

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

**Prognostische Aussagekraft der [<sup>18</sup>F]-FDG-PET/CT und der Tumormarker  
S100-β und MIA in der Nachsorge des Hochrisikomelanoms –  
eine Vergleichsstudie**

Anna K. Link

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. J. Krause

2. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert

Die Dissertation wurde am 27.07.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2011 angenommen.

|  |    |
|--|----|
| 1. <u>Einleitung</u> .....   | 4  |
| 2. <u>Grundlagen</u> .....   | 17 |
| 2.1. <u>Die PET</u> .....  | 17 |
| 2.2. <u>Aufnahmemodi</u> .....   | 19 |
| 2.2.1. 2D-Aufnahmemodus .....  | 19 |
| 2.2.2. 3D-Aufnahmemodus .....  | 20 |
| 2.2.3. 4D-Datenakquisition und „Time of flight“ .....                            | 20 |
| 2.3. <u>Korrekturverfahren</u> .....   | 21 |
| 2.3.1. Schwächungskorrektur .....  | 21 |
| 2.3.2. Streustrahlungskorrektur .....  | 22 |
| 2.3.3. Korrektur zufälliger Koinzidenzen .....                                   | 22 |
| 2.3.4. Totzeitkorrektur .....  | 23 |
| 2.3.5. Scannerabgleich und Kalibrierung .....                                    | 23 |
| 2.4. <u>Bildrekonstruktion</u> .....   | 24 |
| 2.5. <u>Die PET/CT</u> .....   | 24 |
| 2.6. <u>Das Radiopharmakon [<sup>18</sup>F]-Fluorodesoxyglukose</u> .....        | 26 |
| 2.7. <u>Quantitative Datenauswertung - Standardized uptake value (SUV)</u> ..... | 28 |
| 2.8. <u>Tumormarker - S100-β und MIA</u> .....                                   | 29 |
| 3. <u>Charakterisierung des Patientenkollektivs und Methodik</u> .....           | 32 |
| 3.1. <u>Protokoll der FDG-PET/CT Untersuchung</u> .....                          | 33 |
| 3.2. <u>Bestimmung der Tumormarker</u> .....                                     | 33 |
| 3.2.1. S100-β .....  | 34 |
| 3.2.2. MIA .....   | 34 |
| 3.3. <u>Definition des „Standard of reference“</u> .....                         | 35 |
| 4. <u>Statistische Auswertung</u> .....  | 35 |
| 5. <u>Ergebnisse</u> .....   | 37 |
| 5.1. <u>Patientencharakteristika</u> .....                                       | 37 |
| 5.2. <u>Altersverteilung</u> .....   | 37 |
| 5.3. <u>TNM-Stadium der Primärtumoren</u> .....                                  | 38 |
| 5.4. <u>Sensitivität und Spezifität</u> .....                                    | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 5.4.1. Tumordetektion durch die FDG-PET/CT und Ergebnis des klinischen Konsensus  | 39 |
| 5.4.2. Tumordetektion durch die Tumormarker S100-β und MIA .....  | 40 |
| 5.4.3. Kombination des „Imaging-Biomarkers“ FDG und der serologischen Marker im<br>Hinblick auf Sensitivität und Spezifität .....     | 41 |
| 5.4.4. Sensitivität der Tumormarkerkombination S100-β und MIA .....   | 43 |
| 5.5. <u>Positive und negative prädiktive Werte</u> .....  | 44 |
| 5.6. <u>FDG-PET/CT-Aufnahmen</u> .....  | 45 |
| 5.6.1. Falsch positive und falsch negative Befunde der FDG-PET/CT .....   | 45 |
| 5.6.2. Metastasen-Detektion durch die FDG-PET/CT bei falsch negativem<br>Tumormarker-Ergebnis .....                                   | 47 |
| 5.7. <u>Analyse der Tumormarker-Cut-Off-Werte</u> .....   | 48 |
| 5.8. <u>Prognostischer Wert der Untersuchungsmethoden im Hinblick auf das Überleben von<br/>Patienten mit Hochrisikomelanom</u> ..... | 51 |
| 5.8.1. FDG-PET/CT (Positivität vs. Negativität) .....   | 52 |
| 5.8.2. Höhe der FDG-Aufnahme (SUV <sub>mean</sub> ) .....   | 53 |
| 5.8.3. Metastasenanzahl der Patienten .....   | 54 |
| 5.8.4. Tumormarker S100-β .....   | 56 |
| 5.8.5. Tumormarker MIA .....  | 57 |
| 5.8.6. Der Overall-C-Index .....  | 58 |
| 5.8.7. Zusammenhang der Tumordicke mit der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der<br>FDG-PET/CT .....                               | 58 |
| 5.8.8. Prognostischer Wert der Tumordicke .....   | 59 |
| 5.9. <u>Analyse des Tumordicke-Cut-Off-Wertes der FDG-PET/CT in der Nachsorge</u> .....   | 60 |
| 5.10. <u>Mediane Überlebenszeit</u> .....   | 62 |
| 6. <u>Diskussion</u> .....  | 63 |
| 6.1. <u>Einleitung</u> .....  | 63 |
| 6.2. <u>Sensitivität/Spezifität der diagnostischen Verfahren (FDG-PET/CT, S100-β/MIA)</u> .....                                       | 64 |
| 6.3. <u>Prognostisches Potential der FDG-PET/CT, S100-β und MIA im Hinblick auf das<br/>Überleben</u> .....                           | 72 |
| 6.4. <u>Zusammenfassung und Ausblick: Diagnostischer Algorithmus</u> .....  | 77 |
| 7. <u>Literaturverzeichnis</u> .....  | 82 |
| 8. <u>Danksagung</u> .....  | 98 |

# **1. Einleitung**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von den Melanozyten ausgeht und sich primär an der Haut, seltener am Auge (Konjunktiva und Uvea), den Hirnhäuten und an Schleimhäuten manifestiert. Der Tumor weist zumeist eine starke Pigmentierung auf, wobei aber auch amelanotische Formen auftreten können. Typisch ist ein aggressiver Verlauf mit, im Verhältnis zur Tumormasse, sehr früher Tendenz zur Metastasierung und einer damit verbundenen ungünstigen Prognose. Obwohl das maligne Melanom nur ca. 4% aller Hautkrebsfälle ausmacht, ist es für etwa 90 % der Mortalität von Hautkrebskrankungen verantwortlich (Belhocine et al. 2006). In den letzten 30 Jahren konnte weltweit in weißen Bevölkerungen ein rapider Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms beobachtet werden, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen (Garbe et al. 2005). Die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa 10 – 12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 10 – 25 Fälle. Die höchsten Inzidenzen weist Australien mit 50 – 60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr auf. Bevölkerungsgruppen mit dunklerer Pigmentierung (Afrikaner, Asiaten) sind vom Malignen Melanom dagegen relativ selten betroffen und es beschränkt sich zumeist auf Schleimhaut- oder palmoplantare Lokalisationen.

Unterschiedliche Faktoren gelten als Verursacher dieser Tumorerkrankung. Die zunehmende UV-Licht-Belastung spielt unter den exogenen Einflussgrößen bei weitem die wichtigste Rolle. Aber auch konstitutionelle Faktoren wie hohe Nävus-Zahl und das Auftreten von Melanomvorläufern (sog. dysplastische Nävi, kongenitale Nävi) sind mit einem erhöhten Risiko verbunden. 5-10 % der Melanome treten in erblich belasteten Familien auf und beruhen auf polygenen Erbfaktoren. Die Bedeutung medikamentöser, toxischer oder endokriner Einflüsse (z.B. Gravidität, Kontrazeptiva) wird dagegen kontrovers beurteilt. Zahlreiche Beispiele (aggressive Verläufe bei Immunsupprimierten, Spontanremissionen) zeigen einen Zusammenhang immunologischer Faktoren mit der Progression dieser Tumorerkrankung (Garbe et al. 2005).

Histologisch wird das Maligne Melanom in 5 Subtypen eingeteilt:

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

**Abb. 1: Histologische Einteilung des malignen Melanoms nach Garbe et al. (2005) – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom**



**Abb. 2: Malignes Melanom. National Cancer Institute – Visuals online.**  
(<http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=2184>)

Das Staging des malignen Melanoms erfolgt nach den Kriterien der AJCC (American Joint Committee of Cancer) und wurde 2001 erstmalig in Form einer revidierten, risikoadaptierten TNM- Klassifikation veröffentlicht (Balch et al. 2000, Balch et al. 2001a):

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

Abb. 3: T-Stadium (Einteilung nach Tumordicke) nach Garbe et al. (2005)

| N-Klassifikation | Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)                             | Ausmaß der Lymphknoten-Metastasierung  |
|------------------|---|--|
| N1               | 1 LK  | a: Mikrometastasierung<br>b: Makrometastasierung   |
| N2               | 2-3 LK  | a: Mikrometastasierung<br>b: Makrometastasierung<br>c: Satelliten oder in-transit Metastasen |
| N3               | ≥ 4 LK, Satelliten oder in-transit Metastasen plus Lymphknotenbeteiligung |  |

Abb. 4: N-Stadium nach Garbe et al. (2005) – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom

| M Klassifikation | Art der Fernmetastasierung                                      | LDH              |
|------------------|---|------------------|
| M1a              | Haut, subkutan oder Lymphknoten                                 | Normal           |
| M1b              | Lunge   | Normal           |
| M1c              | Alle anderen Organmetastasen<br>Jede Art von Fernmetastasierung | Normal<br>Erhöht |

Abb. 5: M-Stadium nach Garbe et al. (2005) – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom

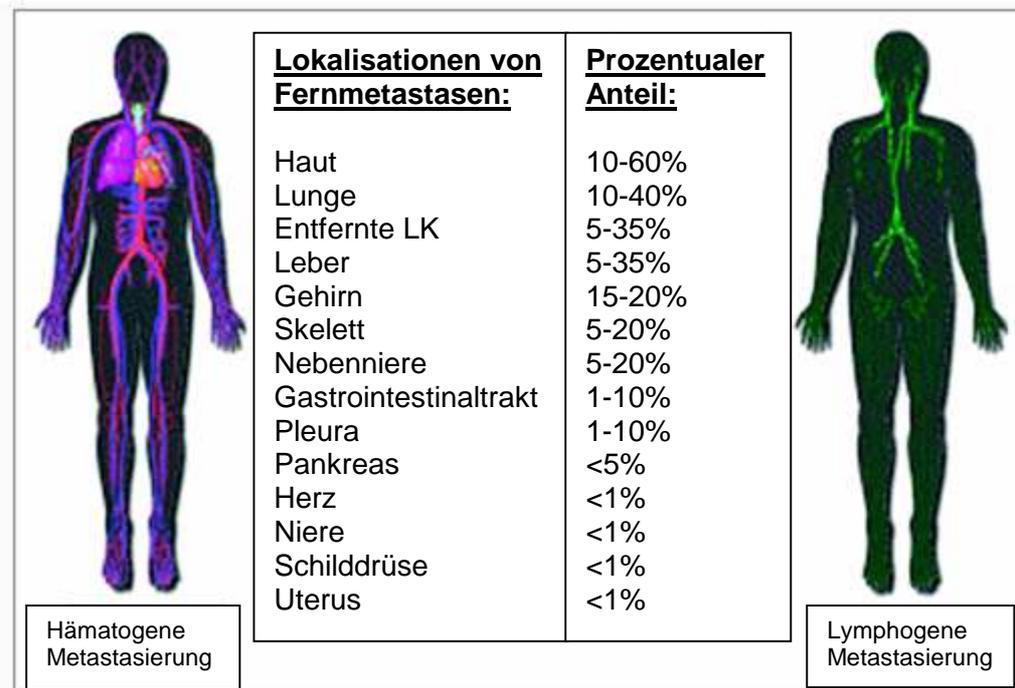
Die Diagnostik des Primärtumors ist die Domäne der klinischen Inspektion unter Verwendung der Dermatoskopie. Hierbei dient die ABCD-Regel zur Identifikation verdächtiger Pigmentmale (A = Asymmetrie, B = Begrenzung unregelmäßig, C = Colorit inhomogen, D = Durchmesser > 6mm). Dank verstärkter Bemühungen um Früherkennungsmaßnahmen und eines wachsenden Bewusstseins in der Bevölkerung kann ein Großteil der malignen Melanome (90%) heute in einem frühen Stadium noch vor Eintreten einer Metastasierung erkannt und durch operative Entfernung therapiert werden. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt ca. 75-80 %. Die individuelle Prognose jedes Patienten mit primärem malignem Melanom ohne Vorliegen einer Fernmetastasierung hängt von folgenden Faktoren ab (Garbe et al. 2005):

1. Tumordicke (Eindringtiefe in mm nach Breslow):
  - < 1,0 mm: ca. 88 - 95 % tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR)
  - 1,01 – 2,0 mm: ca. 79 – 84 % 10-JÜR
  - 2,01 – 4,0 mm: ca. 64 - 73 % 10-JÜR
  - > 4,0 mm: ca. 52 - 54% 10-JÜR, (die Werte gelten für Tumoren ohne Ulzeration)
2. Vorhandensein einer Ulzeration
3. Invasionslevel nach Clark ( Eindringtiefe an den Hautschichten orientiert, wichtig ist insbesondere die Unterscheidung zwischen Level II/III und IV/V )
4. Nachweis einer Mikrometastasierung in den regionären Lymphknoten durch Wächterlymphknoten-Biopsie (SLN-Biopsie)
5. Geschlecht (signifikant bessere Prognose von Frauen)
6. Alter (schlechtere Prognose mit steigendem Alter)
7. Tumorlokalisation (schlechtere Prognose für behaarten Kopf, Oberarme, oberer Stamm)

Bei Vorliegen eines Lymphknotenbefalls ist die Prognose des Weiteren von folgenden Faktoren abhängig:

- Anzahl der Lymphknotenmetastasen
- klinisch manifeste oder okkulte Metastasen

Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung sind viszerale Metastasen mit einer schlechteren Prognose als nicht-viszerale Metastasen verbunden (Balch et al. 2001 b).



