ergebnisse der S-100B-Messungen im Primärstaging:

	S-100B oB	S-100B pathologisch	Gesamt
Histo oB	47	5	52
Histo pathologisch	16	6	22
Gesamt	63	11	74

Tab 10: Vierfeldertafel der S-100B-Messungen und der histologischen Befunde im Primärstaging

Aus diesen Ergebnissen lassen sich die in Abbildung 12 dargestellten Werte für die Sensitivitäten und Spezifitäten errechnen:

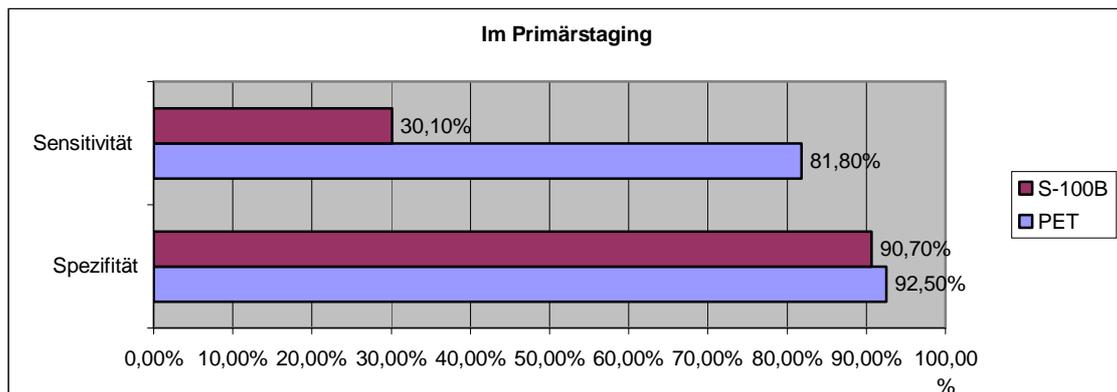


Abb. 12: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der PET-Untersuchungen und der S-100B-Werte im Primärstaging

Die Ergebnisse im Primärstaging zeigen bereits deutliche Abweichungen zwischen beiden Untersuchungs-Verfahren:

Während die PET-Untersuchung mit 81,8% eine gute Sensitivität bei den Primäruntersuchungen aufweist, beträgt der entsprechende Wert bei der S-100B-Untersuchung (30,1%) etwa nur ein Viertel dieses Wertes.

Die Spezifitäten betragen 92,5% für die PET und 90,7% für S-100B. Damit zeigt sich, dass die PET bei der Detektion von Malignität im Primärstaging dem S-100B-Wert weitaus überlegen ist.

PET-Ergebnisse im Follow-up:

	PET oB	PET pathologisch	Gesamt
Histo oB	96	4	100
Histo pathologisch	1	51	52
Gesamt	97	55	152

Tab 11: Vierfeldertafel der PET-Untersuchungen und der histologischen Befunde im Follow-up

Ergebnisse der S-100B-Messungen im Follow-up:

	S-100B oB	S-100B pathologisch	Gesamt
Histo oB	94	6	100
Histo pathologisch	26	26	52
Gesamt	120	32	152

Tab 12: Vierfeldertafel der S-100B-Messungen und der histologischen Befunde im Follow-up

Die aus den ermittelten Werten errechneten Sensitivitäten und Spezifitäten im Follow-up lassen sich in der Abbildung 12 veranschaulichen:

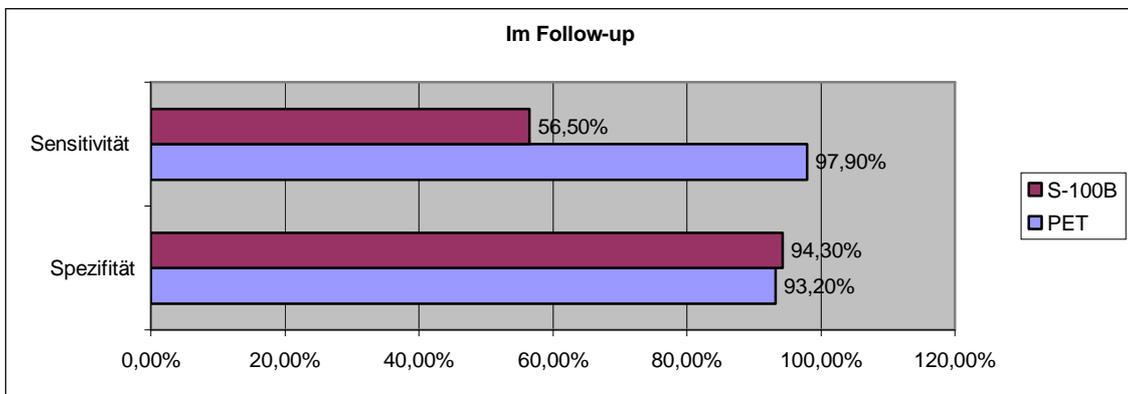


Abb. 12: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der PET-Untersuchungen und der S-100B-Werte im Follow-up

Auch bei den Folge-Untersuchungen bleibt ein klares 2:1-Gefälle in der Sensitivität beider Verfahren erhalten.

Auf der anderen Seite wird aber auch ein beachtlicher Anstieg der Sensitivitäten im Vergleich zu den Ergebnissen der Primär-Untersuchungen deutlich, was bei dem S-100B-Ergebnis sogar mehr fast das Doppelte erreicht. Diese Verteilung wird in Abbildung 13 deutlich.

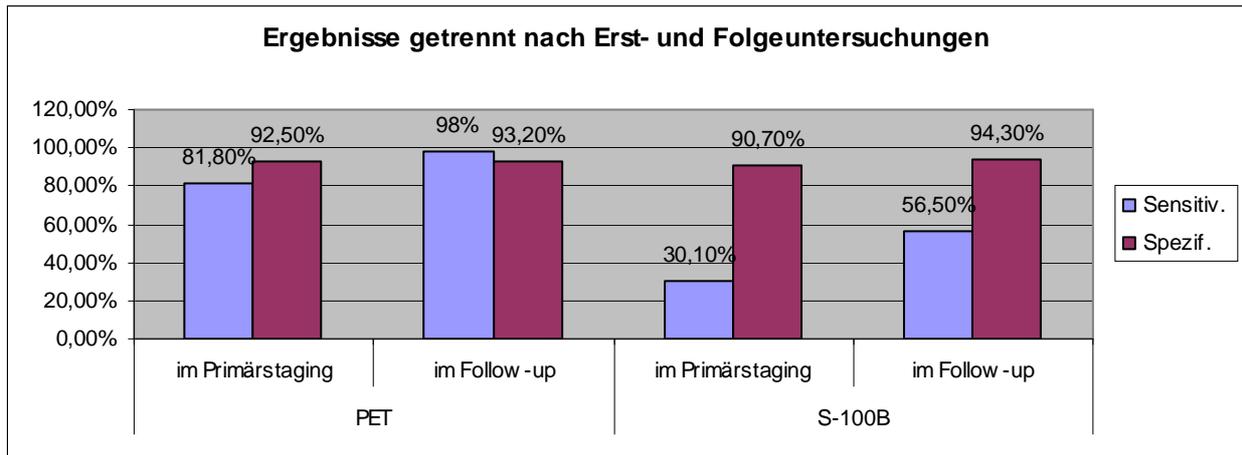


Abb. 13: Vergleichende Darstellung der Sensitivität und Spezifität der PET-Untersuchungen und der S-100B-Werte im Follow-up

Diese Auswertung zeigt ausserdem, dass sich für beide Parameter eine signifikante Erhöhung der Sensitivitäten im zeitlichen Erkrankungsverlauf einstellt.

Die Spezifität zeigt wiederum keinen so großen Sprung und liegt für S-100B bei 90,7 % bzw. 94,3% und für die PET bei 92,5% bzw. 93,2%.

3.4 Prognostische Auswertung der Untersuchungsdaten

Für diese Auswertung hinsichtlich der Prognostik, werden zunächst folgende Daten innerhalb des Gesamtkollektivs ermittelt:

- bei 53 der insgesamt 120 Patienten (44,2%) liegen Follow-up-Untersuchungen in einem zeitlichen Umfang von mindestens 12 Monaten vor, wobei die mittlere Nachbeobachtungszeit etwa 30,7 Monate beträgt (Bereich 12 – 65 Monate);

- bei 12 dieser 53 (22,6%) in das Nachsorge-Programm integrierten Melanompatienten ist ein Auftreten von Rezidiven, d.h. von mindestens einer Metastase zu beobachten;
- bei 7 der 12 Rezidiv-Patienten (58,3%) war bereits beim Primärstaging eine Metastasierung vorausgegangen, wobei es sich bis auf einen Fall mit zusätzlicher Fernmetastasierung, nur um regionären Lymphknotenbefall handelte;
- insgesamt wurden innerhalb dieser Patientengruppe 26 Läsionen im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen detektiert, wobei in 11 Fällen nur Lymphknoten-, in 7 Fällen nur Fernmetastasen und in 8 Fällen beide Formen vorlagen;

Innerhalb des Rezidiv-Kollektivs liegen folgende zeitliche Manifestationen der verschiedenen Läsionen ab dem Beginn der Verlaufsbeobachtungen vor:

	< 12 Monate	12–24 Monate	25-48 Monate	> 48 Monate	Gesamt
Lymphknotenmetastasen	5	5	1	0	11
Fernmetastasen	4	6	4	1	15
Gesamt	9	11	5	1	26

Tab. 13: Verteilung und Manifestationszeitpunkt der Rezidive (n=26) während der Nachsorge

Die Tab. 13 lässt erkennen, dass das Auftreten der meisten Rezidive vorzugsweise innerhalb der ersten 24 Folgemonaten nach Primäruntersuchung zu finden ist (76,9%). In diesem Zeitraum fallen bereits 10 der insgesamt 11 Lymphknotenmetastasen (90,9%), sowie zwei Drittel der Fernmetastasen (66,7%) auf.

Nachfolgend sind in der Tabelle 14 die Ergebnisse der PET- und S-100B-Untersuchungen bei der Detektion der Melanomrezidive während der Nachsorge aufgeführt.