**Abb. 6: Metastasierungswege des malignen Melanoms - nach Belhocine et al. (2006)**

Die Prognose verschlechtert sich rapide bei Vorliegen einer lokalen Lymphknoten- oder Fernmetastasierung. Bei der regionären Metastasierung wird zwischen Satellitenmetastasen (bis 2cm Abstand zum Primarius), In-transit-Metastasen (in der Haut bis zur ersten Lymphknoten-Station) und regionärem Lymphknotenbefall unterschieden.

„Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen ca. 30-50 % und bei Patienten mit klinisch manifesten regionären LK-Metastasen ca. 20-40 %. Bei Fernmetastasierung ist die Prognose zumeist infaust, die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt nur ca. 6-9 Monate, wobei je nach Organbefall eine erhebliche Variationsbreite vorliegt.“ (Garbe et al 2005). Die

Metastasierung des malignen Melanoms kann hierbei nahezu jedes Organ befallen. Typisch sind das Auftreten von Lungen-, Leber-, Gehirn- und Knochenmetastasen.

| Stadium | Primärtumor (pT)                                   | Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)   | Fernmetastasen (M) |
|---------|--|---|--------------------|
| 0       | In situ Tumoren                                    | Keine   | Keine              |
| IA      | ≤ 1,0 mm, keine Ulzeration                         | Keine   | Keine              |
| IB      | ≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Clark Level IV oder V | Keine   | Keine              |
|         | 1,01–2,0 mm, keine Ulzeration                      | Keine   | Keine              |
| IIA     | 1,01–2,0 mm mit Ulzeration                         | Keine   | Keine              |
|         | 2,01–4,0 mm, keine Ulzeration                      | Keine   | Keine              |
| IIB     | 2,01–4,0 mm mit Ulzeration                         | Keine   | Keine              |
|         | > 4,0 mm, keine Ulzeration                         | Keine   | Keine              |
| IIC     | > 4,0 mm mit Ulzeration                            | Keine   | Keine              |
| IIIA    | Jede Tumordicke, keine Ulzeration                  | Mikrometastasen   | Keine              |
| IIIB    | Jede Tumordicke mit Ulzeration                     | Mikrometastasen   | Keine              |
|         | Jede Tumordicke, keine Ulzeration                  | Bis zu drei Makrometastasen   | Keine              |
|         | Jede Tumordicke ± Ulzeration                       | Keine aber Satelliten- und/oder in-transit Metastasen   | Keine              |
| IIIC    | Jede Tumordicke mit Ulzeration                     | Bis zu drei Makrometastasen   | Keine              |
|         | Jede Tumordicke ± Ulzeration                       | Vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder in-transit Metastasen mit Lymphknotenbefall | Keine              |
| IV      |  |   | Fernmetastasen     |

**Abb. 7: Stadieneinteilung nach AJCC. Nach Garbe et al. (2005) – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom**

Im Primärtumorstadium ohne Metastasierung basiert die kurative Therapie auf radikaler Exzision der pigmentierten Läsion mit einem Sicherheitsabstand von 10mm. Im Falle einer

regionalen Metastasierung erfolgt eine radikale Lymphadenektomie der betroffenen Region. Bei inoperablen regionalen Metastasen oder Fernmetastasen erfolgt eine palliative Chemotherapie. Am häufigsten werden die Zytostatika Dacarbazin und Temozolomid, (alternativ Fotemustin oder Vindesin) in Monotherapie eingesetzt. Unterstützend kann eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  und/oder Interleukin 2 erfolgen. Interferon- $\alpha$  hat darüber hinaus Bedeutung in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms im Primärtumorstadium. Es ist die erste Substanz, die in prospektiv randomisierten Studien zu einem signifikant längerem rezidivfreien Überleben sowie längerem Gesamtüberleben für die Behandelten geführt hat. Eine adjuvante Therapie mit Interferon- $\alpha$  über 18 Monate sollte daher allen Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko angeboten werden, soweit keine Kontraindikationen bestehen. Eine adjuvante Chemotherapie zeigte in Studien dagegen keinen Nutzen in der Rezidivvorbeugung (Garbe et al. 2005).

Alle genannten Therapieoptionen weisen jedoch mehr oder weniger gravierende Nebenwirkungen auf, weshalb ein verlässliches Staging Voraussetzung für eine optimale, risikoadaptierte Therapie darstellt (Löffler 2007 a; in Nuklearmedizinische Onkologie). Nach erfolgter Diagnostik des Primärtumors durch klinische Untersuchung und Dermatoskopie schließt sich hierbei eine risikoadaptierte Ausbreitungsdiagnostik an, um evtl. bereits vorhandene Metastasen zu erkennen. Anschließend sind Nachsorgeuntersuchungen in engen Intervallen von entscheidender Bedeutung, um auftretende Rezidive in einem frühen Stadium zu erkennen. Sowohl die Ausbreitungsdiagnostik als auch die Nachsorge des malignen Melanoms stützen sich hierbei im Wesentlichen auf zwei diagnostische Modalitäten: die bildgebenden Verfahren sowie die Bestimmung von Tumormarkern aus dem Serum. Im Falle der Bildgebung kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Die Sonographie wird bei der Fragestellung einer regionären Lymphknotenmetastasierung eingesetzt. In der allgemeinen Rezidiv- oder Fernmetastasendiagnostik weist sie jedoch nur einen begrenzten Nutzen auf. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) können maligne Veränderungen anhand morphologischer Kriterien wie der Dichte des Gewebes, seiner Gefäßpermeabilität sowie Größe und Form des Herdes als malignitätsverdächtig diagnostizieren.

Im Gegensatz zu diesen klassischen, morphologischen Bildgebungsverfahren steht mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Kombinationsuntersuchung PET/CT nun ein molekulares Bildgebungsverfahren zur Verfügung, das es ermöglicht, Stoffwechselvorgänge in Geweben durch radioaktive Marker sichtbar zu machen. Tumorgewebe können auf Grund ihrer hohen Wachstums- und Stoffwechselrate mit dieser

Methode noch sensitiver diagnostiziert werden. Gerade die FDG-PET und FDG-PET/CT mit dem radioaktiv markierten Glukoseanalogon [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluordesoxyglukose haben seit den 90er Jahren zunehmend Bedeutung in Staging, Rezidivdiagnostik und Therapiemonitoring maligner Tumoren im Allgemeinen und des malignen Melanoms im Speziellen erlangt (Fletcher et al. 2008).

Das Messverfahren der PET beruht auf der Emission von positiv geladenen Anti-Teilchen des Elektrons (Positronen) beim radioaktiven Zerfall von Atomkernen, die einen Überschuss an positiven Kernbausteinen tragen. Es werden verschiedene radioaktive Isotope als Positronenstrahler eingesetzt. Einer der am häufigsten verwendeten Positronenstrahler in der PET/CT ist  $^{18}\text{F}$ . Daneben finden noch  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  und  $^{15}\text{O}$  Verwendung. Die molekulare Bildgebung wird durch die Kopplung des Positronenstrahlers an biologisch aktive Substanzen wie z.B. Glukose ermöglicht. Bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der erhöhte Glukosemetabolismus maligner Zellen beschrieben (Warburg et al. 1924). Bei onkologischen Fragestellungen wird hauptsächlich die PET mit dem radioaktiven Glukoseanalogon [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluordesoxyglukose eingesetzt (FDG-PET), die eine hohe Sensitivität und ausreichende Spezifität bei vielen malignen Tumoren aufweist (Fletcher et al. 2008). Gerade Melanomzellen bieten auf Grund ihres hohen Stoffwechsels gute Voraussetzung für diese Form der Bildgebung (Yamada et al. 2005).

Zunehmend häufiger wird eine PET/CT Untersuchung durchgeführt, bei der durch Kombination eines PET- mit einem CT-Tomographen eine Hybridbildgebung aus morphologischer und funktioneller Bildgebung ermöglicht wird. Der wesentliche Vorteil der Kombinationsuntersuchung liegt in der besseren räumlichen Zuordnung von Befunden, der besseren Läsionscharakterisierung sowie dem Zeitgewinn für den Patienten.

Bei Erstdiagnostik im Primärtumorstadium des malignen Melanoms kommt noch eine weitere nuklearmedizinische Technik zum Einsatz, die Darstellung des Wächterlymphknotens mit Hilfe der SLN-Szintigraphie (Sentinel-Lymphnode-Szintigraphie). Die darauf folgende Biopsie des Wächterlymphknotens ermöglicht eine adaptierte Therapie und eine bessere Prognoseeinschätzung. Die Technik wurde von der Weltgesundheitsorganisation anerkannt (Cascinelli et al. 2000; Pfeifer et al. 1999) und gehört zum aktuellen Staging der American Joint Cancer Committee (AJCC)-Klassifikation (Balch et al. 2001 b, Dubois et al. 2001). Die Wächterlymphknotenbiopsie wurde entwickelt, um selektiv den ersten drainierenden Lymphknoten des regionären Lymphabstromgebietes zu identifizieren. Die Methode ist für Patienten geeignet, die klinisch keine Hinweise für regionale Lymphknotenmetastasen

aufweisen (unter Verwendung herkömmlicher diagnostischer Verfahren wie LK-Sonographie und Palpation) und wird in deutschen Zentren ab einer Tumordicke von 1mm sowie bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (Clarklevel IV/V, Ulzeration) empfohlen (AWMF -Leitlinien-Register; Morton et al. 1992). In nur weniger als 5% der Fälle wird der Sentinel-Lymphknoten übersprungen. Die Prozedur beinhaltet eine präoperative Lymphknotenszintigraphie mit anschließendem operativem Aufsuchen des/der radioaktiv markierten Lymphknoten(s) mit Hilfe einer Blaufärbung und/oder eines  $\gamma$ -Detektors. Falls der entnommene Sentinellymphknoten im anschließenden Schnellschnittverfahren das Vorhandensein von Mikrometastasen bestätigt, wird die Operation ausgeweitet und die entsprechenden Lymphknotenstation ausgeräumt. Dieses Vorgehen wird empfohlen, auch wenn der prognostische Vorteil bisher noch nicht eindeutig durch Studien gesichert werden konnte. Die Korrelation mit einer schlechteren Prognose bei Nachweis von Mikrometastasen in der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie konnte dagegen in mehreren Studien eindeutig belegt werden (Garbe et al. 2005).

Sobald der Patient sich in einem Krankheitsstadium befindet, in dem nicht nur Mikrometastasen, die nur durch die Sentinel-Lymph-Node Biopsie erkannt werden können, sondern auch Makrometastasen vorliegen, können diese durch verschiedene Bildgebungsmethoden diagnostiziert werden.

Zum Einsatz der FDG-PET in der primären Diagnostik des malignen Melanoms liegen zahlreiche Studien vor (Schwimmer et al. 2000, Mijnhout et al. 2001, Prichard et al. 2003), häufig auch vergleichende Studien der beiden Untersuchungsmethoden SLN-Szintigraphie und FDG-PET im Staging und Erkennen von Mikrometastasen (Acland et al. 2001 und Belhocine et al. 2002). Die Mehrzahl dieser Studien weist jedoch daraufhin, dass die FDG-PET für das Staging (Primärdiagnostik) der Krankheitsstadien (I und II) weniger geeignet ist als für fortgeschrittenere Stadien (III/IV), da sie in der Diagnostik von Mikrometastasen in regionalen Lymphknoten eine mangelnde Sensitivität aufweist und Fernmetastasen in diesen Stadien zumeist noch nicht vorliegen. Zum Einsatz des moderneren Kombinationsverfahren FDG-PET/CT in der Primär- und Rezidivdiagnostik liegen inzwischen ebenfalls Studien vor, jedoch in geringerer Anzahl (Reinhardt et al. 2006 a). Diese Studie befasste sich dabei primär mit dem Vergleich der PET/CT mit ihrem Vorgänger, der alleinigen PET während unsere Studie nur noch das neuere Verfahren PET/CT und dessen Einsatz in der Rezidivsituation untersucht.

Auf Grund der komplexen Metastasierungswege des malignen Melanoms sollte dennoch berücksichtigt werden, dass eine mögliche Fernmetastasierung die regionalen Lymphknotenstationen überspringen und auch bei negativem Sentinel-Lymphknoten vorliegen kann und dies auch schon in frühen Stadien (Quan et al. 2005). Gerade Patienten mit hohem Risikoprofil (Hochrisikomelanom) profitieren von einem Einsatz der FDG-PET/CT im initialen Staging und natürlich in der Nachsorge (Vereecken et al. 2005). Für eine ausgewählte Gruppe von Melanom-Patienten könnte sich die FDG-PET/CT somit auch schon in frühen Stadien als kosteneffektive Methode etablieren (Belhocine et al. 2006). Ebenso muss die durchschnittliche zeitliche Dauer bis zum Auftreten manifester Metastasen berücksichtigt werden. Dieses liegt bei Metastasen im regionalen Lymphabflussgebiet des Melanoms bei durchschnittlich 24, bei Fernmetastasen bei 33 Monaten (Hölzel et al. 1996). Nach erfolgtem Staging ist eine konsequente Nachsorge für Melanom-Patienten entscheidend, um eventuell auftretende Rezidive frühzeitig und somit in einem potentiell kurativem Stadium zu erkennen. Für die Nachsorge des malignen Melanoms kommen wiederum die genannten bildgebenden Verfahren MRT, CT und FDG-PET bzw. FDG-PET/CT zum Einsatz. Der Einsatz der FDG-PET/CT Technik in der Nachsorge zur Diagnostik von Rezidiven und im Re-Staging des malignen Melanoms ist bisher erst relativ selten untersucht worden. Dennoch zeichnet sich schon jetzt ab, dass die FDG-PET/CT in diesem Einsatzgebiet zunehmend entscheidende Bedeutung erlangen könnte (Iagaru et al. 2007). Diese und Studien zur Vorgänger-Modalität FDG-PET weisen daraufhin, dass diese Form der Bildgebung in der Metastasensuche, Rezidivdiagnostik und im Re-Staging vielversprechend ist und auch potentielle Relevanz für die Beurteilung des Therapieansprechens hat.

Zusammengefasst zeigte die FDG-PET/CT in der Metastasensuche eine sehr hohe Sensitivität, beim Primärstaging von ca. 94% und in weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadien von bis zu 100%, (Spezifität 98-100%), womit sie besonders zur Rezidivdiagnostik hervorragend geeignet ist (Iagaru et al. 2007). Besonders viszerale Fernmetastasen (ungünstigste Prognose) werden mit dieser Methode am sensitivsten erkannt. Mangelnde Sensitivität tritt nur im Falle von kleinen Lungenherden und Hirnmetastasen auf (Acland et al. 2000 und Paquet et al. 1998).

Neben der Bildgebung spielt auch die Bestimmung der Tumormarkerwerte eine wichtige Rolle in der Nachsorge Rezidiv-gefährdeter Patienten. Seit einigen Jahren stehen hierfür die kommerziell erhältlichen Tumormarker S100- $\beta$  und das Protein MIA (melanoma inhibitory activity) zur Verfügung. Hierbei werden im Blut zirkulierende Makromoleküle verwendet,

deren Anstieg oder Konzentrationsänderung mit dem Auftreten und Wachstum von Tumorgewebe korrelieren. Beide Tumormarker wurden in zahlreichen Studien untersucht (Hein et al. 2006). Es zeigte sich für beide Marker eine gute Spezifität sowie abhängig vom Erkrankungsstadium eine ausreichende Sensitivität, um sie als Screeningtest zur Metastasensuche in der Nachsorge einzusetzen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Sensitivität beider Marker deutlich mit der vorhandenen Tumormasse und somit dem Stadium der Erkrankung korreliert. Auf Grund dieser Korrelation eignen sich beide Marker im frühen Krankheitsstadium weniger gut als Prognoseparameter und zur Verlaufskontrolle. Im Stadium III und V konnte eine ähnliche Sensitivität beider Tumormarker von ca. 40-46% und eine Spezifität von 85-95% nachgewiesen werden (Hein et al. 2006).

Weiteren prognostischen Wert weisen S100- $\beta$  und MIA in ihrer starken Assoziation mit dem Gesamtüberleben auf (Hansson et al. 1997). Auch kann ein Abfall der Tumormarkerwerte ein Therapieansprechen während einer Chemotherapie anzeigen.

Es gibt aber auch Studien, die den diagnostischen Nutzen auf Grund der teilweise mangelnden Sensitivität von S100- $\beta$  und MIA eher kritisch sehen. So konnten in einer Studie 20-50% der Patienten, die nur eine limitierte, regionale Lymphknotenmetastasierung aufwiesen nicht durch einen Anstieg des Serumspiegels von S100- $\beta$  oder MIA identifiziert werden (Reinhardt et al. 2002).

Ebenso sind falsch positive Ergebnisse bei anderen Krebserkrankungen, renaler Insuffizienz, kardiovaskulären Eingriffen und vor allem zerebralen Schädigungen und Polyneuropathien möglich.

In der Rezidivsituation des malignen Melanoms (nach einem tumorfreien Intervall) ist die Wertigkeit einer einzelnen oder kombinierten Bestimmung beider Marker bisher erst in wenigen Studien untersucht worden und führte zu widersprüchlichen Ergebnissen. Da jedoch beide Marker auch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nur eine Sensitivität von weniger als 50% aufweisen, ist die Suche nach neuen, evtl. sensitiveren Marken noch nicht abgeschlossen.

Besondere Bedeutung haben das genaue Staging sowie engmaschige Nachsorgeuntersuchungen sowohl durch Bestimmung der Tumormarker als auch mit Hilfe bildgebender Verfahren für Patienten mit so genanntem „Hochrisikomelanom“. Wie aus der neuesten Ausgabe des American Joint Committee of Cancer (AJCC) hervorgeht, weist das Hochrisikomelanom mit über 35-50% ein sehr hohes Rezidiv- und Sterblichkeitsrisiko auf (Tarhini et al. 2009). In diese Kategorie fallen nach AJCC die Stadien IIC, IIIB, IIIC und IIIA

bei makroskopisch-positivem Sentinel-Lymphknoten. Auf der anderen Seite ist es z.T. noch unklar, welche diagnostischen Modalitäten zum Einsatz kommen sollten, um ein möglichst effektives Nachsorgeschema gerade für diese Risikopatienten zu erstellen.

Die Leitlinie: Malignes Melanom (Garbe et al. 2005) empfiehlt bezüglich der Nachsorge des malignen Melanoms ein Nachsorgeschema, das sich an der Tumordicke und dem Erkrankungsstadium orientiert und bei höheren Stadien der Erkrankung (III und IV) alle 3-6 Monate eine Bestimmung des Tumormarkers S100-β sowie eine bildgebende Untersuchung vorsieht.

| Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten) |                                       |  |                                      |   |   |
|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|---|---|
| Stadium und Tumordicke   | Körperliche Untersuchung 1. - 5. Jahr | Körperliche Untersuchung 6. - 10. Jahr | Lymphknoten-sonographie 1. - 5. Jahr | Blutuntersuchung* <sup>2</sup> 1. - 5. Jahr | Bildgebende Untersuchung* <sup>3</sup> 1. - 5. Jahr |
| I = < 1 mm   | 6                                     | 12                                     | Keine                                | Keine                                       | Keine* <sup>4</sup>                                 |
| I + II > 1 mm  | 3                                     | 6 - 12                                 | 6                                    | 6   | Keine   |
| III* <sup>1</sup>  | 3                                     | 6                                      | 3 - 6                                | 3 - 6                                       | 6   |
| IV   | Individuell                           |  |                                      |   |   |

\*<sup>1</sup> Das neue AJCC–Stadium IIC (> 4 mm Tumordicke plus Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.  
\*<sup>2</sup> Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP), und Protein S–100B  
\*<sup>3</sup> Abdomen–Sonographie und Röntgen–Thorax–Untersuchung oder CT bzw. MRT oder PET  
\*<sup>4</sup> Bei Durchführung adjuvanter Therapien alle 6 – 12 Monate  
C. Garbe, D. Schadendorf dt. Ärzteblatt (2003) Heft 26; Seite A1804-A1808

**Abb. 8: Nachsorgeschema des malignen Melanoms. Nach Garbe et al. (2005) – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom**

Ob jedoch im Falle der Tumormarker eine Optimierung der Nachsorge durch die Bestimmung zusätzlicher Marker wie z.B. MIA erreicht werden kann, ist bisher noch nicht durch Studien gesichert. Ebenso wenig konnte die aktuelle Studienlage klären, ob dem stadienadaptierten Einsatz der FDG-PET oder FDG-PET/CT als bildgebende Verfahren in der klinischen Praxis bisher ein ausreichender Stellenwert eingeräumt wird. Das derzeitige Nachsorgeschema enthält bezüglich des Einsatzes der Bildgebungsverfahren nur die Empfehlung, ab Stadium III eine halbjährliche Abdomen-Sonographie und Röntgenthorax oder eine CT- bzw. MRT- oder FDG-PET-Untersuchung durchzuführen.

Die nuklearmedizinische Diagnostik in Form der FDG-PET und FDG-PET/CT könnte hierbei durch direkte Messung der Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes mit dem „Imaging-Biomarker“, der FDG, die höchste Sensitivität unter den bildgebenden Verfahren erreichen und eine höhere Sensitivität als die serologischen Tumormarker.

Gerade in der Nachsorge des Hochrisikomelanoms stellt sich die Frage, wie der direkte Vergleich dieser beiden diagnostischen Modalitäten im Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität sowie ihre prognostische Aussagekraft ausfällt, und ob eine Kombination der serologischen Diagnostik (Tumormarker) mit der nuklearmedizinischen Bildgebung mithilfe des Imaging-Biomarkers FDG eine noch höhere Genauigkeit erzielen kann.

Diese interessante Fragestellung ist in der aktuellen Literatur bislang noch nicht beantwortet worden. Es fehlen Studien, die die Wertigkeit der FDG-PET/CT in Kombination und im Vergleich mit der serologischen Diagnostik untersuchen, gerade im Einsatz in der Nachsorge des Hochrisikomelanoms. Bisher beschäftigte sich auch noch keine Studie mit der Analyse von Überlebenszeiten und der prognostischen Aussagekraft der verschiedenen diagnostischen Verfahren.

Die folgende Studie konzentriert sich deshalb auf die Klärung folgender Fragen:

Wie hoch sind die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Verfahren (FDG-PET/CT und Tumormarker) in der Nachsorge des Hochrisikomelanoms?

Ist eine Kombination der diagnostischen Verfahren mit einer höheren Sensitivität/Spezifität verbunden?

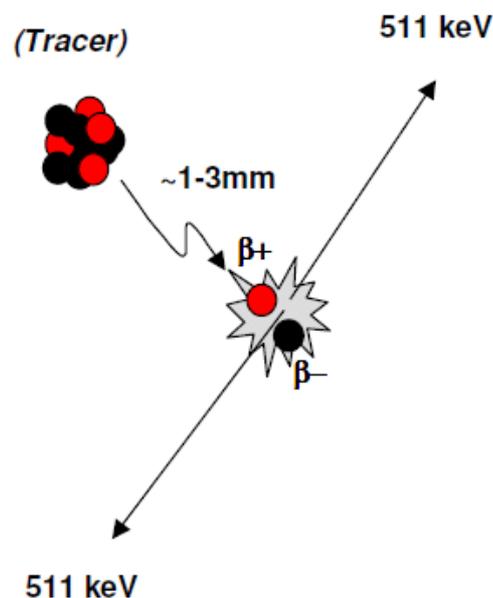
Welchen prognostischen Wert weisen die Untersuchungsergebnisse der Bildgebung (FDG-PET/CT) und der Tumormarker (S100- $\beta$  und MIA) im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf?

## 2. Grundlagen

### 2.1. Die PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder des Körpers erzeugt, indem es die Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus sichtbar macht und damit physiologische und biochemische Vorgänge abbildet. Sie wird deshalb als molekulare Bildgebung bezeichnet. Zu Beginn einer PET-Untersuchung wird dem Patienten intravenös ein Radiopharmakon (ein Radionuklid oder eine mit einem Radionuklid markierte Substanz) verabreicht. Bei der PET werden Radionuklide verwendet, die Positronen emittieren ( $\beta^+$ -Strahler).

Sie nutzt hierbei die Charakteristik der bei der Positronenvernichtung entstehenden Gammastrahlung. Das Positron wird von den Kernen des Radionuklids mit einer bestimmten kinetischen Energie emittiert. Nach Reaktion mit einem Elektron im Körper werden beide in zwei unter  $180^\circ$  emittierte Gammaquanten (Photonen) mit jeweils 511 keV-Energie umgewandelt (sog. Annihilation = Vernichtung).



**Abb. 9: Emission des Positrons und Entstehung der Vernichtungsstrahlung. Nach IMPN, Ringler R - Moderne Hybridbildgebung, RK 409**

Der Positronenemissionstomograph registriert über zirkuläre Detektorsysteme das zeitgleiche Auftreffen der beiden  $\gamma$ -Quanten (typische Zeitfenster der Nachweiselektronik: 4,5 bis 15 Nanosekunden = Koinzidenzzeitfenster), und rekonstruiert über Berechnung einer gedachten

Linie zwischen den Endpunkten ihres Fluges (LOR = Line of Response oder Koinzidenzlinie) den Ursprungsort der Strahlung (Ziegler 2007a; in Nuklearmedizinische Onkologie). Als Detektoren kommen verschiedene Kristalle zum Einsatz. Ältere, kommerziell erhältliche Systeme für die klinische PET benutzen am häufigsten als Detektormaterial Wismutgermanat „BGO“ ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ), das eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit für Vernichtungsquanten hat. Dieses ist jedoch nicht sehr leuchtstark und benötigt eine lange Lichtabklingzeit. Neuere Systeme nutzen die seit Anfang der 1990er Jahre erhältlichen Materialien LSO (Cer-dotiertes Lutetium-Oxyorthosilikat) und GSO (Cer-dotiertes Gadolinium-Oxyorthosilikat). Diese leuchtstarken und schnellen Materialien (kürzere Abklingzeit) ermöglichen es, PET-Systeme mit deutlich kleineren Koinzidenzzeitfenstern und somit einer schnelleren Zeitmessung zu bauen, als dies mit dem Kristallmaterial BGO möglich ist (Melcher et al. 1990 und 1992). Im Kristall werden die eintreffenden  $\gamma$ -Quanten in Lichtblitze umgewandelt, anschließend durch Photomultiplier registriert und durch eine nachgeschaltete Photokathode in Elektronen umgewandelt. Nach Vervielfachung durch mehrere Dynodenstufen können diese an einer Anode als Strom gemessen werden, der sich direkt proportional zur Energie der eingestrahlten  $\gamma$ -Strahlung verhält.