	PET	S-100B	Gesamt
Lymphknotenmetastasen	11	3	11
Fernmetastasen	15	11	15
Gesamt	26	14	26

Tab. 14: Ergebnisse bei Detektion der Rezidive (n=26) während der Nachsorge

Aus diesen Werten lassen sich wiederum die in Abbildung 14 dargestellten Sensitivitäten berechnen:

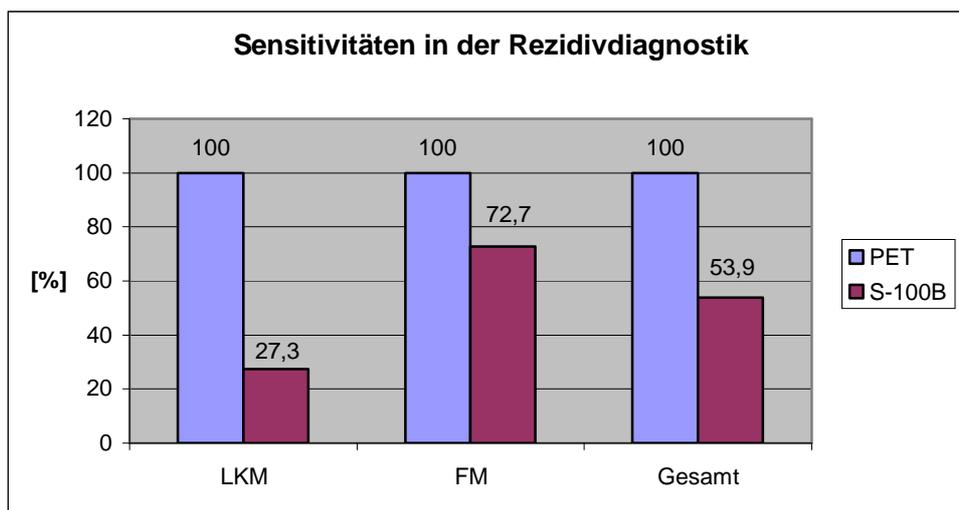


Abb. 14: Verteilung der Sensitivitäten bei der Detektion von Rezidiven (n=26) während der Nachsorge

Es zeigt sich auch in diesem Kollektiv eine deutliche Diskrepanz in den Ergebnissen beider Methoden, wobei die Gesamt-Sensitivität der S-100B-Untersuchung erneut nur knapp über der Hälfte des korrespondierenden PET-Wertes liegt (Abb. 14).

Im Gegensatz dazu bewiesen die Ergebnisse der PET-Untersuchung mit einer durchgehenden Sensitivität von 100% eine signifikante Aussagekraft im Hinblick auf die prognostische Bedeutung im Follow-up.

Im Hinblick auf das prognostische Gesamtüberleben ist außerdem festzuhalten, dass bei 41 der 53 Patienten (77,4%) eine Rezidivfreiheit während der gesamten Nachbeobachtungszeit (Bereich 3 bis 65 Monate) vorlag. Auf die graphische Darstellung der Werte für die Spezifität beider Untersuchungsverfahren in der Rezidivdiagnostik ist verzichtet worden, da dieser für beide Methoden 100% betrug. Dies dürfte jedoch vor allem auf die relativ kleine Anzahl der für diese Fragestellung relevanten Fälle innerhalb des Kollektivs zurückzuführen sein, weshalb auch die Ergebnisse dieser weiteren Subkollektiv-Auswertung eher als ein Versuch der prognostischen Beurteilung anzusehen sind.

Von den 12 mit Rezidivereignis sind 2 Männer während des Untersuchungszeitraums dieser Studie an den Folgen der Metastasierung verstorben.

Die mittlere Rezidivfreiheit im Gesamtkollektiv mit mindestens einjähriger Nachsorge beträgt im Beobachtungszeitraum 25,6 Monate (Bereich 3 – 65 Monate).

3.5 ROC-Analyse für den S-100B-Grenzwert

Sensitivität und Spezifität sind abhängig von der gesetzten Referenzgrenze (auch Diskriminanzschwelle oder operating point bzw. cut-off point genannt). Eine Darstellung von Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Referenzwerten wird durch die Receiver Operating Characteristic (ROC) ermöglicht. Die korrespondierenden Werte für Sensitivität und Spezifität, die jeweils berechnet und gegeneinander aufgetragen werden, bilden somit die ROC-Kurve.

Wie eingangs bereits beschrieben, soll diese Auswertung dazu dienen, anhand von ROC-Analysen eine für den vorliegenden Datensatz jeweils sinnvolle cut-off-Grenze für das S-100B zu bestimmen. Die Grenzwerte wurden innerhalb der bisherigen Einteilung in Gesamtgruppe, Primäruntersuchungen und Folgeuntersuchungen getrennt berechnet. In jedem dieser drei Kollektive ist dabei der Grenzwert so gewählt, dass die Sensitivität etwa 80 % ergibt.

Die Kreuztabellen (Tab. 15 bis 17) für verschiedene Grenzwerte von S-100B und die dazugehörigen ROC-Kurven (Abb. 15 bis 17) sind nachfolgend dargestellt:

a) Gesamtgruppe (N=226)

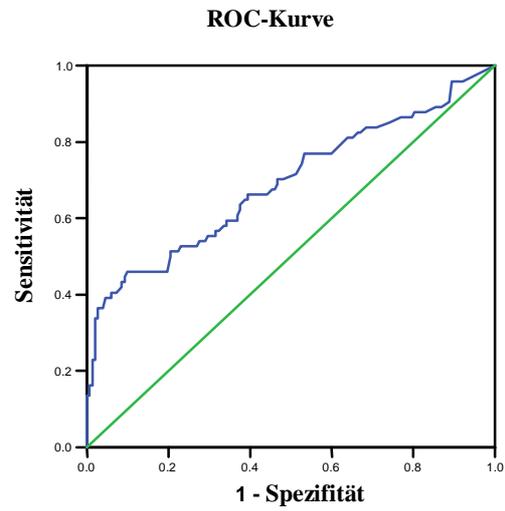


Abb. 15: S-100B-Grenzwert = 0,028

		S-100B (GW=0.028)		Gesamt
		o.B.	pathol.	
Histologie	o.B.	55	97	152
	pathol.	14	60	74
Gesamt		69	157	226

Tab. 15: Histologie * S-100B (GW=0.028) Kreuztabelle

b) nur Primäruntersuchungen (N=74)

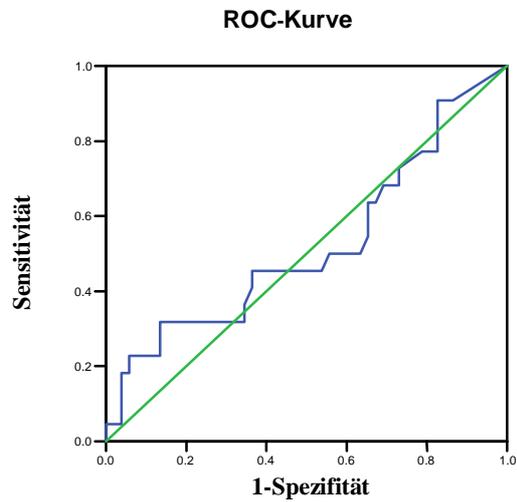


Abb. 16: S-100B-Grenzwert = 0,01

	S-100B (GW=0.010, PU)		Gesamt
	0	1	
Histologie o.B. pathol.	9	43	52
	5	17	22
Gesamt	14	60	74

Tab. 16: Histologie * S-100B (GW=0.010) Kreuztabelle

c) nur Folgeuntersuchungen (N=152)

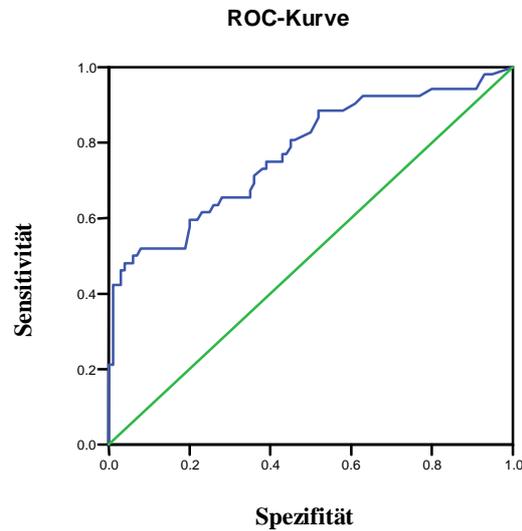


Abb. 17: S-100B-Grenzwert = 0,04

		S-100B (GW=0.042, FU)		Gesamt
		0	1	
Histologie	o.B.	55	45	100
	pathol.	10	42	52
Gesamt		65	87	152

Tab. 17: Histologie * S-100B (GW=0.042) Kreuztabelle

In allen drei Darstellungen wird deutlich, dass die in dieser Arbeit angewandte und derzeit gültige cut-off Grenze des S-100B-Wertes um ein vielfaches niedriger angesetzt werden muss, um eine Sensitivität von 80 % innerhalb des Gesamtkollektivs sowie der genannten Subkollektive zu erreichen. Auch diese Analyse untermauert somit die unzureichende Sensitivität der S-100B-Bestimmung innerhalb jedes der dargestellten Kollektive.

4 Diskussion

Aufgrund des kontinuierlichen weltweiten Anstiegs der Inzidenz nimmt das maligne Melanom eine wichtige Rolle in der Dermatookologie ein [Jemal et al., 2004]. Mit steigenden Fallzahlen konnte jedoch auch gleichzeitig eine Verbesserung der Frühdiagnose dieser Erkrankung erreicht werden. Die mediane vertikale Eindringtiefe der malignen Melanome (Tumordicke nach Breslow) sank bei Erstdiagnose von $> 1,5$ mm auf 0,8 mm ab [Garbe et al., 2001]. Obwohl sich die Prognose somit auch deutlich verbessert und damit gleichzeitig der Anteil der Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko erheblich zugenommen hat, erschwert weiterhin das unvorhersagbare und aggressive Metastasierungsmuster dieses Malignoms in der Klinik erheblich die frühzeitige Diagnostik und die adäquate Therapieeinleitung bei den betroffenen Patienten.

Da immer noch etwa 20% der Melanompatienten trotz aller Früherkennungsprogramme an der Progression ihrer Krankheit sterben, besteht nach wie vor ein großes Interesse an Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren insbesondere zum Ausschluss von Metastasen bei klinisch asymptomatischen Patienten [Huang C et al., 1998; Parkin et al., 1999].

Ein „Gold-Standard“ für die Vorgehensweise in der Ausbreitungsdiagnostik dieses Tumors liegt jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor und auch die in der Praxis angewandten Methoden werden innerhalb der verschiedenen Fachdisziplinen immer noch kontrovers diskutiert.

Gegenwärtig stützt sich die Diagnose einer Metastasierung des malignen Melanoms insbesondere auf klinische und radiologische Untersuchungen.

Durch herkömmliche bildgebende Verfahren können jedoch Frühformen von Tumoren oftmals nicht erkannt werden [Klapdor 1995]. Auch die Erkennung von Metastasen durch konventionelle Bildgebung wird in der Literatur von einigen Autoren kritisch bewertet [Weiss et al., 1995]. Diese haben zudem häufig ein jeweils verfahrenabhängiges Auflösungsvermögen, das meist nur die Diagnose von Metastasen ab einer definierten Größe zulässt [Wagner et al., 2001].

Auch die Bestimmung spezifischer serologischer Tumormarker stellt eine wertvolle Methode in der onkologischen Diagnostik dar und könnte mit dem Vorteil der einfachen Durchführung die bildgebenden Untersuchungen zur Metastasensuche sinnvoll ergänzen. Die meisten zirkulierenden Tumormarker sind jedoch wegen ihrer geringen diagnostischen Sensitivität und ihrer fehlenden Organspezifität für das Screening asymptomatischer Personen sowie für die Primärdiagnose kaum geeignet. Der Hauptanwendungsbereich vieler Tumormarker ist deshalb im wesentlichen auf das Monitoring nach Operation und/oder Radio- Chemo- und Hormontherapie

beschränkt [Garbe et al., 2003]. Dabei ist die Erfassung der Tumormarkerkinetik immer ausschlaggebender als die Einzelwertbestimmung.

Der geringe klinische Aufwand, die minimale Invasivität und insbesondere die geringen Kosten wären hier im Vergleich zu den zum Teil sehr aufwendigen apparativen Untersuchungen ein enormer Vorteil der Tumormarkerbestimmung in der onkologischen Diagnostik.