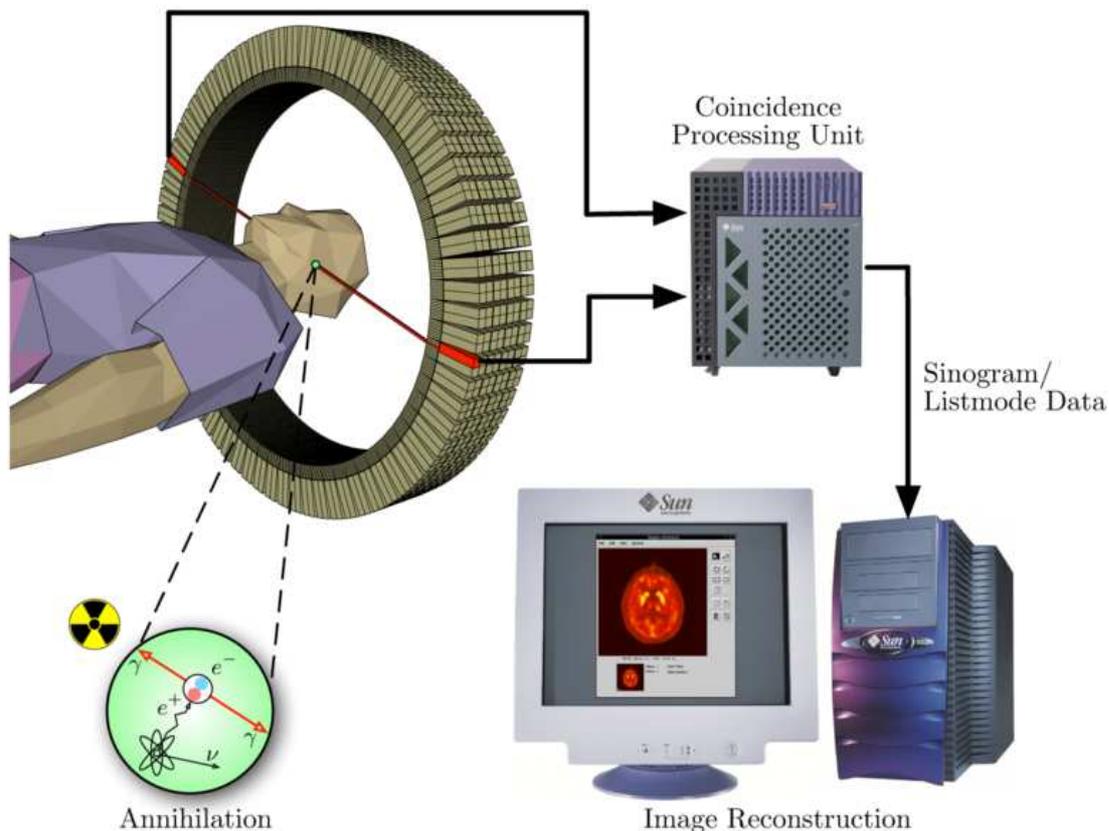


Abb. 10: Prinzipielles Verarbeitungsschema der PET. Nach Langner (2003)

Bei der Messung der Koinzidenzereignisse müssen verschiedene physikalische Phänomene berücksichtigt werden. Die Koinzidenzstrahlung kann auf dem Weg in die Detektoren absorbiert oder gestreut werden. Detektoren weisen eine begrenzte Nachweisempfindlichkeit auf und sie benötigen für die Messung Zeit. Darüber hinaus ist auch bei noch so klein gewähltem Zeitfenster keine Garantie gegeben, dass ausschließlich koinzidente Ereignisse erfasst werden. Ziel der PET ist es, ausschließlich echte Koinzidenzen, sog. „Trues“ zu messen. Dies ist der Fall, wenn zwei entstandene  $\gamma$ -Quanten das Untersuchungsvolumen ohne Wechselwirkung (Streuung) oder Absorption durchqueren konnten, anschließend ihre volle Energie in zwei in Koinzidenz geschalteten Detektoren deponieren, und im Anschluss von der Messelektronik als solche auch erkannt werden.

Neben den echten Koinzidenzen treten jedoch auch gestreute, zufällige und mehrfache Koinzidenzereignisse auf (entsprechend im Englischen: true, scatter, random, multiple). Eine gestreute Koinzidenz entsteht, wenn eines der beiden Photonen mindestens eine Compton-Streuung erfahren hat, bevor es vom Detektor registriert wird. Dabei kommt es zu einer Richtungsänderung des Photons und die errechnete Verbindungslinie der getroffenen Detektoren ordnet den Entstehungsort der Vernichtungsstrahlung falsch zu. Dies führt zu einer Verschlechterung der Bildqualität.

Zufällige Koinzidenzen entstehen, wenn zwei Photonen aus zwei unterschiedlichen Vernichtungen „zufällig“ innerhalb des Koinzidenzzeitfensters zwei Detektoren treffen. Hierdurch wird eine komplette Fehlinformation generiert.

Mehrfache Koinzidenzen treten auf, wenn mehr als zwei Photonen von verschiedenen Detektoren innerhalb des Koinzidenzzeitfensters erfasst werden (Brasse et al. 2005).

## 2.2. Aufnahmemodi

### 2.2.1. 2D-Aufnahmemodus

Vor allem ältere PET-Tomographen verfügen neben dem heute häufiger verwendeten 3D-Modus auch über einen 2D-Aufnahmemodus. Hierbei werden lediglich Ereignisse auf Koinzidenz geprüft, die sich in Kristallen desselben Detektorringes ereignen. Es wird zwischen einem "elektronischen" und einem "echten" 2D-Modus unterschieden: Beim "echten" 2D-Aufnahmemodus werden Wolframsepten transversal zwischen den einzelnen Detektorelementen positioniert, um Photonen, die nicht streng radialen Ursprungs sind, zu

stoppen; beim "elektronischen" 2D-Modus wird dies durch entsprechende Verschaltung der Koinzidenzprüfung, die nur auf Koinzidenzen innerhalb des selben Ringes prüft, erreicht (Daube-Witherspoon et al. 1987).

### 2.2.2. 3D-Aufnahmemodus

Der 3D-Aufnahmemodus ist der am häufigsten verwendete Akquisitionsmodus in den PET und PET/CT-Tomographen der neueren Generation. Hierbei werden nicht nur Koinzidenzen zwischen zwei Kristallen innerhalb desselben Detektorrings, sondern auch zwischen verschiedenen Detektorringen nachgewiesen. Alle transaxialen und axialen Detektorelemente des Gerätes sind winkelnunabhängig miteinander in Koinzidenz geschaltet. In neueren PET und PET/CT-Systemen ist dies häufig der einzig verfügbare Aufnahmemodus. Durch den größeren betrachteten Raumwinkel ergibt sich im Vergleich zum 2D-Aufnahmemodus eine erhöhte Sensitivität, da nicht nur radiale, sondern auch schräg einfallende Koinzidenzen erfasst werden. Somit verringert sich die Strahlenexposition des Patienten durch einen geringeren Bedarf an Radioaktivitätsapplikation signifikant, jedoch zu Lasten eines erhöhten Anteils gestreuter und zufälliger Koinzidenzen. Die Korrekturen für den Anteil der gestreuten Quanten sind somit essenziell um den 3D-Modus voll nutzen zu können (Bendriem et al. 1998).

### 2.2.3. 4D-Datenakquisition und „Time of flight“

Eine neuere Entwicklung ist die 4D-Datenakquisition, die neben der räumlichen auch noch die zeitliche Information beinhaltet und es damit ermöglicht, den zeitlichen Verlauf der Traceranreicherung im Patienten zu analysieren. Die „Time-of-flight“-PET ist ein spezielles tomographisches Messverfahren, das innerhalb eines Koinzidenzfensters von etwa 6 ns die Zeitdifferenz zwischen dem Auftreffen beider Gammaquanten misst. Damit kann nicht nur eine Aussage über den Verlauf der Koinzidenzlinie (Line-Of-Response = LOR) getroffen werden, sondern auch die Position der stattgefundenen Vernichtung auf dieser Linie bestimmt werden. Spielt man in die Listmode-Daten synchronisierte Triggersignale ein, lassen sich die Daten z.B. in verschiedene Herzphasen oder Atemphasen einteilen. Die Herausforderung liegt darin, die entsprechende Zeitauflösung von 600 Pikosekunden zu erreichen, die PET/CT-Tomographen der neuesten Generation inzwischen gewährleisten können (Budinger 1983).

## 2.3. Korrekturverfahren

Aufgrund der oben erwähnten Einflüsse in der Erfassung der Koinzidenzereignisse (Zufallskoinzidenzen, Streuung) sind die Messdaten mit verschiedenen Fehlern behaftet und bedürfen aus diesem Grund schon in den Rohdaten und vor der Bildrekonstruktion mehrfacher Korrekturen. Die koinzidenten  $\gamma$ -Quanten, die innerhalb einer LOR (Koinzidenzlinie) zwischen zwei Detektoren gemessen werden, bilden sich als Summe aus den echten (Trues), den gestreuten (Scatter) und den zufälligen Koinzidenzen (Randoms). Diese Ereignissumme muss auf Grund der Photonenabsorption innerhalb des gemessenen Objektes schwächungskorrigiert werden. Darüber hinaus entstehen wegen der Abklingzeit der Detektoren und einer endlichen Verarbeitungskapazität der Elektronik Totzeiteffekte, die durch eine Totzeitkorrektur ausgeglichen werden. Zusätzlich auftretende Mehrfachkoinzidenzen, d.h. Ereignisse, bei denen innerhalb des Koinzidenzzeitfensters mehr als zwei Detektoren ansprechen, werden schon bei der Messung selbst verworfen. Um eine korrekte räumliche Aktivitätsverteilung im Bild zu erreichen, müssen die gemessenen Koinzidenzereignisse entweder vor oder besser noch innerhalb der Rekonstruktion korrigiert werden (Mix 2007 a; in Nuklearmedizinische Onkologie).

### 2.3.1. Schwächungskorrektur

Schwächung der Photonenstrahlung entsteht durch Absorption und Streuung. Dabei ist das Ausmaß der Schwächung von der Dichte des durchlaufenen Mediums abhängig. Die Schwächungskorrektur ist wegen der hohen Absorption der Annihilationsstrahlung im Gewebe die wichtigste Datenkorrektur in der PET. Eine Besonderheit in der PET ist die Tatsache, dass die Schwächung entlang einer Koinzidenzlinie nur von der Gesamtlänge zwischen den beiden Detektoren abhängt und unabhängig vom Entstehungsort der Annihilation auf dieser Linie ist. Auf Grund dessen ist es möglich, mit externen Strahlenquellen (z.B. rotierenden  $^{68}\text{Ge}$ -Stabquellen) die Korrekturfaktoren für die Schwächung zu messen. Es werden hierbei zwei Transmissionsmessungen durchgeführt, eine mit dem Patient innerhalb des Messfeldes (Sinogramm t) und eine ohne (Sinogramm b). Die Korrekturfaktoren ( $a_{tn}$ ) ergeben sich dann als Quotient der beiden, auf die gleiche Messzeit normierten Akquisitionen:  $a_{tn}=b/t$  (Meikle et al. 1993, Mix et al. 2001). Bei den Kombinationsgeräten PET/CT entfällt diese aufwändige Korrekturmessung. Die Schwächungskorrektur wird aus den rekonstruierten CT-Bildern gewonnen. Ein CT-Bild stellt

selbst die Verteilung der effektiven linearen Schwächungskoeffizienten  $\mu$  der Röntgenstrahlen für jeden Punkt der durchstrahlten Region dar, angegeben als CT-Werte in den Hounsfield-Einheiten. Mit Hilfe von Umrechnungstabellen wird einem gemessenen Hounsfield-Wert im Computertomographie-Schnitt der zugehörige lineare Schwächungskoeffizient  $\mu$  für Gammastrahlung der Energie 511 keV zugeordnet. Da eine Ganzkörperaufnahme mit einem modernen CT nicht länger als 30 Sekunden dauert, ist dieses Verfahren erheblich schneller als die früher übliche Schwächungskorrektur mithilfe externer Stabquellen (Burger et al. 2002).

### 2.3.2. Streustrahlungskorrektur

Der Anteil der gestreuten Koinzidenzen im PET liegt zwischen 10-20% im 2D-Modus und zwischen 30-50% im 3D-Modus. Streustrahlung entsteht besonders in der Umgebung großer Aktivitäten oder in der Nähe von Objekten mit starker Schwächung. Bei den in der nuklearmedizinischen Diagnostik für die PET verwendeten radioaktiven Isotopen tritt fast ausschließlich Compton-Streuung auf. Sie verursacht eine gewisse Ortungsverfälschung mit konsekutiver Bildverschlechterung und ist für das so genannte Untergrundrauschen verantwortlich. Eine Korrekturfunktion kann entweder anhand von Phantommessungen messtechnisch ermittelt oder unter Einbeziehung von Schwächungsdaten errechnet werden (Watson et al. 1996).

### 2.3.3. Korrektur zufälliger Koinzidenzen

Die Zahl der zufälligen Koinzidenzen ist von verschiedenen Parametern abhängig und kann sehr hohe Werte annehmen; deshalb muss die Anzahl der Randoms von der gemessenen Zählrate abgezogen werden. Es gibt zwei verschiedene Verfahren, die Rate der Zufallskoinzidenzen zu messen. Eine Methode besteht darin, kurz nach einer Koinzidenzmessung eine Messung in einem zweiten gleichgroßen Zeitfenster durchzuführen. Da die Messung in diesem zweiten Zeitfenster nicht durch ein Koinzidenzereignis ausgelöst wurde, müssen die dort ermittelten Koinzidenzen zufällig sein. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, die Anzahl der Singles (Einzelereignisse) zu registrieren und aus ihrer Rate die zu erwartende Zahl der Randoms zu errechnen (Brasse et al. 2005).

### 2.3.4. Totzeitkorrektur

Das Zeitintervall, in dem der Detektor nach Registrieren eines Ereignisses selbst nicht in der Lage ist, ein weiteres, neues Ereignis zu erkennen, welches somit unregistriert bleibt und verloren geht, wird als Totzeit bezeichnet. In dieser Zeit ist der Detektor paralysiert oder „tot“. Dies wird zum einen durch eine bestimmte Abklingzeit, die der Detektorkristall benötigt um neue Lichtimpulse weiterleiten zu können, bedingt, zum anderen limitiert die Geschwindigkeit der nachgeschalteten Elektronik die Erfassung, da sie Impulse nur bis zu einer Maximalfrequenz verarbeiten kann. Mit zunehmender Zählrate gewinnt die Totzeit des Messsystems an Bedeutung. Bei sehr hohen Zählraten weicht die gemessene Zählrate schließlich so stark von der realen Zählrate ab, dass diese Abweichung korrigiert werden muss, wenn man die Richtigkeit der Messung erhalten will. Die Korrektur erfolgt über das Erstellen einer Kalibrierreihe mit Hilfe von Strahlenquellen mit ansteigenden, bekannten Aktivitäten. Für die jeweilige Aktivität wird dann ein gültiger Korrekturfaktor errechnet (Mix 2007 b; in Nuklearmedizinische Onkologie).

### 2.3.5. Scannerabgleich und Kalibrierung

Die einzelnen Detektoren eines Tomographen und die nachgeschalteten Photomultiplier weisen ein unterschiedliches Ansprechverhalten auf. Deshalb ist eine sorgfältige elektronische Justierung der einzelnen Komponenten sowie ein Abgleich des Gesamtsystems erforderlich. Dabei werden mit Hilfe einer Normierungsmessung rechnerisch Faktoren ermittelt, die die Abweichungen der einzelnen Detektoren ausgleichen. Zum Einsatz kommen bei dieser Messung speziell gefüllte Zylinderphantome, die Linien- oder Punktstrahlenquellen enthalten. Zusätzlich muss eine Kalibrierung des Tomographen erfolgen. Darunter versteht man die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen registrierter Zählrate pro Volumeneinheit und der tatsächlichen Aktivitätskonzentration im Objekt mit Erstellung eines Korrekturfaktors. Auch hierbei kommen industriell gefertigte Kalibrierphantome zum Einsatz, um den jeweiligen Korrekturfaktor des Tomographen zu berechnen und somit eine absolute Quantifizierbarkeit der gemessenen Aktivität zu ermöglichen (Casey et al. 1995).

## 2.4. Bildrekonstruktion

Aus den Messdaten entsteht durch die Bildrekonstruktion unter Durchführung verschiedener Korrekturverfahren das Schnittbild, das die Grundlage für Analyse und Befundung ist. Das ältere Verfahren zur Bildrekonstruktion ist die gefilterte Rückprojektion (auch FBP für filtered back projection), die heute noch in erster Linie in der Computertomographie verwendet wird. Als sehr schneller Algorithmus kommt sie unter Verwendung optimierter Filter in der PET noch bei speziellen quantitativen Auswertungen von sehr großen Datenmengen zum Einsatz. Ansonsten wurde sie mittlerweile von den so genannten iterativen Rekonstruktionsverfahren ersetzt. Wie auch in der Mathematik ist dies eine Methode, bei der man sich einer Lösung durch wiederholtes Anwenden des gleichen Algorithmus schrittweise annähert (iter = lateinisch "Schritt"). Die 2D-Verfahren heißen MLEM, OSEM oder AW-OSEM. Alle diese Verfahren beginnen mit einer angenommenen Tracerverteilung, die mit jedem Rechendurchlauf durch Vergleich und Korrektur den tatsächlichen Gegebenheiten angenähert wird. Iterative Verfahren erfordern eine hohe Rechnerleistung. Es lässt sich eine hohe Auflösung erreichen, jedoch verstärkt sich mit höherer Auflösung auch das Bildrauschen und Rundungsfehler wirken sich zunehmend aus, was zu einer Verschlechterung der Bildqualität führt. Relativ neu sind 3D-Verfahren der iterativen Bildrekonstruktion. Sie sind mathematisch sehr komplex und erfordern noch eine weitaus höhere Rechnerleistung (Mix 2007 c; in Nuklearmedizinische Onkologie).

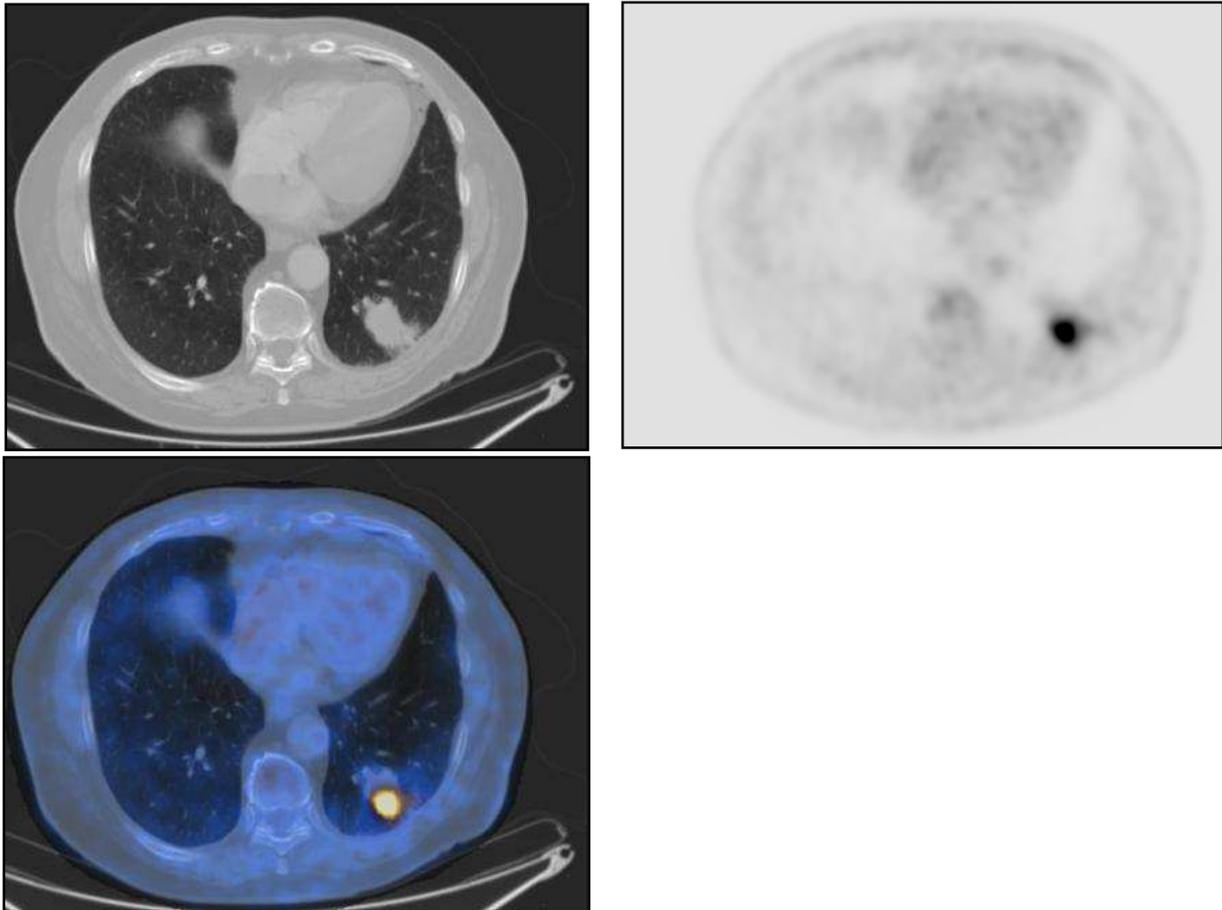
## 2.5. Die PET/CT

Die PET liefert ausgezeichnete funktionelle Informationen, allerdings mit einer deutlich geringeren Ortsauflösung als z.B. Computertomographie und Kernspintomographie. Das Auflösungsvermögen der PET liegt bei etwa 4-6mm, während ein CT eine Auflösung von bis zu 0,35mm erreicht. Ein PET/CT kombiniert diese hohe Ortsauflösung und detailreiche Darstellung der Morphologie durch das CT mit den sensitiven Stoffwechsellinformationen der PET. Das erste kombinierte PET/CT-Gerät wurde 1998 hergestellt. Beide Modalitäten konnten nun weitgehend simultan eingesetzt werden, womit Fehler in der räumlichen Ausrichtung minimiert werden konnten, da eine Umlagerung des Patienten nun nicht mehr nötig ist (Beyer et al. 2000). Bei PET/CT-Tomographen erfolgt die Berechnung der Schwächungskorrektur der PET-Daten aus den Hounsfield-Werten der CT-Daten. Die

aufwändige Korrekturmessung mit einer eigenen Strahlenquelle, die bei reinen PET-Scannern nötig war, entfällt. Da die Aufnahme des CT-Scans erheblich schneller erfolgt als die früher nötige Transmissionsaufnahme mit Strahlenquelle, ergibt sich daraus auch eine deutliche Verkürzung der Aufnahmedauer von bis zu 40%. Heutige Geräte benötigen eine Untersuchungszeit von 15 bis 30 Minuten. Es stehen zwei unterschiedliche Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Wenn die CT-Untersuchung primär nur zur Schwächungskorrektur der PET-Daten benötigt wird, reicht eine niedrigere Auflösung des CT-Bildes zur anatomischen Lokalisierung aus und es wird nur ein so genanntes low-dose CT durchgeführt, was mit einer geringeren Strahlenbelastung verbunden ist. Wird dagegen zusätzlich zu den PET-Daten auch ein CT mit vollständiger diagnostischer Information benötigt, wird ein diagnostisches CT erstellt. Klinische PET/CT-Tomographen bestehen aus einem Computertomographen- und einem PET-Tomographen, der axial versetzt ist. In modernen Geräten werden Tomographen der aktuellsten Generation kombiniert. PET/CT-Tomographen für den klinischen Einsatz haben reine PET-Tomographen mittlerweile nahezu vollständig verdrängt (Ziegler 2007 b; in Nuklearmedizinische Onkologie).



**Abb. 11: Biograph TruePoint PET/CT Tomograph. Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar - Homepage (<http://www.nuk.med.tu-muenchen.de/>)**



**Abb. 12: PET/CT – CT-, PET- und Fusionsbild (v. links nach rechts). Patient mit pulmonalem Rundherd im linken Unterlappen unklarer Dignität. Die PET/CT zeigt eine Malignom-typische FDG-Anreicherung des Herdes (aus: Nuklearmedizin - Tumordiagnostik mit PET/CT; Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München).**

## 2.6. Das Radiopharmakon [<sup>18</sup>F]-Fluordesoxyglukose

Bei onkologischen Fragestellungen kommt heute vor allem die [<sup>18</sup>F]-Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET und -PET/CT) zum Einsatz, die eine hohe Sensitivität für die Bestimmung des regionalen Glukosemetabolismus bei vielen Tumoren aufweist (Fletcher et al. 2008). Warburg et al. hatten bereits 1924 den erhöhte Glukosemetabolismus maligner Zellen beschrieben. Dies kann diagnostisch durch den Einsatz des Radiopharmakons FDG genutzt werden, das über die physiologischen Glukose-Transportwege in die Zelle aufgenommen wird. Ein Radiopharmakon besteht aus einem Radionuklid mit geeigneten physikalischen Daten für die externe Messung, in diesem Fall das Isotop <sup>18</sup>F, und besitzt als zweite Komponente, ein Tracer-Molekül, das eine geeignete Pharmakokinetik mit hoher

Anreicherung im Zielorgan aufweist, in diesem Fall Glukose. [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG ist ein  $\beta^+$ -Strahler, wie alle bei der PET eingesetzten Nuklide. Die Herstellung des Radionuklids  $^{18}\text{F}$  erfolgt in einem Zyklotron.  $^{18}\text{F}$  besitzt mit 109,8 Minuten im Vergleich zu anderen Radionukliden ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ) eine vergleichsweise lange Halbwertszeit.