Gezielte Blutuntersuchungen zur Früherkennung von Metastasen liegen jedoch in der klinischen Praxis leider bis heute nicht vor. Bei Melanompatienten erreichen unspezifische Parameter wie beispielsweise Lebertransaminasen, Lactatdehydrogenase (LDH) und Albumin meist erst im Spätstadium der Erkrankung auffällige Konzentrationen. Erst seit wenigen Jahren gibt es kommerziell erhältliche Tumormarker für das maligne Melanom. Dazu zählen das S100B- und das „melanoma inhibitory activity“ Protein (MIA), die im peripheren Blut als unabhängige prognostische Parameter geeignet zu sein scheinen. Ein spezifischer Tumormarker für das maligne Melanom konnte jedoch bis heute nicht etabliert werden [Henze et al., 1997; Hauschild et al., 1999].

4.1 Bedeutung der serologischen Tumormarkerbestimmung beim malignen Melanom

Humorale Tumormarker sind im Serum oder in anderen Körperflüssigkeiten gegenüber physiologischen Bedingungen in erhöhten Konzentrationen zirkulierende Makromoleküle. Diese werden von Tumorzellen synthetisiert und sezerniert, durch Tumorzerfall freigesetzt oder als Reaktion des Körpers auf den Tumor gebildet.

Verwendung finden Tumormarker fast ausschließlich zur Verlaufs- und Therapiekontrolle maligner Erkrankungen. Besondere Aussagekraft hat somit nicht ein Einzelwert, sondern vor allem die Verlaufskinetik, da bei der Interpretation der Tumormarkerwerte ein Serumspiegelabfall idealerweise einer Remission, eine Spiegelpersistenz einem Residualtumor oder einer weiterhin vorhandenen Metastasierung und ein Spiegelanstieg einem Rezidiv oder einer Progression entspricht.

Das Auftreten und Konzentrationsänderungen dieser Makromoleküle sollte dabei möglichst spezifisch mit der Entstehung und dem Wachstum von malignen Tumoren korrelieren.

Tumormarker werden jedoch den an sie gestellten Forderungen meist nicht gerecht, was vor allem an der fehlenden Tumorspezifität liegt. So kommt z.B. der Marker S-100B nicht nur in

Melanomzellen, sondern auch in Tumoren des Gehirns und den Nervenzellen z.B. in Gliomen und Schwannomen vor [Weiss et al., 1983]. Außerdem kann es durch Störungen im Katabolismus, der Exkretion und durch eventuelle Begleiterkrankungen zu tumorunabhängigen Spiegeländerungen kommen.

Die infauste Prognose des metastasierten Melanoms stimuliert die angestrengte Suche nach spezifischen Tumormarkern. Hierzu wurden in den letzten Jahren verschiedene Tumormarker von Arbeitsgruppen auf ihre klinische Eignung untersucht. Serumspiegel des S-100B wurden unter anderem mit denen von MIA, Albumin und LDH verglichen [Kraehn et al., 2001; Djukanovic et al., 2000; Tas et al., 2004]. Viele der untersuchten Serumparameter erwiesen sich als untauglich, um eine Verlaufsdiagnostik des malignen Melanoms wiederzuspiegeln. Bei anderen Markern wie Cysteinyl-Dopa, ICAM und S-100B zeigte sich in einigen Studien eine Korrelation zwischen Metastasenentstehung, Tumormasse und Serumkonzentration des entsprechenden Markers [Hauschild, 1997].

Der inzwischen am intensivsten untersuchte Tumormarker für das maligne Melanom ist S-100B. In verschiedenen Studien konnte herausgestellt werden, dass bei Melanompatienten die Serumkonzentration von S-100B im Stadium IV in bis zu 90% der Fälle erhöht war und bei palliativen Therapien zur Kontrolle des Behandlungserfolges herangezogen werden konnte [Hauschild et al., 1999; Kaskel et al., 1999; Schultz et al., 1997].

In Tabelle 18 sind Ergebnisse aus verschiedenen internationalen Studien der letzten zehn Jahre aufgeführt.

Arbeitsgruppe	Jahr	n = Pat	Sensitivität	Spezifität
Abraha et al.	1997	97	82 %	91 %
Mruck et al	1999	50	77 %	61 %
Kaskel et al.	1999	570	94 %	91 %
Ortiz et al.	2003	332	76 %	89 %

Tab 18: Ergebnisse einiger Studien zur Sensitivität und Spezifität der S-100B-Untersuchung

4.2 Bedeutung des S-100B-Proteins

Die Untersuchung durch Fagnart et al. führten 1988 erstmals zu der Erkenntnis, dass bei Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom erhöhte S-100B-Protein-Werte im Serum nachzuweisen sind. [Fagnart et al., 1988] Daraufhin verstärkten sich die Bemühungen, dieses Protein als Tumormarker für das maligne Melanom zu etablieren.

In bisher vorliegenden Studien ist mittlerweile wesentliche Übereinstimmung zur Wertigkeit der S-100-Bestimmung bei Patienten mit malignem Melanom in folgenden Punkten vorzufinden:

Die S-100B-Bestimmung eignet sich weniger zur Identifizierung von Risikogruppen in der adjuvanten Therapiesituation nach Entfernung des Primärtumors (AJCC-Stadien I und II), als zur Erfassung und Quantifizierung der Erfolge systemischer und operativer Therapien bei Vorliegen von lymphogener und/oder hämatogener Metastasierung (AJCC-Stadien III und IV) [Schmitz et al., 2000].

Laut den Ergebnissen einer Untersuchung um Henze ist die Bestimmung der S-100B-Kinetik insbesondere bei Risikogruppen in den klinischen Stadien III und IV ausschlaggebend, da in der Regel bei ansteigenden Werte eine Tumorprogression und durch das Absinken eine Remission z.B. nach Therapie frühzeitig angezeigt wird [Henze et al., 1997].

Ebenfalls in einer Studie von 1997 untersuchten von Schoultz et al. den prognostischen Stellenwert der S-100B-Bestimmung bei Melanompatienten. Die Autoren stellten dabei eine starke Assoziation der Gesamtüberlebensrate mit dem S-100B-Level fest, wobei bei ansteigendem Serumparameter auch ein Anstieg der Sterberate beobachtet wurde [von Schoultz et al., 1996].

Die Arbeitsgruppe um Guo untersuchte 126 Melanompatienten und stellte dieser Gruppe 25 gesunde Personen und 45 Patienten mit benignen Hauterkrankungen gegenüber. Bei einem Cut-off-Wert von 0,15 µg/l wurden Sensitivitäten von 1,3% bei 80 Melanompatienten mit Primärtumoren (Stadium I/II), von 8,7% bei 23 Patienten mit lokoregionärer Metastasierung (Stadium III) und von 73,9% bei 23 Patienten mit Fernmetastasierung (Stadium IV) herausgestellt. Die Spezifität des S-100B-Proteins lag bei 100%. Auch fand sich eine Korrelation zwischen S-100B-Serumkonzentration und dem Ansprechen auf Therapien. Die Autoren betrachteten S-100B als nicht geeigneten Parameter für Screeninguntersuchungen, unterstreichen

jedoch den effektiven Einsatz im Rahmen von Staginguntersuchungen und zum Therapiemonitoring [Guo et al., 1995].

Abraha et al. untersuchten zwei Jahre später die Bedeutung von S-100B im Vergleich zur Tumordicke nach Breslow. 97 Patienten mit malignem Melanom und 48 gesunde Personen wurden untersucht. 32 Patienten befanden sich im Stadium I, 21 im Stadium II, 19 im Stadium III und 25 im Stadium IV. Bei einem Cut-off-Wert von 0,2 µg/l lag die Sensitivität im Stadium III und IV bei 82% und die Spezifität bei 91%. Nur 9% der Untersuchten hatten einen erhöhten S-100B-Serumwert in den Stadien I und II. Auch diese Befunde bestätigten zum einen die Unbrauchbarkeit des Markers in der Frühdiagnose, sprechen ihr aber dennoch eine nicht unerhebliche Potenz als prognostischer Faktor im Therapiemonitoring von Melanompatienten zu [Abraha et al., 1997].

Im gleichen Jahr untersuchten Henze et al. die Rolle von S-100B in der Nachsorge von Melanompatienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Zu diesem Zweck wurden 130 gesunde Personen als Kontrollgruppe und 73 Patienten mit malignem Melanom untersucht. Der S-100B-Serumwert war bei allen gesunden Personen unauffällig. Im Stadium I/II war 1 von 25 Patienten, im Stadium III waren 3 von 14 Patienten (Sensitivität 21,4%) und im Stadium IV waren 27 von 34 Patienten (Sensitivität 79,4%) mit einem erhöhten S-100B-Serumwert aufgefallen (Cut-off-Wert 0,3 µg/l). Auch diese Arbeitsgruppe hielt aufgrund ihrer Ergebnisse S-100B als nicht geeignet für das Screening oder die Frühdiagnose von malignen Melanomen. Gleichzeitig sahen auch sie in S-100B einen gültigen klinischen Marker, der die Progression der Erkrankung anzeigt und durchaus geeignet sei für das serologische Monitoring z.B. während der systemischen Therapie [Henze et al., 1997].

Bei einem Cut-off-Wert von 0,114 µg/l untersuchten wiederum Kaskel et al. die Bedeutung von S-100B als Marker für Metastasen des malignen Melanoms. Es wurden 1396 Blutproben von 570 Patientin mit malignem Melanom untersucht. Es ergab sich hierbei eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 91% für Patienten mit neu aufgetretenen Metastasen gegenüber Patienten ohne bekannte Metastasierung. Die Autoren stellten S-100B als Tumormarker und Monitoringinstrument für das metastasierte maligne Melanom heraus [Kaskel et al., 1999].

Um die Sensitivität und Spezifität der Tumormarker S-100B und MIA zu untersuchen, analysierten Schmitz et al. Serumspiegel von Melanompatienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung (I-IV) und bei einer Kontrollgruppe mit gesunden Personen. Dabei wurden die S-

100B-Serumspiegel aus 670 Blutproben von 84 Melanompatienten und aus 169 Blutproben der Kontrollgruppe erfasst. Als Cut-off-Wert in der Gruppe der Melanompatienten wurden 0,12 µg/l angegeben. Vor Behandlung konnte man in den Stadien I/II in 37,5%, im Stadium III in 50% und im Stadium IV in 80% der Blutproben erhöhte S-100B-Serumspiegel nachweisen. In der Kontrollgruppe lagen 85,8% der S-100B-Spiegel unterhalb des Cut-off-Wertes. Bei einem Grossteil der Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom konnten erhöhte Serumwerte gefunden werden. Bei Patienten, die unter Therapie eine teilweise oder komplette Remission hatten, liessen sich absinkende Serumspiegel für S-100B nachweisen. Diese Veränderungen der Serumspiegel zeigten offensichtlich eine Abnahme der Tumorlast an. Insofern unterstützt auch diese Studie letztlich die Bedeutung von S-100B bei Nachsorgeuntersuchungen und im Therapiemonitoring [Schmitz et al., 2000].