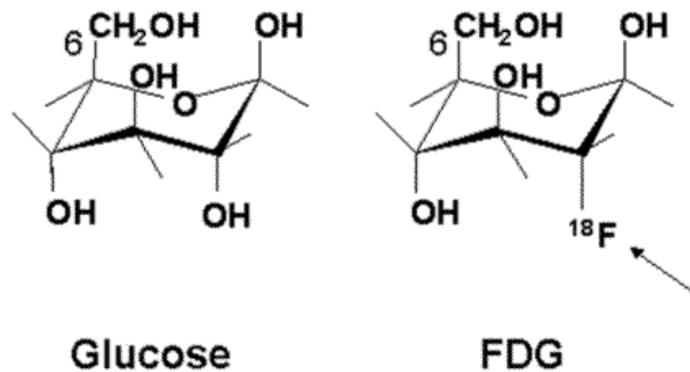
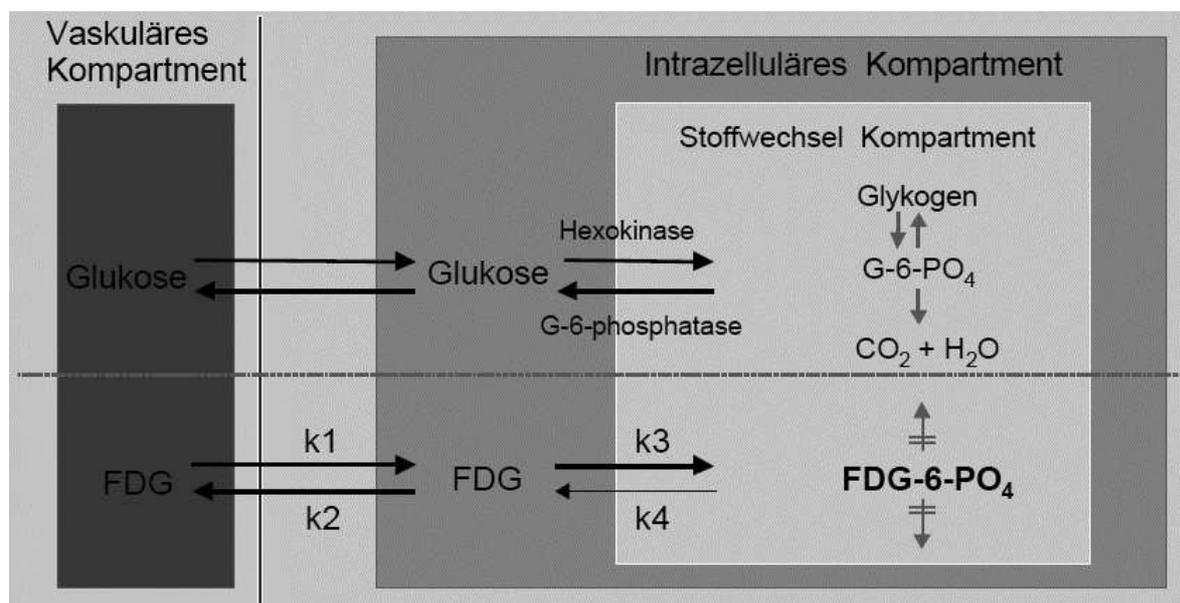


Abb. 13: Das Radiopharmakon [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar - Homepage (<http://www.nuk.med.tu-muenchen.de/>)

[ $^{18}\text{F}$ ]-FDG wird über Glukosetransporter (in hohem Maße Glut 1) aktiv in die Zelle aufgenommen und anschließend durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert, wonach es die Zelle nicht mehr verlassen kann. Nach diesem Stoffwechselschritt kann das Substrat jedoch im Gegensatz zur normalen Glukose nicht weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert in der Zelle (so genanntes „metabolic trapping“). Als polare Substanz kann FDG-6-Phosphat die Zellmembran nicht mehr penetrieren, womit, im klinischen Untersuchungszeitraum, ein Rücktransport von FDG in das Plasma vernachlässigt werden kann.



**Abb. 14: Kompartiment Modell nach Sokoloff et al. (1977)**

Die Konzentration von FDG im Gewebe zu einem bestimmten Zeitpunkt korreliert mit der Höhe des Glukosestoffwechsels. Die verabreichte Aktivität reichert sich kontinuierlich in Geweben mit hohem Glukosemetabolismus (z.B. Tumoren) an. Dort zerfällt dann das  $^{18}\text{F}$ -Radionuklid, wobei die Annihilationsstrahlung freigesetzt wird. Diese kann quantitativ zugeordnet werden und ermöglicht die Darstellung der FDG -Verteilung im Körper und somit des Tumorgewebes mit hohem Kontrast.

Als Marker des Glukosestoffwechsels erscheint FDG zunächst als recht unspezifischer Ansatz zum Nachweis von Tumorgewebe. Die meisten malignen Tumoren weisen jedoch gegenüber Normalgewebe einen quantitativ so stark gesteigerten Glukoseumsatz auf, dass ein Nachweis mit relativ hoher Sensitivität möglich ist. Als relevante Differentialdiagnosen können sich jedoch physiologische Prozesse wie Entzündungen, Stoffwechselfvorgänge in braunem Fettgewebe, Darmaktivität und Zyklus-bedingte FDG-Anreicherung im Ovar erweisen und zu falsch positiven Befunden führen. Die FDG-Anreicherung ist somit nicht spezifisch für den Tumornachweis (Krause et al. Nuklearmedizinische Diagnostik 2010). Eine mangelnde Sensitivität kann in der Diagnostik von kleinen Lungenmetastasen sowie Gehirnetastasen auftreten. Kleine Lungenrundherde weisen häufig nur einen geringen FDG-Uptake auf und zusätzlich reduzieren das geringe Volumen, sowie die durch Atemexkursion verursachte Bewegungsunruhe das Auflösungsvermögen. Hirnetastasen können auf Grund des hohen Glukosestoffwechsels des Gehirns schwerer erkannt werden, da die hohe Traceraufnahme des Hirngewebes und die hiermit verbundene Kontrastminderung die Erkennung von Tumorgewebe erschwert (Acland et al. 2000).<sup>1</sup>

## 2.7. Quantitative Datenauswertung - Standardized uptake value (SUV)

Für die quantitative Datenanalyse werden die schwächungskorrigierten PET-Daten in so genannte "standardized uptake values" umgerechnet. Hierbei wird die regionale Radioaktivität in ein Verhältnis zur injizierten Aktivität gesetzt. Zum interindividuellen Vergleich findet hierbei eine Normierung auf das Körpergewicht (body weight, BW), auf die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM) oder auf die Körperoberfläche (body surface area, BSA) statt (Zasadny et al. 1993).

---

<sup>1</sup> (Acland et al. 2000, Damian et al. 1996, Dietlein et al. 1999, Krug et al. 2000, Reinhardt et al. 2006 b, Tyler et al. 2000, Paquet et al. 1998, Rinne et al. 1998)

Anhand der Formel:

$$\text{SUV} = (\text{Aktivitätskonzentration (Bq/ml)} * \text{Normierungswert} / \text{applizierte Aktivität (Bq)})$$

lässt sich ein quantitativer Wert für den Glukosestoffwechsel des Tumors angeben. Für die meisten normalen Gewebe und Organe ist ein SUV-Wert zwischen 1 und 2 typisch. Bei erhöhtem Glukose-Stoffwechsel in einem Tumor finden sich im Allgemeinen deutlich höhere SUV-Werte. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Aktivitätskonzentration kleiner Tumoren (Größenordnung 1cm) und hiermit deren SUV-Wert in der PET unterschätzt werden kann (Partialvolumen-Effekt) (Rota Kops 2007; in Nuklearmedizinische Onkologie).

Allerdings ist auch der SUV-Wert stark von verschiedenen Faktoren abhängig. Der Aufnahmezeitpunkt nach der FDG-Injektion ist entscheidend, da die applizierte radioaktive Glukose, wie bereits erwähnt, nicht weiter verstoffwechselt wird und mit der Zeit zunehmend im Kompartiment akkumuliert. Deshalb ist ein SUV-Wert umso höher, je später die Messung erfolgt. Es müssen daher streng standardisierte Mess- und Analyseprotokolle angewandt werden, die einen standardisierten Ablauf gewährleisten (Krause et al. 2007, Boellaard et al. 2010). Eine zusätzliche Rolle spielen Faktoren wie der Blutglukosespiegel, das Gewicht, sowie der Fettanteil des Patienten. Bei zu hohen Blutzuckerwerten sind die SUV-Werte aufgrund der kompetitiven Wirkung der Glukose am Glukosetransporter (Glut 1) falsch niedrig. Dagegen werden bei deutlich adipösen Patienten aufgrund des niedrigen Uptakes im Fettgewebe zu hohe Werte gemessen, die unter Berücksichtigung des Körpergewichtes korrigiert werden müssen (Rota Kops 2007; in Nuklearmedizinische Onkologie).

Die Befundung der Bilder erfolgt in der Praxis am Bildschirm zumeist visuell. Darüber hinaus ist eine computergestützt-manuelle Auswertung durch die Anwendung der „Region of interest“-Technik möglich.

## 2.8. Tumormarker - S100-β und MIA

Tumormarker sind Moleküle, deren Expressionsqualität und -quantität in Assoziation mit einer malignen Erkrankung stehen. Zumeist handelt es sich hierbei um Proteine, seltener Kohlenhydrate oder Lipide, die von den Tumorzellen selbst oder aber von anderen Zellen

unter Einfluss der Tumorzellen exprimiert werden (Hengge/Dummer 2006). Primär sind diese Proteine zell-/gewebegebunden, werden jedoch auch aktiv in den Interzellularraum abgegeben bzw. durch Zellzerfall freigesetzt und sind dadurch als Tumormarker in Körperflüssigkeiten wie dem peripheren Blut oder dem Urin nachweisbar. Ein idealer Tumormarker sollte zum Screening, zur Diagnosestellung, zur Einschätzung der Prognose sowie für die Verlaufskontrolle einer Malignomkrankung verwertbar sein. Bislang gibt es zwei Proteinmoleküle, S100- $\beta$  und MIA, die sich als gute serologische Tumormarker des malignen Melanoms durchsetzen konnten. Das Protein S100 wurde erstmals 1965 aus Rinderhirnen isoliert und erhielt seinen Namen auf Grund seiner Löslichkeit in 100% Ammoniumsulfatlösung. Es spielt eine übergeordnete Rolle in der Signaltransduktion, z.B. in der Regulation des Zellzyklus. S100 ist ein dimeres Molekül, das aus einer  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Untereinheit in jeglicher Kombination ( $\alpha/\alpha$ ;  $\alpha/\beta$ ;  $\beta/\beta$ ) bestehen kann. Während die Expression von S100- $\alpha$  weit verbreitet ist, wird S100- $\beta$  ausschließlich von Nervenzellen, Knorpelzellen, Fettzellen sowie Zellen melanozytären Ursprungs exprimiert. Auf Grund der bekannten Expression im Nervengewebe wurde S100- $\beta$  bereits längere Zeit als Markerprotein in Serum und Liquor bei Patienten mit akutem Hirnschaden verwendet, bevor es vor ca. 15 Jahren erstmals als Serummarkerwert des malignen Melanoms beschrieben wurde (Guo et al. 1995).

S100- $\beta$  konnte sich als Tumormarker für das maligne Melanom durchsetzen. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom erwies sich die Bestimmung von S100- $\beta$  im Serum als guter Indikator der Tumormasse, der Erkrankungsprogression sowie des Therapieansprechens (Guo et al. 1995; Hauschild et al. 1999). Die Serumkonzentration korreliert mit der im Körper vorhandenen Tumormasse (Ghanem et al. 2001).

Aufgrund der sehr geringen Tumormasse im Primärtumorstadium ist die Bestimmung des S100- $\beta$  nicht zum Screening oder zur Diagnostik von Primärtumoren geeignet. Bei diesen Patienten befinden sich die Werte zumeist im Normbereich.

Die Bestimmung von S100- $\beta$  im Serum erfolgt heute vorzugsweise durch ELISA-Technik (enzyme-linked immunosorbent assay). Bei diesem Verfahren werden hochspezifische monoklonale Antikörper eingesetzt, die ausschließlich die Isoformen S100- $\beta\beta$  und S100- $\alpha\beta$  detektieren. Als Referenzbereiche gelten je nach Hersteller S100- $\beta$ -Werte kleiner als 0,12  $\mu\text{g/l}$  bzw. 0,10  $\mu\text{g/l}$  (Hein et al. 2006).

Da S100- $\beta$ -Expression jedoch nicht spezifisch für Melanomzellen ist und die Serumkonzentration von der renalen Ausscheidung abhängig ist, können verschiedene

Faktoren zu falsch positiven Ergebnissen führen. Dies sind im Wesentlichen andere Krebserkrankungen, renale Insuffizienz, kardiovaskuläre Eingriffe, aber vor allem zerebrale Schädigungen und Polyneuropathien, die die Aussagekraft der Untersuchung einschränken (Hein et al. 2006).

Das Protein MIA (Melanoma inhibitory activity) ist ein weiterer gut untersuchter Serummarker des malignen Melanoms. Es wurde erstmals 1989 im Zellkulturüberstand einer Melanomzelllinie nachgewiesen (Bogdahn et al. 1989). Es wird von Melanomzellen in den Extrazellularräumen sezerniert, spielt eine wichtige Rolle in der Zelladhäsion und fördert die Metastasierung von Melanomen. In melanozytären Tumoren zeigte sich eine ausgeprägte, spezifische Expression von MIA. Im Normalgewebe wurde eine Expression nur in differenzierten Knorpelzellen gefunden, nicht aber in Melanozyten, Fibroblasten oder Keratinozyten aus normaler Haut. Wie bei S100- $\beta$  werden MIA-Serumwerte anhand der ELISA-Technik bestimmt. In Kontrollgruppen gesunder Spender konnte eine Gauß-Verteilung der MIA-Werte nachgewiesen werden. Der obere Normalwert wurde in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München auf 10,0 ng/ml festgelegt (entsprechend der 97. Perzentile) (Hein et al. 2006). Auch für MIA gilt, dass die Höhe des Serumwertes mit der Tumorlast des Patienten korreliert. In Studien wiesen ca. 94% der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom im Stadium III (Lymphknotenmetastasen) und/oder im Stadium IV (Fernmetastasen) präoperativ positive MIA-Serumwerte auf. Im Primärtumorstadium belief sich der Prozentsatz positiver Serumwerte auf 8% im Stadium I bzw. 25% im Stadium II (Hein et al. 2006). MIA (melanoma inhibitory activity) zeigt dabei eine etwas höhere Spezifität als S100- $\beta$ . Andere Erkrankungen wie Tumoren anderer Genese oder Sepsis verursachen nur sehr selten falsch positive Werte (Bossert et al. 1998, Stang et al. 2001).

Auf Grund der hohen Spezifität erhöhter MIA-Werte wurde vermutet, dass sich MIA besser als S100- $\beta$  als prognostischer Marker für tumorfreie, nicht metastasierte Melanomapatienten eignen würde. Spätere Untersuchungen konnten jedoch keinen prognostischen Vorteil nachweisen (Stahlecker et al. 2000). Dies traf ebenso für Patienten mit hoher Tumorlast und Fernmetastasen zu. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass S100- $\beta$  als prognostischer Marker den höchsten prädiktiven Wert für diese Patientengruppe besaß (Deichmann et al. 1999).

### **3. Charakterisierung des Patientenkollektivs und Methodik**

Das in diese Studie eingeschlossene Patientenkollektiv bestand aus 127 konsekutiven Patienten, die nach Überweisung aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein in der nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar im Zeitraum November 2006 bis Mai 2007 eine FDG-PET/CT-Untersuchung erhielten. Zwei Patienten wurden aus der Datenanalyse aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Vorliegen von Zweitmalignomen und somit unklarer Todesursache in einem Fall und fehlende weitere Nachsorgeuntersuchungen zur Befundssicherung in zweiten Fall. Insgesamt flossen somit die Daten von 125 Patienten in die Studie ein. Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv. Auf alle 125 Patienten trafen Überweiskriterien zu, die das Melanom als Hochrisikomelanom klassifizierten. Die dieser Studie zu Grunde liegende Definition des Hochrisikomelanoms beruhte dabei auf Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:

- Tumordicke > 1,5 mm
- Ulzeration
- positiver Sentinel LK
- erhöhter Tumormarkerwert (MIA und/oder S100-β)
- verdächtiger CT-, oder Sonographie-Befund
- bekannte Metastase(n)

Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 10 und 48 Monaten (301-1456Tage) oder bis zum tumorassoziierten Todesfall. Das abschließende, interdisziplinäre Follow-Up fand am 08.01.2008 statt. Hierbei erfolgte anhand der Analyse der Patientenvorgeschichte eine Sicherung des Rezidivstatus und, im Falle eines verstorbenen Patienten, die Klärung der Todesursache. Im Rahmen dieser Analyse wurden auch alle bisherigen FDG-PET/CT-Nachsorgeuntersuchungen der Patienten berücksichtigt, die im Klinikum Rechts der Isar bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführt worden waren. Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckte sich somit von 2003 bis 2008. Ausgewertet wurde pro Patient eine FDG-PET/CT-Untersuchung. Erhielt ein Patient mehrere Untersuchungen im genannten Zeitraum wurde bei FDG-PET/CT-negativen Patienten die erste, in unserem Klinikum stattgefundene

Untersuchung gewertet. Bei FDG-PET/CT-positiven Patienten wurde das Datum des ersten positiven Untersuchungsergebnisses gewählt.

### 3.1. Protokoll der FDG-PET/CT Untersuchung

Die Untersuchung erfolgte mit Hilfe eines Biograph 16 PET/CT (Siemens Medical Solutions, Erlangen).

Die verabreichte FDG-Aktivität orientierte sich an der Körperoberfläche, welche aus Gewicht und Größe des Patienten berechnet wurde. Die Patienten mussten 6 Stunden vor der Untersuchung fasten. Der Blutzucker des Patienten wurde vor Untersuchung bestimmt und durfte einen Grenzwert von 150mg/dl nicht überschreiten. Die Aufnahme erfolgte 90 Minuten nach Injektion. Für eine Ganzkörperaufnahme folgten Aufnahmen in 12 Bettpositionen a 2 Minuten. 85 Patienten erhielten ein low-dose CT zur Schwächungskorrektur. Bei 40 Patienten wurde ein kontrastverstärktes diagnostisches CT unter i.v. Verabreichung von 120 ml Imeron 300 erstellt. Alle Patienten erhielten ein orales Kontrastmittel 90 min vor der FDG-Injektion. Die Schwächungskorrektur erfolgte anhand des CT-Datensatzes des low-dose-CTs. Die Bildanalyse erfolgte mit Hilfe der True D Software (Siemens Medical Systems, Malvern PA). Diese Software ermöglicht eine multiplanare Reformatierung (Verfahren der 2-dimensionalen Bildrekonstruktion) der PET-Bilder und CT-Bilder alleine sowie als Fusionsbilder und benutzt hierbei die Syngo Workstation (Siemens Medical Solutions).

### 3.2. Bestimmung der Tumormarker

Die Bestimmung der Tumormarker erfolgte bei allen Patienten einmalig zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Rahmen des Nachsorgeschemas bei Risikopatienten in definierten zeitlichen Abständen.

Zum Vergleich der FDG-PET/CT-Befunde mit der Höhe der Tumormarkerserumwerte erfolgte eine Zuordnung der zeitnahesten Tumormarker-Untersuchung zum Datum des jeweiligen FDG-PET/CTs. Die zeitliche Differenz durfte hierbei maximal 6 Wochen betragen (vor oder nach der FDG-PET/CT-Untersuchung).

### 3.2.1. S100-β

Die Bestimmung des Tumormarker S100-β erfolgte unter Verwendung der ELISA-Technik mit dem Elecsys Kit der Firma Roche entsprechend der Anleitung des Herstellers. Der Test basiert auf 2 monoklonalen Antikörpern. Der erste Antikörper bindet spezifisch an die β-Untereinheit des S100-Proteins. Während der ersten Inkubation wird das in der Serumprobe enthaltene S100-β an diesen auf einer Platte fixierten Antikörper gebunden. Ungebundenes Material wird durch einen Waschschrift entfernt. Anschließend erfolgt eine Inkubation mit dem Tracer-Antikörper, der an den ersten Antikörper bindet. Nach einem weiteren Waschschrift erfolgt die Zugabe von Peroxid-Lösung, was zu einer Aktivierung des an den Antikörper gebundenen Tracers und zu einem Lichtsignal führt, das anschließend in einem Luminometer gemessen werden kann. Die Berechnung der Konzentration erfolgt anhand von Standardkurven, die mit Hilfe der vom Hersteller gelieferten Standard-Reagenzien erstellt werden. Der obere Grenzwert lag bei 0,10 µg/l.

### 3.2.2. MIA

Die Bestimmung des Serummarkers MIA erfolgte ebenfalls mit einem ELISA-Kit von Roche nach Angaben des Herstellers. Der obere Grenzwert lag bei 10,0 ng/ml.

Es kamen hierbei zwei monoklonale Antikörper zum Einsatz, die die NH<sub>2</sub>-Kette und die COOH-Kette des MIA-Moleküls binden. Diese sind jeweils mit Peroxidase bzw. Biotin konjugiert. Das Patientenserum wird mit dem Reagenz, das beide Antikörper enthält, für 45 min unter Rütteln inkubiert. Nach drei Waschschriften mit der im Set enthaltenen Wasch-Puffer-Lösung (Roche) wird eine 2.2.-azino-bis-(3-ethylbenzthiazoline-Sulfonsäure)-Lösung (ABTS von Roche) zugefügt und für weitere 30 min inkubiert. Die Lösung wird anschließend bei 405 nm mit Hilfe eines Kolorimeters analysiert und die Konzentration von MIA mit Hilfe der vom Hersteller gestellten Standardkonzentrationen bestimmt. Der Cut-Off-Wert von 10,0 ng/ml wurde entsprechend der 97. Perzentile festgelegt. Die Reproduzierbarkeit dieses ELISA-Verfahrens wurde bereits ausführlich demonstriert.

### 3.3. Definition des „Standard of reference“

Wurde in der FDG-PET/CT Untersuchung eine FDG-Anreicherung im Sinne eines Rezidivs nachgewiesen, erfolgte die Überprüfung der Diagnose mit folgenden Parametern:

- Histologie:  
Falls vorhanden, erfolgte ein Vergleich mit der histologischen Untersuchung des Op-Präparates nach Rezidiv-Operation oder eine Zytologie-Untersuchung nach Biopsie.
- Klinischer Progress oder Tumor-assoziiertes Tod:  
Die Datenerhebung erfolgte durch Akteneinsicht in die Nachsorgeuntersuchungen an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein. Die Feststellung des Todeszeitpunkts und einer tumorbedingten Todesursache erfolgte mit Hilfe des deutschen Tumorregisters.
- Metastasennachweis in morphologischer Bildgebung (z.B. CT/MRT) bzw. Zunahme des Befundes

## 4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem statistischen Programmpaket SPSS (Version 16). Sämtliche Tests wurden explorativ auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  durchgeführt. Auf eine Adjustierung hinsichtlich multipler Tests wurde daher verzichtet.

Zur Beschreibung der Daten wurden deskriptive Statistiken erstellt. Für quantitative Größen werden Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum präsentiert, für kategoriale Größen absolute und relative Häufigkeiten. Die Altersverteilung des Kollektivs ist zusätzlich anhand eines Histogramms dargestellt.

Für die beiden Tumormarker und die FDG-PET/CT-Untersuchung sowie für verschiedene Kombinationen der einzelnen Untersuchungsergebnisse wurden Sensitivität und Spezifität sowie positive und negative prädiktive Werte berechnet. Diese Werte werden anhand von Vierfeldertafeln präsentiert. Zur Bestimmung dieser Größen wurden die mittels der jeweiligen Methode erstellten Diagnosen mit dem Goldstandard verglichen. Dabei beschreibt die Sensitivität den Anteil an allen Patienten mit gesichertem Rezidiv, bei denen durch die entsprechende Methode dieses Rezidiv erkannt wurde. Die Spezifität beschreibt analog den

Anteil der richtigerweise als rezidivfrei eingestuften Patienten von allen rezidivfreien Patienten. Folgende Kombinationen der einzelnen Untersuchungsergebnisse wurden zusätzlich analysiert: Sensitivität und Spezifität der Kombination der drei Testverfahren (FDG-PET/CT, S100- $\beta$  und MIA) unter der Voraussetzung, dass 1. mindestens eines der drei Testverfahren positiv ausfällt, 2. mindestens zwei Testverfahren positiv ausfallen und 3. alle drei positiv ausfallen.

Positive und negative prädiktive Werte wurden als Anteil der tatsächlichen Rezidivpatienten an allen mittels der Untersuchung als positiv bestimmten bzw. als Anteil der tatsächlich rezidivfreien an allen mittels der Untersuchung als negativ diagnostizierten Patienten berechnet. Eine Übertragung der ermittelten prädiktiven Werte in die Praxis ist nur dann direkt möglich, wenn die Prävalenz im Praxiskollektiv der Prävalenz im Studienkollektiv entspricht.

Der Overall-C-Index wurde zur Beurteilung der Diskriminierung eines Markers zwischen Ereignissen (Tod) und Nicht-Ereignissen (Überleben) in der Analyse des Überlebens berechnet. Der Index repräsentiert die Verhältnisse aller verwendbaren Ereignis-Paare, bei denen Voraussage und Outcome konkordant sind.

Zur Ermittlung der diagnostischen Güte und zur Bestimmung eines optimalen Cut-Off-Wertes wurde für die beiden Marker sowie die Tumordicke jeweils eine ROC-Analyse durchgeführt. Dabei wurden Sensitivität und Spezifität bzgl. des Vorliegens eines Rezidivs für alle möglichen Unterteilungen ermittelt. Als Cut-Off-Wert wurde der durch den Youden-Index (= Sensitivität + Spezifität - 1) als optimal identifizierte Wert bestimmt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the curve) kann als Maß für die diagnostische Güte angesehen werden.

Zur Untersuchung des univariaten Zusammenhangs verschiedener Größen mit dem Überleben wurden metrische Werte dichotomisiert (Tumormarker, SUV-Werte, Tumordicke). Kaplan-Meier-Schätzungen für die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der einzelnen Gruppen wurden berechnet und gezeichnet. Das mediane Überleben wird mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall präsentiert, wenn dies bestimmbar war (das KI ist nicht bestimmbar, wenn die obere Grenze des Konfidenzbandes nicht unter bzw. auf den Wert 0,5 fällt). Zum Vergleich der Verteilungen der Überlebenszeiten zwischen den einzelnen Gruppen wurden Log-Rang-Tests herangezogen. Die Risikoverhältnisse (Hazard Ratios) zwischen den jeweiligen Gruppen wurden anhand von univariaten Cox-Regressionsmodellen abgeschätzt.