Dass S-100B jedoch im Vergleich zu MIA, Albumin und LDH ein deutlich verlässlicherer Tumormarker bei Patienten mit neu aufgetretenem Melanometastasen ist, fanden wiederum Krähn et al. in einer Studie 2001 heraus. Es wurden 373 Melanompatienten untersucht. 284 davon in den Stadien I/II und 89 in den Stadien III/IV. Bei neu aufgetretenen Metastasen erwies sich die höchste Sensitivität für S-100B im peripheren Blut (86%), gefolgt von MIA (80%). LDH wies lediglich eine Sensitivität von 48% auf. Die Spezifität lag bei LDH 98%, bei S-100B 91% und bei MIA 62% [Kraehn et al., 2001].

In einer Studie mit 50 Patienten in den Tumorstadien I-IV zeigten Juergensen et al. für das Stadium III eine Sensitivität von 55,5% und für das Stadium IV eine Sensitivität von 73,9% für das Marker-Molekül S-100B auf. Die Spezifität wird mit 80,3% angegeben (Cut-off-Wert 0,12 µg/l). In dieser Studie wurde S-100B als Indikator für den Progress der Erkrankung gewertet. Eine Bestimmung des Serumparameters im Rahmen des Monitorings unter Therapie wurde auch hier von den Autoren empfohlen [Juergensen et al., 2001].

Zusammenfassend scheint sich die S-100B-Bestimmung im Serum als prognostischer Marker bei fortgeschrittener Erkrankung und als Verlaufsparemeter im Stadium III und IV zu eignen, wobei die Bedeutung in früheren Krankheitsstadien noch sicherlich umstritten ist [Smit et al., 2005].

4.3 Stellenwert der bildgebenden Verfahren beim malignen Melanom

Die Frage nach der Anwendung konventioneller bildgebender Verfahren wie Röntgen, Sonographie, CT und MRT sind in der Ausbreitungsdiagnostik und der Nachsorge von Melanompatienten nach wie vor von großem Wert. Allerdings ist ihre Möglichkeit der Darstellung häufig begrenzt auf morphologische Veränderungen, ohne eine gesicherte Aussage über die Dignität von Prozessen machen zu können. Die konventionelle Diagnostik erlaubt also in der Regel nur eine quantitative, aber keine qualitative Beurteilung einer morphologischen Veränderung [Krug et al., 2000].

Nach Hoefnagel et al. kommt der Nuklearmedizin eine besondere Rolle im klinischen Management des malignen Melanoms zu, da aufgrund der charakteristischen biologischen und metabolischen Merkmale dieses Tumors, bereits verschiedene Möglichkeiten bzgl. der Diagnostik als auch Therapieoptionen geboten werden [Hoefnagel, 1998]. Durch die Eigenschaft der gesteigerten Glucose-Aufnahme der Melanomzellen bietet das Malignom günstige Voraussetzungen für die funktionelle Bildgebung mit dem PET unter Anwendung des Glucose-Analogons FDG [Friedmann et al., 2004; Gambhir et al., 2001; Kern, 1991].

Im Vergleich mit konventionellen Methoden verspricht die FDG-PET dadurch exaktere Aussagen über das Ausmaß der Erkrankung und das Therapiemanagement insbesondere bei Patienten mit metastasiertem Melanom [Gulec et al., 2003].

Bis heute existiert noch kein etabliertes standardisiertes Konzept zum Stellenwert der apparativen Diagnostik im Rahmen des Stagings beim malignen Melanom, sodass dies weiterhin ein wichtiges Thema vieler laufender Studien ist.

Eine gute Übersicht dazu bietet eine aktuelle amerikanische Publikation von Choi und Gershenwald, die laut der aktuellen Datenlage aus verschiedenen Studien herausstellten, dass die Indikation zum adäquaten Einsatz der Bildgebung letztlich individuell und entsprechend dem Tumorstadium zu entscheiden ist. Eine Einteilung lässt sich hier nach dem AJCC-Stadium vornehmen. Auf dem Gebiet der Frühdiagnostik des malignen Melanoms, d.h. für das Staging in den Stadien AJCC I und II dominiert inzwischen ganz eindeutig die Lymphoszintigraphie und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie [Cascinelli et al., 2000; Chao et al., 2002; Rossi et al., 2006]. Auch die Ultrasonographie spielt in der Früherkennung im klinischen Alltag eine entscheidende Rolle. Der Einsatz findet sich vor allen im Monitoring der regionären Lymphknoten und somit in

erster Linie in der Rezidivdiagnostik im Rahmen der Nachsorge oder aber in der präoperativen Darstellung [Brountzos et al., 2003] Bereits ab einer Größe von 2-4 mm können regionäre Lymphknotenmetastasen sonographisch dargestellt werden, d.h. viel früher als es der Palpation zugänglich wäre [Bafounta et al., 2004; Starritt et al., 2005].

In den Stadien AJCC III und IV als auch in der Rezidivdiagnostik wiederum gilt inzwischen die FDG-PET als etabliert [Acland et al., 2000; Brady et al., 2006]. Verfahrensbedingte Schwachpunkte dieser funktionellen Bildgebung gilt es laut der Autoren entweder durch eine komplementäre Untersuchung wie z.B. CT oder MRT oder aber durch den Einsatz des immer mehr an Bedeutung gewinnenden Fusionsmodells der PET/CT zu beheben. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass lediglich bei der Darstellung von pulmonalen Metastasen die CT und bei Vorliegen einer cerebralen oder hepatischen Metastasierung die MRT der FDG-PET überlegen ist [Fogarty et al., 2006; Ghanem et al., 2005; Harris et al., 2005, Krug et al., 2000; Schmidt et al., 2006]. Die ¹⁸FDG-PET/CT hat wiederum bereits in ersten Studien eine generelle Überlegenheit durch den morphologischen Zugewinn gegenüber der PET als Einzeluntersuchung bewiesen [Iagaru et al., 2007; Pfannenbergl et al., 2007; Reinhardt et al., 2006].

Die Ergebnisse der in der Fragestellung und in den Kriterien sehr inhomogenen Studien gaben mitunter Anlass die bisherigen Standards immer wieder neu zu überdenken und in weiteren Studien kritisch zu untersuchen. Evidenzbasierte Leitlinien hierzu sind jedoch derzeit noch in Entwicklung.

Konkrete Empfehlungen zur Anwendung der apparativen Diagnostik bei Melanompatienten finden sich lediglich in der Tübinger Nachsorgestudie (Tab. 19) aus dem Jahre 2003, welche auf zwei neueren empirischen Untersuchungen basiert [Garbe et al., 2003; Hofmann et al., 2002]. Laut dieser soll beim malignen Melanom der Einsatz von bildgebenden Untersuchungen nur noch risikoadaptiert vorgenommen werden .

Im Vergleich zu den bisherigen Empfehlungen wird der Umfang der Untersuchungen in den unterschiedlichen Stadien des Primärtumors und besonders bei Melanomen mit weniger als 1mm Tumordicke deutlich reduziert. Dadurch können erhebliche Kosten eingespart werden, ohne das Risiko für den Patienten zu erhöhen. Das Nachsorgeschema ist in Tab. 19 zusammengefasst.

Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung 1. – 5. Jahr	Körperliche Untersuchung 6. – 10. Jahr	Lymphknoten-Sonographie 1. – 5. Jahr	Blutuntersuchung Protein S-100B** 1. – 5. Jahr	Bildgebende Untersuchung*** 1. – 5. Jahr
I, =< 1 mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I-II, > 1mm	3	6 - 12	6	3 - 6	Keine****
III*	3	6	3 - 6	3 - 6	6
IV	Individuell				

Tab 19: Tübinger-Nachsorgeschema von Garbe und Schadendorf (2003) Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten), Leitlinie Malignes Melanom

* Das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung.

** Für die Rezidivdiagnostik ist allein Protein S-100B geeignet.

*** Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET

**** i.R. adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6-12monatlichen Abständen empfohlen

Bei der Blutuntersuchung werden LDH (Lactatdehydrogenase), AP (Alkalische Phosphatase) und Protein S-100B bestimmt. Zu den bildgebenden Untersuchungen zählen Abdomensonographie, Röntgen-Thorax und ggf. CT , MRT oder PET, welche jedoch erst ab einer bestimmten Tumordicke und bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung durchgeführt werden.

4.4 Bedeutung der ¹⁸F -FDG-PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt in Ergänzung zur morphologisch ausgerichteten radiologischen Diagnostik, eine in erster Linie funktionsorientierte bildgebende Untersuchungsmethode dar. Dieses Verfahren hat seit Ende der 80er Jahre zunehmend Eingang in die onkologische Diagnostik gefunden und nimmt heute einen festen Stellenwert in der Früh- und Rezidivdiagnostik ein.

Die Vorzüge der PET in der Onkologie ermöglichten seit ihrer Einführung Anfang der neunziger Jahre eine ständige Erweiterung der Indikationsbereiche [Gambhir et al., 2001]. Diese umfassen mittlerweile neben der Differenzierung benigner und maligner Erkrankungen (z.B. im initialen,

präoperativen Staging) auch die Differenzierung zwischen Narbe und vitalem Tumorrest, sowie die Rezidivdiagnostik und Therapie-Verlaufskontrolle [Kern, 1991; Wahl et al., 1991].

Mit zunehmendem Einsatz in der Klinik stellte sich auch die Frage nach einer effizienten Indikationsstellung dieser vergleichsweise kosten- und zeitaufwendigen Untersuchung im Bereich der Onkologie.

Einen guten Anhalt boten hierzu die Ergebnisse der interdisziplinären Ulmer Konsensuskonferenz von 1997 zur klinischen Wertigkeit der PET in der Onkologie. Dabei wurden verschiedene Tumoren nach einem Klassifikationsschema eingeteilt (Klasse Ia „angemessen“, Ib „akzeptabel“, IIa „hilfreich“, IIb „noch keine Bewertung möglich“ und III „ohne Nutzen“). Das maligne Melanom wurde dabei in die Gruppe der Ia-Indikationen zugeordnet, was einer angemessenen Aussagekraft durch die PET-Untersuchung entspricht [Reske, 1998].

Die Anwendung des ^{18}F -FDG-PET als diagnostisches Verfahren zum Staging des malignen Melanoms erwies bereits seit der initialen Studien viel versprechende Ergebnisse hinsichtlich dem klinischen Nutzen durch die Detektion von Melanom-Metastasen [Mijnhout et al., Schwimmer et al., 2001; Tyler et al., 2000].

Gritters et al. untersuchten 1993 in eine der ersten Studien 12 Patienten mit insgesamt 52 gesicherten Melanomläsionen, die zusätzlich einer ^{18}F -FDG-PET zugeführt worden waren. Ihre ersten Daten demonstrieren die potentielle Rolle dieser Untersuchungsmethode in der Detektion von Melanommetastasen [Gritters et al., 1993].

Zwei Jahre später beobachteten Steinert et al. bei 33 Melanompatienten, eine Sensitivität von 92% für den Nachweis von Melanomläsionen durch die ^{18}F -FDG-PET. Die Spezifität betrug dabei 77% [Steinert et al., 1995]. Korrespondierende Ergebnisse erbrachten Untersuchungen von Holder et al., welche die ^{18}F -FDG-PET sogar als eine im Primärstaging des malignen Melanoms frühzeitig einzusetzende bildgebende Methode empfehlen [Holder et al., 1998].

Die Arbeitsgruppe um Rinne postulierte wiederum bereits 1998, dass bis auf den Einsatz der MRT zur Metastasensuche im Gehirn, alle übrigen konventionellen Stagingmethoden durch die Durchführung einer Ganzkörper-PET ersetzt werden könnten [Rinne et al. 1998].

Dietlein et al. verglichen in einer Studie aus dem Jahre 2000 die PET mit der konventionellen Bildgebung bei Patienten mit metastasiertem Melanom. Die Ergebnisse belegen, dass die PET bei

der Detektion von Leber- und Lungenmetastasen keinen Vorteil gegenüber der CT-Untersuchung bot, während sich die Detektionsrate bei Lymphknoten- und Skelettmastasen als deutlich überlegen herausstellte [Dietlein et al., 2000].

Eine ebenfalls vergleichende Studie von Eigthved et al. im Jahre 2000 macht deutlich, dass innerhalb des Untersuchungskollektivs durch die alleinige Anwendung konventioneller Methoden, d.h. ohne Anwendung der FDG-PET, bei 34% der Melanompatienten ein korrektes Staging nicht möglich war. Es konnte aufgezeigt werden, dass die PET in der Lage ist, vor allem viszerale Metastasen früher zu erkennen als andere bildgebende Verfahren und noch bevor sich klinische Zeichen manifestieren [Eigtved et al., 2000].

In weiteren Studien, welche die Wertigkeit der PET innerhalb der Stadien I-IV untersuchten, zeigte sich ein geringerer Nutzen in den Stadien I und II mit guten Ergebnissen in den Stadien III und IV [Acland et al., 2000; Tyler et al. 2000]. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie stellt eindeutig das sensitivere Verfahren zum Microstaging in den AJCC-Stadien I und II dar [Prichard et al., 2002; Mijnhout et al., 2001; Acland et al., 2001]. Für das Staging in den AJCC-Stadien III und IV sowie insbesondere für die differenzierte Detektion von Fernmetastasen hat sich die FDG-PET längst als das Verfahren der Wahl bewährt [Friedmann et al., 2004].

Eine Zusammenschau der gesamten Literatur von 1980 bis zum Jahre 2000 wurde 2002 von Prichard und Mitarbeitern veröffentlicht. Hier wird eine durchschnittliche Sensitivität von 74-100% und eine Spezifität von 67-100% genannt [Prichard et al., 2002].

Die ^{18}F -FDG-PET hat sich inzwischen zum derzeit nahezu sensitivsten In-vivo-Bildgebungsverfahren beim Staging von malignen Melanomen etabliert [Dietlein et al., 1999; Klein et al., 2000; Paquet et al., 1998; Rinne et al., 1997]. Verschiedene Studien aus den letzten Jahren bescheinigen der ^{18}F -FDG-PET sogar zunehmend die Bildgebung der Wahl für das Staging beim Melanomrezidiv zu sein [Fuster et al., 2004; Stas et al., 2002; Swetter et al., 2002].

Neben der Betrachtung der bisherigen Entwicklung und der vorliegenden Studienergebnisse erscheint es aber auch als sinnvoll, die grundsätzlichen Stärken und Schwächen dieser Untersuchung zu diskutieren.

Eine wesentliche Stärke der FDG-PET gegenüber der konventionellen Bildgebung liegt in der Möglichkeit der Ganzkörperabbildung und der damit umfassenden Möglichkeit zur Erfassung okkult Metastasen. Dies ist gerade beim malignen Melanom von besonderer Bedeutung, da

nach einer Ausbreitung über die Haut oder die lokalen Lymphabflusswege hinaus, unvorhersehbare Metastasierungswege möglich sind. Die gleichzeitig erzielte Tumorerkennungs- sowie Ausbreitungsdiagnostik mit einem zuverlässigen Dignitätsnachweis bescheinigen der PET in der Literatur eine bislang unübertreffliche Bedeutung in der onkologischen Diagnostik. Damit ergibt sich eine wertvolle Hilfe bei der Therapieplanung, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien, z.B. wenn es um die Frage der Exzision solitärer Metastasen oder den Einsatz der systemischen Chemotherapie geht.

Zu den häufig hinterfragten Schwachpunkten der PET zählen insbesondere der Kosten-Nutzen-Effekt, die mit der Untersuchung verbundene Strahlenbelastung und als weiterer wichtiger Aspekt die methodenbedingten Defizite bei der Beurteilbarkeit.

Die vermehrte Glucoseaufnahme im postoperativen und entzündlich veränderten Gewebe, benignen Tumoren und stoffwechselaktivierter Muskulatur, stellt neben den übrigen Mehranreicherungen in Gehirn und den ableitenden Harnwegen die größte Schwierigkeit bei der Interpretation von PET-Aufnahmen dar und erklärt den Nachweis falsch positiver Befunde [Havenga et al., 2003; Thelen et al., 1999].

Falsch negative Befunde finden sich zumeist bei flachen Hautmetastasen und Mikrometastasen, die das kritische Auflösungsvermögen der FDG-PET nicht erreichen. Hierzu liegen verschiedene Studienergebnisse vor, die allesamt die unzureichende Detektion einer Mikrometastasierung durch die PET-Untersuchung bestätigen [Fink et al., 2004; Longo et al., 2003]. Einzelne Arbeitsgruppen haben sich daraufhin als Ziel gesetzt, über die Bestimmung der Tumorgröße in den regionären Lymphknoten, einen möglichst genauen Schwellenwert für die Tumorlast festzulegen, der noch mit einer zufriedenstellenden Sensitivität durch die FDG-PET erkannt werden kann. Die größte Untersuchung hierzu führten Wagner und Mitarbeiter im Jahre 2005 durch. Sie fanden heraus, dass bei einer Tumorgröße von $< 80 \text{ mm}^3$ die Sensitivität bei nur 11% lag; während bei einer Tumorlast von $> 80 \text{ mm}^3$ eine Sensitivität von 80% erreicht werden konnte [Wagner et al., 2005]. Eine wiederum im Jahre 2000 durch die Arbeitsgruppe von Crippa durchgeführte Studie hatte für die FDG-PET eine Sensitivität von 100% ab einer Lymphknotengröße von $> 10 \text{ mm}$ herausgestellt. Bei einer Größe von $\leq 5 \text{ mm}$ konnte jedoch nur eine Sensitivität von 23% erreicht werden [Crippa et al., 2000].

Hinsichtlich der Strahlenexposition weiß man heute, dass diese bei der PET-Ganzkörperuntersuchung mit ^{18}F -FDG bei einer Äquivalentdosis von ca. 8 mSv, in etwa dem einer Computer-Tomographie des Thorax entspricht.

Zur Frage der Kosteneffektivität wiederum sind nur vereinzelt Studien in der Literatur zu finden, die den Stellenwert der PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung untersuchten [Hofmann et al., 2002]. Es konnte herausgestellt werden, dass zum einen durch den Ersatz der konventionellen Diagnostik durch die PET und ein dadurch geändertes Therapiemanagement schon hohe Beträge eingespart werden könnte [Rigo et al. 1996; Yao et al. 1994]. Auch Steinert et al. stellten bereits kurze Zeit später diesbezüglich heraus, dass durch den Einsatz der Ganzkörper-PET speziell beim Staging des High-risk-Melanom eine Kostenersparnis von 11,4% erreicht werden kann [Steinert et al., 1998]. Ergebnisse dazu liefert auch eine Studie aus dem Jahre 1998 bei der gezeigt werden konnte, dass für bestimmte Fragestellungen, darunter auch die Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom, eindeutige Vorteile zugunsten der Kosteneffizienz bei gleichzeitig höherem Benefit-Potenzial dieses Verfahrens vorliegen [von Schulthess et al., 1998].

Ein weiterer Schwachpunkt der PET-Untersuchung ist die eingeschränkte morphologische Zuordnung bei der Beurteilung der Schnittbilder. Aufgrund der in erster Linie abgebildeten gesteigerten Utilisation eines Tracers, kann zunächst die zugrunde liegende anatomische Struktur nicht immer analog erkannt werden kann und bedarf in einigen Fällen einer Korrelation mit morphologischer Bildgebung.

Einen interessanten Lösungsansatz hierzu bietet derzeit das diagnostische Fusionsgerät in Form eines Scanners, welches seit seiner Einführung aktuell zunehmend an Wertigkeit gewinnt. Mehrere Studien belegen bereits den Nutzen der PET/CT in der anatomisch- funktionellen Diagnostik maligner Tumore und Lymphknoten-/ bzw. Fernmetastasen. Gegenüber der PET als Einzeluntersuchung wurde ein relevanter diagnostischer Zugewinn festgestellt [Reinhardt et al., 2006].

Dieser wertvolle Synergieeffekt in der Diagnostik erklärt auch den raschen Start und die Einführung in der Klinik. Seit 2001 sind ausgereifte Prototypen solcher Geräte an insgesamt 15 Zentren in Deutschland verfügbar [Bockisch A et al., 2006].

Man steht hier jedoch erst noch am Anfang der PET/CT-Entwicklung und die vorbehaltliche Frage nach einer erheblichen Verbesserung des diagnostischen Spektrums der PET insbesondere in der Onkologie erfordert weitere Studienergebnisse und bleibt abzuwarten [Macapinlac, 2004]. Unter diesen Gesichtspunkten ist die PET gut zur Metastasensuche beim malignen Melanom geeignet, der routinemäßige Einsatz dieser Methode wird jedoch weiterhin durch die aufgeführten Defizite eingeschränkt. Schon allein vor diesem Hintergrund erklärt sich auch das große Interesse, das Screening von Melanompatienten zum Nachweis von Tumorprogression und Metastasierung mit Hilfe eines kostengünstigen und einfach anwendbaren klinischen Tests zu ermöglichen.

4.5 Gegenüberstellung der Protein S-100B- und der PET-Untersuchung bei der Detektion von Melanommetastasen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET und des serologischen Tumormarkers S-100B als zwei anerkannte Methoden bei der Detektion von Melanommetastasen innerhalb eines Patientenkollektivs zu untersuchen.

In die Untersuchung wurden 120 Personen, davon 81 Männer und 39 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 58,2 Jahren eingeschlossen, bei denen ein malignes Melanom histologisch gesichert war.

Innerhalb dieser Patientengruppe konnte zunächst bei der Auswertung im Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 94,6% für die ^{18}F -FDG-PET und von vergleichsweise nur 41,9% für die S-100B-Bestimmung bei der Detektion von Malignität dokumentiert werden. Die Spezifitäten lagen jeweils bei 92,8% und 91,5%.

Das Ergebnis für die ^{18}F -FDG-PET -Untersuchung steht dabei weitgehend in Übereinstimmung mit verschiedenen Studien aus der aktuellen Literatur, die nahezu alle eine Sensitivität zwischen 80 und 100% und eine ähnliche Spezifität (60 bis 100%) nachweisen konnten [Mijnhout et al. 2001; Schwimmer et al., 2000].

Bei der vergleichenden Betrachtung der Sensitivität der S-100B-Untersuchung mit lediglich 41,9% fällt zunächst auf, dass dieses Ergebnis eine auffallende Diskrepanz zu einzelnen Studien in der Literatur aufweist. Zu nennen wären hier z.B. die Studienergebnisse für S-100B in einer multizentrischen Untersuchung von Kaskel et al. innerhalb eines Kollektivs von 570 Patienten.

Bei der Betrachtung der durch diese Arbeitsgruppe ermittelten Sensitivität von 94% und Spezifität von 91% kommt zunächst die Frage auf, ob das Ergebnis möglicherweise durch die Patientenzahl beeinflusst wird [Kaskel et al., 1999]. Diese Vermutung kann wiederum anhand der Ergebnisse aus der Untersuchung von Reinhardt et al. aus dem Jahre 2002 widerlegt werden. Diese Arbeitsgruppe konnte innerhalb eines deutlich kleineren Kollektivs von Melanompatienten (n=67) durchaus eine Sensitivität von 66,7% (Spezifität 95,3%) für S-100B nachweisen [Reinhardt et al., 2002].

Eine ebenfalls deutliche Abweichung findet sich zu der Arbeit von Mruck et al., der 1999 den Stellenwert von S-100B als Tumormarker im Follow-up-Staging bei High-risk-Patienten untersuchte. Die Autoren hatten dabei für S-100B Sensitivitäten von 85% bzw. 77% und Spezifitäten von 55% bzw. 61% ermittelt. Bei näherer Betrachtung fällt jedoch auf, dass diese Unterschiede zu den vorliegenden Ergebnissen möglicherweise auf die Variabilität der vordefinierten Kriterien (high-risk-Melanome mit Breslow $> 0,75\text{mm}$, Clark-Level IV/V) für das untersuchte Kollektiv zurückzuführen sind und somit den erheblichen Einfluss auf die Sensitivität erklären [Mruck et al., 1999].

Als ein wesentliches Kriterium bei den Untersuchungen zum Stellenwert von S-100B-Protein ist der jeweils zugrunde liegende cut-off-Wert des Testes anzusehen. Dieser ist innerhalb verschiedener Studien oftmals unterschiedlich und schwankt zwischen $0,12\ \mu\text{g/l}$ und $0,4\ \mu\text{g/l}$. Aufgrund dieser Unterschiede ist auch die ermittelte Sensitivität einer gewissen Abweichung unterworfen. Um dieser Überlegung nachzugehen wurde in der vorliegenden Arbeit der Versuch aufgestellt, diesen Sachverhalt anhand verschiedener ROC-Analysen darzustellen. Es zeigte sich, dass für das Erreichen einer fiktiven Sensitivität von 80% eine deutlich niedrigerer Grenzwert innerhalb aller Subkollektive der vorliegenden Untersuchung erforderlich wäre. Dieser sollte unter dieser Prämisse optimalerweise im Gesamtkollektiv $0,03\ \mu\text{g/l}$, im Primärstaging $0,01\ \mu\text{g/l}$ und im Follow-up $0,04\ \mu\text{g/l}$ betragen. Diese Beobachtung stellt somit auch die Notwendigkeit der Entwicklung eines aussagekräftigen Testverfahrens mit einheitlichen cut-off-Werten dar, die eine adäquate Beurteilung der Studienergebnisse deutlich erleichtern würde .

Diesem ersten Teil der Auswertung folgten weitere Subanalysen zur differenzierteren Betrachtung der Ergebnisse. Von Interesse war dabei zum einen die Sensitivität für jeweils

verschiedene Metastasierungsformen zu unterscheiden, als auch diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung zu erfassen. Diese Differenzierung sollte insbesondere auch eine Aussage bzgl. des zeitgerechten und effizienten Einsatzes dieser beiden Diagnostika ermöglichen. Hierzu wurde zunächst untersucht, ob sich die ermittelten Sensitivitäten bei der Detektion unterschiedlicher Metastasierungsarten verändern. Dabei stellte sich für beide Verfahren heraus, dass im Vergleich zur Gesamt-Sensitivität, eine Sensitivitätsabnahme bei der Detektion von Lymphknoten- (PET: 94,3% und S100B: 30,2%) und eine Zunahme der Sensitivität bei Vorliegen von Fernmetastasen (PET: 95,2% und S100B: 71,4%) auftrat. Während jedoch die FDG-PET im Stadium der Fernmetastasierung nur einen geringen Anstieg aufwies, zeigte die S-100B-Untersuchung im Stadium der Fernmetastasierung eine vergleichsweise deutlich gesteigerte Sensitivität (71,4%). Diese weitere Unterscheidung der Sensitivität bzgl. der Detektion von Lymphknoten- oder Fernmetastasen erbrachte eine auch in der Literatur längst bekannte allgemein höhere Sensitivität beider Diagnostika bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Stadiums des malignen Melanoms [Reinhardt et al., 2002; Strobel et al., 2007]. Folglich kann aus den ermittelten Daten auch eine eindeutige Korrelation zwischen der Sensitivität und dem vorliegenden Tumorstadium innerhalb des vorliegenden Subkollektivs bestätigt werden.

Eine stadienabhängige Sensitivität dieser beiden Methoden erbrachten bereits verschiedene Untersuchungen in der Literatur. Schultz et al. stellten z.B. bei ihrer Untersuchung an 87 Melanompatienten zur klinischen und prognostischen Bedeutung von S-100B heraus, dass eine signifikante Korrelation S-100B-Wert und klinischen Stadium besteht. Die geringen Abweichungen zu den ermittelten Sensitivitäten von 31% für das klinische Stadium III und 69% im Stadium IV in seiner Studie sind möglicherweise auf die Verwendung eines höheren Cut-off-Wert von 0,3 µg/l zurückzuführen [Schulz et al., 1998].

Acland et al. berichteten nach einer retrospektiven Analyse von PET-Untersuchungen an Melanompatienten von einer stadienabhängigen Sensitivität dieses Verfahrens. Die ermittelte Gesamtsensitivität liegt bei 78% und –spezifität bei 87%. Sie bezeichneten das Staging mit der PET als geeignet bei regionalem Lymphknotenbefall (Stadium IIIa), während die Anwendung zur Erfassung von Mikro- oder in-transit-Metastasen (Stadien I/II) in ihrer Arbeit als eher unzureichend bewertet wurde [Acland et al., 2000]. Auch bei der Studie von Wagner et al. wird eine stadienabhängige Indikation der PET-Untersuchung empfohlen, wobei laut der Arbeitsgruppe erst im AJCC Stadium III und IV Lymphknotenmetastasen in einer

Größenordnung vorzufinden sind, die mit hoher Sensitivität detektiert werden können [Tyler et al., 2000].

Auch in aktuelleren Studien, welche die Wertigkeit der PET bzgl. der klinischen Stadien I-IV untersuchten, zeigte sich ebenfalls ein geringerer Nutzen der PET in den Stadien I und II mit guten Ergebnissen in den Stadien III und IV [Bastiaannet et al., 2006; Brady et al., 2006; Wagner et al 2005]. Die Arbeitsgruppe um Finkelstein hat 2004 in einer prospektiven Studie die PET und die CT bzw. MRT bei der Detektion von Fernmetastasen bei 18 Melanom-Patienten im AJCC IV verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die PET-Untersuchung eine Sensitivität von 79% (im Vergleich zu 76%) und einen PPV von 86% aufwies. Die Autoren berichten des Weiteren von einer Optimierung dieser Ergebnisse durch eine Fusion der genannten Bildgebung (Sensitivität 88% und PPV 91%) [Finkelstein et al., 2004].

Auch für S-100B liegen verschiedene Studien in der Literatur vor, die von einer stadienabhängigen Wertigkeit berichten [Jäckel et al., 1999; Martenson et al., 2001].

Mit dem Ziel diese Stadienabhängigkeit der Sensitivitäten noch näher zu beurteilen, wurde die vorliegende Untersuchung durch die Analyse eines weiteren Subkollektivs ergänzt, bei der die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Primäruntersuchung mit denen aus den Folgeuntersuchungen verglichen wurden. Es sollte dabei zum einen gezeigt werden, ob der Routine-Einsatz dieser beiden Diagnostika schon bei der Erstdiagnose des malignen Melanoms (Primärstaging), d.h. vor der Kenntnis des TNM-Stadiums überhaupt effektiv ist.

Auch hier wurde die synchrone Unterscheidung der Metastasierungsform bei der Sensitivitäts-Bestimmung während verschiedener Untersuchungszeitpunkte vorgenommen. Die Auswertungen machen hierbei deutlich, dass die Sensitivitäten innerhalb der Erstuntersuchung für beide Methoden (81,8% versus 30,1%) weitaus niedriger ausfallen, als im Follow-up (97,9% versus 56,5%). Damit wird erneut unterstrichen, dass eine sensitivere Detektion während der Nachsorge erreicht werden kann, womit sich auch die Korrelation mit einem Tumorprogress bzw. einem fortgeschrittenes klinisches Stadium bestätigt.

Prichard et al. stellten in einer Studie aus dem Jahre 2002 heraus, dass die Routine-Anwendung des PET in den AJCC-Stadien I und II aufgrund des unklaren klinischen Nutzens nicht zu empfehlen ist [Holder et al., 1998; Prichard et al., 2002]. Diese Aussage findet sich zunehmend auch in der aktuellen Literatur und widerspricht längst der anfänglichen Vorstellung, dass die ¹⁸F-FDG-PET als eine im Primärstaging des malignen Melanoms frühzeitig einzusetzende

bildgebende Methode zu empfehlen ist [Boni et al., 1995; Macfarlane et al., 1998; Steinert et al., 1995; Wagner et al., 1997].

Einen guten Überblick dazu bietet die erst kürzlich veröffentlichte Studie von Strobel und Co-Autoren, die den Stellenwert der S-100B-Kinetik und des Einsatzes der FDG-PET/CT in der Rezidivdiagnostik bzw. im Therapiemonitoring untersuchten. Es konnte herausgestellt werden, dass bei einem Rezidivgeschehen mit konsekutivem Anstieg des S-100B-Proteins auch in allen Fällen ein pathologischer Befund in der Bildgebung vorlag. Die Autoren postulieren folglich eine sehr enge Korrelation dieser beiden Staging-Methoden in der Rezidivsituation beim malignen Melanom. Aufgrund der in 17% der Fälle vorliegenden falsch-positiven S-100B-Werte wird eine wiederholte Messung bzw. Kontrolle vor der Durchführung einer PET/CT-Untersuchung empfohlen [Strobel et al., 2007]. Diese Arbeit bringt sehr ausdrücklich die komplementäre Aussagekraft beider Methoden zum Vorschein.

Bei der abschließenden Betrachtung innerhalb dieser Subgruppen wird somit deutlich, dass die niedrigste Sensitivität beider Methoden (73,3% versus 26,7%) bei der Detektion von lymphogener Metastasierung im Primärstaging vorzufinden ist.

Unter den insgesamt 8 falsch-negativen Ergebnissen der FDG-PET innerhalb dieser Studie lagen immerhin 50% bei reiner lymphogener Metastasierung vor. Interessanterweise handelte es sich in 2 dieser Fälle um Mikrometastasen in den Sentinel-Lymphknoten, die beim Primärstaging nur durch die SLN-Szintigraphie entdeckt worden waren. Die Wächterlymphknotenbiopsie („Sentinel node biopsy“, SNB) ist bei lymphogenen Mikrometastasen der PET eindeutig überlegen. Zu diesem Entschluß kamen auch Belhocine und Co-Autoren, die in ihrer Studie herausstellten, dass die PET-Untersuchung bei der Gegenüberstellung mit der SLN-Szintigraphie eine unzureichende Sensitivität in den AJCC-stadien I und II bietet [Belhocine et al., 2002].

Das Konzept der Lymphoszintigraphie ist in den 70er Jahren entdeckt und durch die Arbeitsgruppe um Holmes erstmals beim malignen Melanom beschrieben worden [Holmes et al., 1977]. Anfang der 90er Jahre entstand schließlich das Konzept der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit den ersten intraoperativen Anwendungen im Tiermodell [Alex et al., 1993; Morton et al., 1992]. Seither hat sich diese Methode längst zum Standard beim frühen Staging des malignen Melanoms etabliert und gilt als das Verfahren der Wahl bei der Detektion von subklinischem okkulten Befall der regionären Lymphknoten [Balch et al., 2006].

Die Erkenntnisse aus den verschiedenen Analysen untermauern rückblickend insgesamt die Wichtigkeit der stadienabhängigen Durchführung beider Untersuchungsverfahren und die entscheidende komplementäre Aussagekraft bei der Bewertung von Tumorprogression sowie im Rahmen des Therapiemonitorings. Der Einsatz beim initialen Staging von Melanompatienten ist wiederum laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie für beide Untersuchungsmethoden als eher unzureichend anzusehen.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET im Vergleich zum Serumprotein S-100B bei der Detektion von Melanommetastasen an einem Kollektiv von 120 Patienten zu untersuchen. Bei insgesamt 226 simultanen Untersuchungen fanden sich 74 maligne Läsionen, welche alle histologisch oder durch konventionelle Untersuchungsmethoden evaluiert wurden.

Nach der Auswertung ergaben sich für die PET-Untersuchung 70 richtig positive, 6 falsch positive, 4 falsch negative und 146 richtig negative Befunde. Dies entspricht einer Sensitivität von 94,6%, einer Spezifität von 92,8% einem positiven prädiktiven Wert von 86,4% und einem negativen prädiktiven Wert von 97,2%. Die korrespondierenden Werte für S-100B zeigen 32 richtig positive, 12 falsch positive, 42 falsch negative und 140 richtig negative Befunde. Daraus errechnet sich wiederum eine Sensitivität von 41,9%, eine Spezifität von 91,5% ein positiver prädiktiver Wert von 70,5% und ein negativer prädiktiver Wert von 76,4%.

Damit zeigt sich also bereits eine deutliche Diskrepanz innerhalb der Sensitivität dieser beiden Methoden, die sich auch bei der Betrachtung der verschiedenen Subgruppen weiterhin bestätigt. Weder bei der Unterscheidung der Ergebnisse nach Erst- und Folgeuntersuchungen noch bei Differenzierung nach der Metastasierungsart konnte die PET durch die serologische Untersuchung mit S-100B übertroffen werden. Dieses durchgehend bestehende Gefälle weist somit ganz deutlich auf einen im Vergleich signifikanten Vorteil der PET-Untersuchung in der Diagnostik von Patienten mit metastasiertem Melanom hin.

Für beide Verfahren konnte außerdem ein Einfluss des zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegenden Stadiums der Erkrankung auf die Aussagekraft der Befunde festgestellt werden. Während die geringste Sensitivität bei der Detektion im Primärstaging (81,8% versus 30,1%) vorzuweisen ist, steigt bei fortschreitendem Tumorprogress in den Folgeuntersuchungen auch die Sensitivität (97,9% versus 56,5%). Bei der läsionsbasierten Auswertung konnte wiederum im Stadium der Fernmetastasierung eine ansteigende Sensitivität herausgestellt werden (95,2% versus 71,4%). In der zuletzt genannten Subgruppe ist außerdem die höchste Sensitivität für S-100B innerhalb der gesamten Untersuchung nachgewiesen worden.

Für den Tumormarker S-100B deuten die Ergebnisse aus dieser Studie, in Übereinstimmung mit der Literatur, darauf hin, dass ein Nutzen insbesondere bei der Detektion im fortgeschrittenem klinischem Stadium (IV) und im Follow-up zum Nachweis einer Fernmetastasierung vorliegt. Ihr Einsatz stellte sich in den initialen Stadien sowie zur Detektion von Lymphknoten-Metastasen als eher ungeeignet heraus und ist in erster Linie der Verlaufs- und Therapiekontrolle des metastasierten Melanoms vorbehalten .

Die in dieser Studie erhobenen PET-Ergebnisse dagegen sprechen für einen erfolgsversprechenden Einsatz dieses Verfahrens sowohl im Primär- und Folgestaging, als auch zur Verlaufskontrolle. Eine diagnostische Schwäche der PET mit eingeschränkter Sensitivität wird lediglich bei initial sehr kleinen Läsionen bzw. Mikrometastasen im Stadium AJCC I und II deutlich. Als das Verfahren der Wahl bei der Aufdeckung einer Mikrometastasierung in den Sentinel-Lymphknoten hat sich dazu bislang die SLNB bewährt.

Die ermittelten Ergebnisse dieser Studie machen somit deutlich, dass der Stellenwert der FDG-PET bei der Detektion von Metastasen bei Melanompatienten, der serologischen Untersuchung mit dem S-100B-Protein deutlich überlegen ist. Es stellt sich jedoch auch abschließend die Frage, ob es überhaupt Sinn macht beide Verfahren gegenüberzustellen bzw. zu vergleichen, wo es sich im Prinzip um zwei nicht gerade miteinander konkurrierende Untersuchungsmethoden handelt. Vielmehr sind sie als eigenständige Diagnostika mit einem individuellem Stärken- und Schwächenprofil anzusehen, die jedoch durchaus einen komplementären Einsatz zur Optimierung der onkologischen Diagnostik rechtfertigen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Abraha HD, Fuller LC, du Vivier AWP, Higgins EM, Sherwood RA. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997; 137: 381-385
- 2 Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, Higgins E, Russel-Jones R. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2674-2678
- 3 Acland KM, O'Doherty MJ, Russel-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 606-611
- 4 Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-308
- 5 Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.). *Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte Ausgabe*, Saarbrücken: Eigenverlag, 2002
- 6 Armstrong BK, Krickler A. Cutaneous Melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 219-240
- 7 Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonographie or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5: 673-680
- 8 Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton AJ, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Sober A, Soong SJ, Thompson JA,

- Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484-1491
- 9 Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton A, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-3648
- 10 Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. *New Engl J Med* 2006; 355: 1370-1371
- 11 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-3634
- 12 Bastiaannet E, Oyen WJ, Meijer S, Hoekstra OS, Wobbes T, Jager PL. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positronemission tomography on surgical management of melanoma patients. *Br J Surg* 2006; 93: 243-249
- 13 Baudier J, Delphin C, Grunwald D. Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and a S-100B binding protein. *Proc Natl Acad Sci U A* 1992; 89: 11627-11631
- 14 Belhocine T, Pierard G, de Labrassine M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG-PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist* 2002; 7: 271-278
- 15 Berrino F, Capocaccia R, Estéve J, Gatta G, Micheli A, Hakulinen T, Sant M, Verdecchia A. Survival of Cancer Patients in Europe 1999. The Eurocare-2-Study. IARC Scientific Publication No. 151. Lyon, Int. Agency for Res on Cancer

- 16 Blum A, Garbe C. Prävention und Nachsorge maligner Melanome. *Onkologe* 2001; 7: 18-35
- 17 Bockisch A, Kühl H, Freudenberg L, Müller S, Forsting M. *Dtsch Ärztebl* 2006; 103: A 249-254
- 18 Boni R, Boni RA, Steinert H, Burg G, Buck A, Marincek B. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Br J Dermatol* 1995; 132: 556-562
- 19 Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 525-532
- 20 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908
- 21 Brountzos EN, Panagiouto IE, Bafaloukos DI, Kelekis DA. Ultrasonographic detection of regional lymph node metastases in patients with intermediate or thick malignant melanoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 505-510
- 22 Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-474
- 23 Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002; 184: 520-524; discussion 525
- 24 Cho KH, Hashimoto K, Taniguchi J, Pietruk T, Zarbo RJ, An T. Immunohistochemical study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies

- against S-100 subunits. *Cancer* 1990; 666: 765-771
- 25 Choi EA, Gershenwald JE. Imaging studies in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 403-430
- 26 Clark WH. Tumor progression and the nature of cancer. *Br J Cancer* 1991; 64: 631-644
- 27 Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S. Which kind of lymph node metastases can FDG-PET detect ? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 41: 1491-1494
- 28 Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, Stützer H, Lackner K, Schicha H. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Comm* 1999; 20: 255-261
- 29 Djukanovic D, Hofmann U, Sucker A, Rittgen W, Schadendorf D. Comparison of S100 Protein and MIA Protein as serum marker for malignant melanoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 2203-2208
- 30 Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S, Sorensen SS, Drzewiecki T,K, Hojgaard L, Friberg L. Use of FDG-PET in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 70-75
- 31 Elwood M, Koh HK. Etiology, epidemiology, risk factors and public health issues of melanoma. *Cur Op Oncol* 1994; 6: 179-187
- 32 Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Boni RA, von Schulthess GK. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996; 37: 441-446

- 33 Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Mel Res* 2004; 14: 141-145
- 34 Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM et al. A prospective analysis of positron emissions tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 731-738
- 35 Fogarty GB, Tartaglia C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol* 2006; 18: 360-362
- 36 Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Sem Nucl Med* 2004; 34: 242-253
- 37 Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma ? *J Nucl Med* 2004; 45: 1323-1327
- 38 Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978; 19: 1154-1161
- 39 Gambhir SS, Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K, Phelps ME, Czernin J. A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42 Suppl: 1S-93S
- 40 Garbe C. (Hrsg.). Diagnostische und therapeutische Standards in der onkologischen Dermatologie. Zuckschwerdt-Verlag, München 1998.
- 41 Garbe C: Therapiekonzepte Onkologie-Malignes Melanom. In: Seeber S, Schüller J. (Hrsg). Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2003, 1057-1087

- 42 Garbe C, Blum A: Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 280–290.
- 43 Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d’Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, Peters A, Rassner G, Stadler R, Stroebel W. Primary cutaneous melanoma: Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995b; 75: 2492-2498
- 44 Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d’Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos H, I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995a; 75: 2484-2491
- 45 Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. *Dermatologische Onkologie*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1997
- 46 Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, Bröcker EB, Orfanos CE. The New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Cancer* 2002; 94: 2305-2307
- 47 Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheter HJ, Meier f, Rassner G, Schittek B. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer*. 2003; 97:1737-1745.
- 48 Garbe C, McLeod GR, Buettner PG: Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000; 89: 1269–1278.

- 49 Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom: Neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. Dtsch Ärzteblatt 100, Ausgabe 26 2003; A-1804/B-1501/C-1409
- 50 Garbe C. Verlängertes Überleben bei fernmetastasiertem Melanom und der Einfluss von Behandlungen. Hautarzt 1996; 47: 35-43
- 51 Ghanem N, Althoefer C, Hogerle S, Nitzsche E, Lohrmann C, Schafer O. Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. Eur J Radiol 2005; 54: 264-270
- 52 Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, Essner R. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. Clin Nucl Med 2003; 28: 961-965
- 53 Gummer M, Schmid L, Clemm C, Volkenandt M. Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom. In: Volkenandt M, Plewig G (Hrsg.). Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Maligne Melanome. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt, München, 5. überarbeitete Aufl. 2000; 124-129
- 54 Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D. Clinical significance of Serum S100 in metastatic malignant melanoma. Eur J Cancer 1995; 6: 924-928
- 55 Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using FDG in the imaging of malignant melanoma. J Nucl Med 1993; 34: 1420-1427
- 56 Hafner J, Hess-Schmid M, Kempf W, Burg G, Künzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol 2004; 150: 677-686

- 57 Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Niejnhuis S, Hoekstra HJ, Ruers TJ. Fluorodeoxyglucose-positron-emission-tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 662-664.
- 58 Hauschild A. The use of serological tumor markers for malignant melanoma. *Onkologie* 1997; 20: 462-465
- 59 Hauschild A, Engel G, Brenner W, Gläser R, Mönig H, Henze E, Christophers E. Predictive value of S-100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1065-1071
- 60 Henze G, Dummer R, Joller-Jemelka HI, Böni R, Burg G. Serum S100 – a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology* 1997; 194: 208-212
- 61 Hoefnagel CA. Role of nuclear medicine in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1567-1574
- 62 Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma-monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; 87: 151-157
- 63 Holder WD, White RL, Zuger JH, Easton EJ, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227: 769-771
- 64 Holmes E, Moseley H, Morton D, Clark W, Robinson D, Urist M. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977; 186: 481-490
- 65 Huang C, Provost N, Margboob A et al. Laboratory tests and image studies in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 669-680

- 66 Iagaru A, Quon A, Johnson D, Gamghir SS, McDougall IR. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the management of melanoma. *Mol Imaginf Biol* 2007; 9: 50-57
- 67 Ido T, Wan CN, Fowler J, Wolf AP. Flurination F₂-2. A convenient synthesis of FDG. *J Org Chem* 1977; 42: 2341-2342
- 68 Jaeckel A, Deichmann M, Waldmann V, Bock M, Näher H. S-100β-Protein im Serum als Tumormarker beim malignen Melanom. *Hautarzt* 1999; 50: 250-256
- 69 Jemal A, Tiwari RC, Murray T. American Cancer Society. Cancer statistics 2004. *Cancer Journal for Clinicians* 2004; 54: 8-29
- 70 Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter UR, Krähn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 962-969
- 71 Kern KA. [14C]deoxyglucose uptake and imaging in malignant melanoma. *L Surg Res* 1991; 50: 643-647
- 72 Klapdor R. Überlegungen zu einem sinnvollen Einsatz von Tumormarkern. *Oncol* 1995; 1: 627-633
- 73 Klein M, Freedmann N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z, Chisin R. Contribution of whole-body-F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 56-61
- 74 Kligman D, Hilt DC. The S-100B protein family. *TIBS* 1988; 13: 437-443
- 75 Koelmel KF, Kulle B, Lippold A, Seebacher C. Survival probabilities and hazard

- functions of malignant melanoma in Germany 1972-1996, an analysis of 10 433 patients. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1388-1394
- 76 Kraehn G, Kaskel P, Sander S, Pereira J, Wortmann S, Leiter U. S-100B is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, Albumin and Lactat-Dehydrogenase. *Anticancer Res* 2001; 21: 1311-1316
- 77 Krug B, Dietlein M, Groth W, Stutzer H, Psaras T, Gossmann A, Scheidhauer K, Schicha H, Lackner K. FDG-PET in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiol* 2000 ; 41: 446-45
- 78 Kubota K. From tumor biology to clinical PET: a review of PET in oncology. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 471-86
- 79 Kumar R, Alavi A. Clinical applications of FDG-PET in the management of malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 154-159
- 80 Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R. Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatol Surg* 2003; 29: 245-248
- 81 Macapinlac HA. The utility of FDG-PET and combined PET and CT in lymphoma and melanoma. *Mol Imaging Biol.* 2004; 6: 200-207
- 82 Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1770-1776.
- 83 Mani S, Poo WJ, Cuny C. S-100 as a potential serum marker in metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:398

- 84 Martenson ED, Hansson LO, von Schoultz E, Brahme EM, Ringborg U, Hansson J. Serum S-100B protein as a prognostic marker in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 824-831
- 85 Mijnhout GS, Pijpers R, Hoekstra OS, Teule GJ, Borgstein PJ, Meijer S. Primary staging and follow-up of high-risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1999; 85: 1199-1201
- 86 Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of FDG-PET in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91: 1530-1542
- 87 Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739-747
- 88 Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer* 1993; 71: 3737-3743
- 89 Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399
- 90 Mruck S, Baum RP, Rinne D, Hör G. Diagnostic accuracy and predictive value of the tumor-associated antigen S-100 in malignant melanomas: validation by whole body FDG-PET and conventional diagnostics. *Anticancer Res* 1999; 19: 2685-2690
- 91 Newiger L: PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J (Hrsg). Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1998; S. 3-9

- 92 Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1994; 45: 285-291
- 93 Ortiz B, Vatquez C, Martinez C, Gimenez J, Sanmartin O, de los Dolores V, Ortega F, Maiquez J, Fliquete MV. S100 Protein as tumoral marker in melanoma patients. Comparative study with sentinel node biopsy and whole-body FDG-PET. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22: 87-96
- 94 Paquet P, Hustinx R, Rigi P, Pierard GE. Malignant melanoma staging using whole-body positron emission tomography. *Mel Res* 1998; 8: 59-62
- 95 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64
- 96 Pfannenbergh C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK. Prospective comparison of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur Cancer* 2007; 43: 557-564
- 97 Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 2002; 89: 389-396
- 98 Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald F, Biersack HJ, Bender H. Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: a comparison to F18-FDG-PET and clinical data. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 143-147
- 99 Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius, Roedel R, Strunk H, Bieber T, Biersack HJ, Tüting T. Diagnostic Performance of Whole Body Dual Modality

- ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging for N- and M-Staging of Malignant Melanoma: Experience With 250 Consecutive Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1178-87
- 100 Reske SN. Positronen-Emissionstomographie in der Onkologie. *Dtsch Ärzteblatt* 1998; 95: C 1370-1372
- 101 Reske NS, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-1723
- 102 Rinne D, Baum RP, Hör G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high-risk melanoma patients with whole-body ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82: 1664-1671
- 103 Rossi CR, De Salvo GL, Trifiro G, Mocellin S, Landi G, Macripo G. The impact of lymphoscintigraphy technique on the outcome of sentinel node biopsy in 1,313 patients with cutaneous melanoma: an Italian Multisentric Study (SOLISM-IMI). *J Nucl Med* 2006; 47: 234-241
- 104 Schäfer A, Herbst RA, Beiteke U, Lange-Ionescu S, Treckmann H, Löhlein D, Thiemann G, Theophil B, Schwarze EW, Bartels HJ, Frosch PJ. Schildwächterlymphknotenexzision (SLKE) und Positronenemissionstomographie (PET). *Hautarzt* 2003; 54: 440-447
- 105 Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO, Reiser M. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol* 2006; 16: 1216-1225
- 106 Schmitz C, Brenner W, Henze E, Christophers E, Hauschild A. Comparative study on the clinical use of protein S-100B and MIA (melanoma inhibitory activity) in melanoma patients. *Anticancer Res* 2000; 20: 5059-5064
- 107 Schultz ES, Diepgen TL, von den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S100 β protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 426-430

- 108 Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K, Phelps ME, Czerzin J, Gamghir SS. A review of the literature for whole-body FDG-PET in the management of patients with melanoma. *J Nucl Med* 2000; 44: 153-167
- 109 Smit LH, Korse CM, Hart AA, Bonfrer JM et al. Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* 2005; 41: 386-392
- 110 Starrit EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 18-23
- 111 Stas M, Stroobants S, Dupont P et al. 18-FDG-PET scan in the staging of recurrent melanoma: Additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002; 12: 479-490
- 112 Steinert HC, Huch-Böni RA, Buck A, Böni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 195: 705-709
- 113 Steinert HC, Voellmy RD, Trachsel C, Bicik I, Buck A, Huch RA, von Schulthess GK. Planar coincidence scintigraphy and PET in staging malignant melanoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1892-1897
- 114 Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991; 623-648; discussion 649-650
- 115 Strobel K, Skalsky J, Steinert HC, Dummer R, Hany TF, Bhure U, Seifert B, Pérez Lago M, Joller-Jemelka H, Kalff V. S-100B and FDG-PET/CT in therapy response assessment of melanoma patients. *Dermatology* 2007; 215: 192-201.

- 116 Strobel K, Skalsky J, Kalff V, Baumann K, Seifert B, Joller-Jemelka H, Dummer R, Steinert HC. Tumour assessment in advanced melanoma: value of FDG-PET/CT in patients with elevated serum S-100B. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1366-75
- 117 Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 646-653
- 118 Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D, Camlica H, Üstüner Z, Aydiner A, Topuz E. Clinical value of protein S100 and Melanoma-Inhibitory Activity (MIA) in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 225-228
- 119 Thelen MH, Lietzenmeyer R. Maligne Melanome. In: Wieler HJ (Hrsg.) *PET in der klinischen Onkologie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag 1999; 287-297
- 120 Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687-701
- 121 Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF. PET-Scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89: 1019-1025
- 122 Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D. Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 2003; 50: 470-478
- 123 von Schoultz E, Hansson LO, Djureen E, Hansson J, Kärnell R, Nilsson B, Stigbrand T, Ringborg U. Prognostic value of serum analyses of S-100 β protein in malignant melanoma. *Mel Res* 1996; 6: 133-137
- 124 Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-

- emissions tomography. *Cancer* 1991; 67: 1544-1550
- 125 Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G, Coleman JJ. Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. *J Surg Oncol* 1997; 64: 181-189
- 126 Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET Sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Onc* 2001; 77: 237-242
- 127 Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ, Hutchins G, Love C, Wenck S, Daggy J. Inefficacy of F-18fluorodeoxy-D-glucose-PET scans for initial evaluation in early stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005; 104: 570-579
- 128 Warburg OH. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Die Naturwissenschaften* 1924; 12: 1131-1137
- 129 Weber G. Enzymology of cancer cells. Parts 1 and 2. *N Engl J Med* 1977; 296: 486-493, 541-555
- 130 Weiss SW, Langloss JM, Enzinger FM. Value of S-100B protein in the diagnosis of tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab invest* 1983; 49: 299-308
- 131 Wibe E, Paus E, Aamdal S,. Neuron-specific enolase in serum of patients with malignant melanoma. *Cancer Lett* 1990; 52: 29-31
- 132 Wieler HJ. PET in der klinischen Onkologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1999
- 133 Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. Grundlagen und Anweisungen der PET. Berlin-Heidelberg: Springer, 1998

- 134 Wollina U, Karte K, Hipler UC et al. Serum protein S100 beta in patients with malignant melanoma detected by an immunoluminometric assay. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 107-110
- 135 Wong C, Silverman DH, Seltzer M, Schiepers C, Ariannejad M, Gambhir SS, Phelps ME, Rao J, Valk P, Czernin J. The impact of 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose whole body positron emission tomography for managing patients with melanoma: the referring physician's perspective. *Mol Imaging Biol* 2002; 4: 185-190
- 136 Yamada K, Brink I, Bisse E, Epting T, Engelhardt R. Factors influencing [F-18]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cell: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. *J Dermatol* 2005; 32: 316-334
- 137 Ziegler S. Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle. In: Wieler HJ (Hrsg.). *PET in der klinischen Onkologie*. Darmstadt: Steinkopff, 1999: 7-17