Zum Vergleich der Dicke des Primärtumors zwischen Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, und solchen, die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung rezidivfrei waren, wurde ein nicht-parametrischer Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur Illustration der Ergebnisse ist die Verteilung der Tumordicke in den beiden Gruppen anhand von Boxplots dargestellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Patientencharakteristika

|                          |                                       |                                   |                                |  |                            |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|----------------------------|
| <b><u>Geschlecht</u></b> | <b>Männer :</b><br>58 (46.4%)         | <b>Frauen :</b><br>67 (53.6%)     |                                |  |                            |
| <b><u>Alter</u></b>      | <b>Mittleres Alter:</b><br>58.8 Jahre | <b>Range:</b><br>26.4 – 88.3      |                                |  |                            |
| <b><u>Tumordicke</u></b> | < 1.5 mm: 38<br>(30,4 %)              | > 1.5 mm: 64<br>(51,2 %)          | Kein Wert: 23<br>(18,4 %)      |  |                            |
| <b><u>T-Stadium</u></b>  | <b>T1:</b> 24<br>(19,2 %)             | <b>T2:</b> 26<br>(20,8 %)         | <b>T3:</b> 26<br>(20,8 %)      | <b>T4:</b> 26<br>(20,8 %)              | <b>CUP:</b> 23<br>(18,4 %) |
| <b><u>Metastasen</u></b> | <b>Haut:</b> 7<br>(5,6%)              | <b>Lymphknoten:</b> 33<br>(26,4%) | <b>Viszeral:</b> 22<br>(17,6%) | <b>Keine Metastasen:</b> 63<br>(50,4%) |                            |

Abb. 15: Charakterisierung des Patientenkollektives

### 5.2. Altersverteilung

|                      | <b>N</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> |
|----------------------|----------|----------------|----------------|-------------------|---------------------------|
| <b>Alter (Jahre)</b> | 125      | 26,42          | 88,36          | 58,8              | 14,4                      |

Abb. 16: Patientenalter

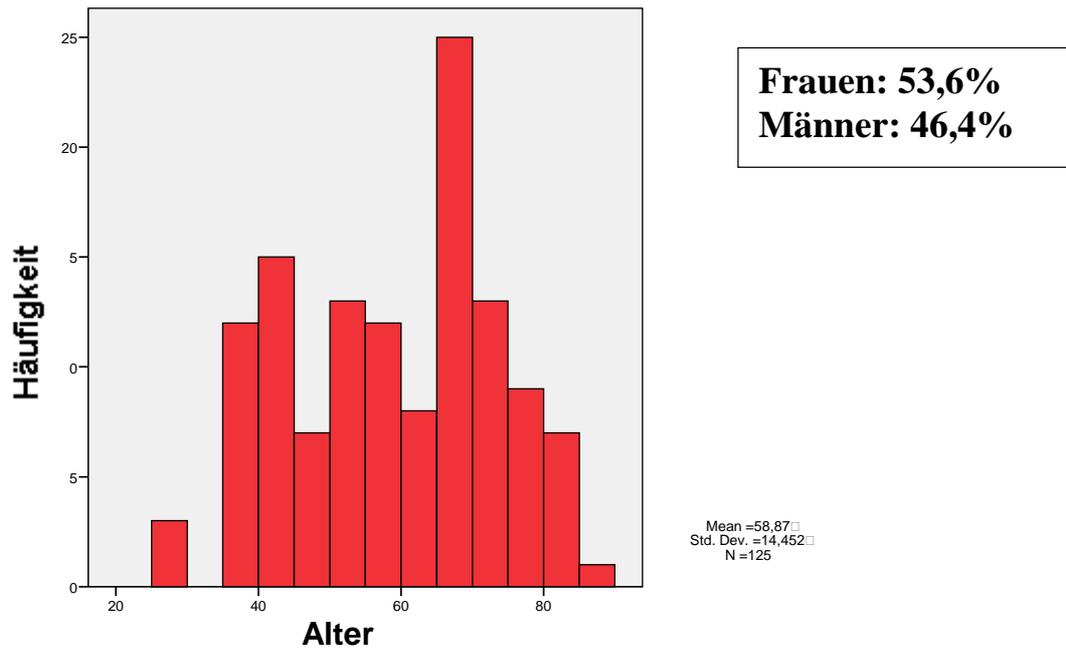


Abb. 17: Altersverteilung

### 5.3. TNM-Stadium der Primärtumoren

| T1             | T2             | T3             | T4             | CUP *          |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| n = 24 (19,2%) | n = 26 (20,8%) | n = 26 (20,8%) | n = 26 (20,8%) | n = 23 (18,4%) |
| < 1,0 mm       | 1,01 – 2,0 mm  | 2,01 – 4,0 mm  | > 4 mm         |                |

Abb. 18: T-Stadium des Primärtumors entsprechend der Tumordicke (\* CUP = cancer of unknown primary)

| N0             | N1             | N2             | N3           | Keine Datenlage |
|----------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|
| n = 47 (37,6%) | n = 41 (32,8%) | n = 21 (16,8%) | n = 9 (7,2%) | n = 7 (5,6%)    |

Abb. 19: N-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

| M0             | M1             | Keine Datenlage |
|----------------|----------------|-----------------|
| n = 93 (74,4%) | n = 26 (20,8%) | n = 6 (4,8%)    |

Abb. 20: Vorliegen einer Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: M-Stadium

## 5.4. Sensitivität und Spezifität

|                     | <u>FDG-PET/CT</u> | <u>S100B</u> | <u>MIA</u> |
|---------------------|-------------------|--------------|------------|
| <u>Spezifität</u>   | 96,8%             | 85,7%        | 95,2%      |
| <u>Sensitivität</u> | 96,8%             | 45,2%        | 36,1%      |

Abb. 21: Übersichtstabelle- Vergleich von Sensitivität und Spezifität

### 5.4.1. Tumordetektion durch die FDG-PET/CT und Ergebnis des klinischen Konsensus

Von 125 Patienten zeigten 62 (49,6 %) einen positiven FDG-PET/CT Befund. Bei 60 dieser Patienten konnte ein Rezidiv klinisch bestätigt werden (standard of reference). Zwei Fälle zeigten einen falsch positiven Befund in der FDG-PET/CT-Untersuchung. Die Ursache war hierbei ein Neurinom bzw. eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL). 27 der 60 Rezidiv-Patienten waren innerhalb der Nachbeobachtungszeit tumorbedingt verstorben. Bei den übrigen 33 Rezidiv-Patienten konnte das Rezidiv im Rahmen der klinischen Nachbeobachtung bestätigt werden. Von den 63 Patienten (50,4%) mit negativem Untersuchungsergebnis bestätigte der klinische Verlauf bei 61 Patienten die Rezidivfreiheit. In zwei Fällen lag ein falsch negatives Untersuchungsergebnis vor, da in beiden Fällen Hirnmetastasen nicht erkannt wurden. Die Sensitivität der FDG-PET/CT lag hiermit bei 96,8%, die Spezifität bei 96,8%.

| <u>Klinischer Consensus : Nachbeobachtung von 125 Patienten</u> |  |
|---|--|
| <b>Tatsächlich positiv: 62 (49,6%)</b>                          | <b>Tatsächlich negativ: 63 (50,4%)</b> |

Abb. 22: Ergebnis des klinischen Consensus (Goldstandard)

|         |   |                    | Consensus |        | Total  |
|---------|---|--------------------|-----------|--------|--------|
|         |   |                    | 0         | 1      |        |
| Rezidiv | 0 | Count              | 61        | 2      | 63     |
|         |   | % within Consensus | 96,8%     | 3,2%   | 50,4%  |
|         | 1 | Count              | 2         | 60     | 62     |
|         |   | % within Consensus | 3,2%      | 96,8%  | 49,6%  |
| Total   |   | Count              | 63        | 62     | 125    |
|         |   | % within Consensus | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

**Abb. 23: Crosstabulation FDG-PET/CT und Consensus - Sensitivität 96,8%, Spezifität 96,8%, 2 falsch positive, 2 falsch negative Ergebnisse**

#### 5.4.2. Tumordetektion durch die Tumormarker S100-β und MIA

37 Patienten (29,6 %) wiesen zum Zeitpunkt der FDG-PET/CT- Untersuchung erhöhte S100-β Werte auf ( $\geq 0,10 \mu\text{g/l}$ ). 88 Patienten (70,4%) zeigten keine erhöhten Werte. Der klinische Verlauf zeigte ein Rezidiv in 62 Patienten. Die Sensitivität von S100-β lag bei 45,2% und die Spezifität bei 85,7% (34 falsch negative Ergebnisse, 9 falsch positive).

Im Falle von MIA waren in der Serumdiagnostik bei 25 Patienten (20%) erhöhte Werte nachweisbar ( $\geq 10 \text{ ng/ml}$ ). 99 Patienten (80%) wiesen Normalwerte auf (1 fehlender Wert). Die Sensitivität lag bei 36,1%, die Spezifität bei 95,2% (39 falsch negative Ergebnisse, 3 falsch positive).

|          |   |                    | Consensus |        | Total  |
|----------|---|--------------------|-----------|--------|--------|
|          |   |                    | 0         | 1      |        |
| S100.Fak | 0 | Count              | 54        | 34     | 88     |
|          |   | % within Consensus | 85,7%     | 54,8%  | 70,4%  |
|          | 1 | Count              | 9         | 28     | 37     |
|          |   | % within Consensus | 14,3%     | 45,2%  | 29,6%  |
| Total    |   | Count              | 63        | 62     | 125    |
|          |   | % within Consensus | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

**Abb. 24: Crosstabulation S100-β und Consensus - Sensitivität 45,2%, Spezifität 85,7%, 9 falsch positive, 34 falsch negative Ergebnisse**

|         |   |                    | Consensus |        | Total  |
|---------|---|--------------------|-----------|--------|--------|
|         |   |                    | 0         | 1      |        |
| MIA.Fak | 0 | Count              | 60        | 39     | 99     |
|         |   | % within Consensus | 95,2%     | 63,9%  | 79,8%  |
|         | 1 | Count              | 3         | 22     | 25     |
|         |   | % within Consensus | 4,8%      | 36,1%  | 20,2%  |
| Total   |   | Count              | 63        | 61     | 124    |
|         |   | % within Consensus | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

**Abb. 25: Crosstabulation MIA und Consensus – Sensitivität 36,1%, Spezifität 95,2%, 3 falsch positive, 39 falsch negative Ergebnisse, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)**

### 5.4.3. Kombination des „Imaging-Biomarkers“ FDG und der serologischen Marker im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität

|       |      |                    | Consensus |        | Total  |
|-------|------|--------------------|-----------|--------|--------|
|       |      |                    | 0         | 1      |        |
| IND   | ,00  | Count              | 50        | 2      | 52     |
|       |      | % within Consensus | 79,4%     | 3,3%   | 41,9%  |
|       | 1,00 | Count              | 13        | 59     | 72     |
|       |      | % within Consensus | 20,6%     | 96,7%  | 58,1%  |
| Total |      | Count              | 63        | 61     | 124    |
|       |      | % within Consensus | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

**Abb. 26: Crosstabulation IND (= Kombination FDG-PET/CT, S100-β und MIA) zu Consensus. Patient wird als krank eingestuft wenn mindestens 1 Parameter positiv ist. Sensitivität 96,7%, Spezifität 79,4%, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)**

Bei Kombination aller drei Marker (Ergebnis im FDG-PET/CT, S100-β Wert und MIA-Wert) in der Analyse des Patientenkollektives konnte bei gleich hoher Sensitivität wie bei der FDG-PET/CT-Untersuchung alleine eine Abnahme der Spezifität in der Erkennung von Rezidiven festgestellt werden (wenn ein Patient als krank eingestuft wurde, falls mindestens einer der drei Parameter positiv war). Die FDG-PET/CT alleine weist eine Sensitivität und Spezifität von 96,8%/96,8% auf. Bei Zunahme der anderen beiden Parameter (mindestens einer der drei Parameter positiv) sank die Spezifität auf 79,4% bei nahezu gleich bleibender Sensitivität von 96,7% (1 fehlender Wert).

|           |   |                    | Consensus |        | Total  |
|-----------|---|--------------------|-----------|--------|--------|
|           |   |                    | 0         | 1      |        |
| IND_ sum2 | 0 | Count              | 62        | 29     | 91     |
|           |   | % within Consensus | 98,4%     | 47,5%  | 73,4%  |
|           | 1 | Count              | 1         | 32     | 33     |
|           |   | % within Consensus | 1,6%      | 52,5%  | 26,6%  |
| Total     |   | Count              | 63        | 61     | 124    |
|           |   | % within Consensus | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

**Abb. 27: Crosstabulation IND\_sum2 (= Kombination FDG-PET/CT, S100- $\beta$  und MIA) zu Consensus. Patient wird als krank eingestuft wenn mindestens 2 Parameter positiv sind. Sensitivität 52,5%, Spezifität 98,4%, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)**

Unter der Voraussetzung, dass mindestens zwei der drei Parameter positiv sein mussten um einen Patienten als krank einzustufen, sank die Sensitivität der Untersuchung auf 52,5% bei einer sehr hohen Spezifität von 98,4%. (FDG-PET/CT alleine: Spezifität 96,8%).

|           |   |                    | Consensus |        | Total  |
|-----------|---|--------------------|-----------|--------|--------|
|           |   |                    | 0         | 1      |        |
| IND_ sum3 | 0 | Count              | 63        | 44     | 107    |
|           |   | % within Consensus | 100,0%    | 72,1%  | 86,3%  |
|           | 1 | Count              | 0         | 17     | 17     |
|           |   | % within Consensus | ,0%       | 27,9%  | 13,7%  |
| Total     |   | Count              | 63        | 61     | 124    |
|           |   | % within Consensus | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |

**Abb. 28: Crosstabulation IND\_sum3 (= Kombination FDG-PET/CT, S100- $\beta$  und MIA) zu Consensus. Patient wird als krank eingestuft wenn alle Parameter positiv sind. Sensitivität 27,9%, Spezifität 100%, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)**

Unter der Voraussetzung, dass alle drei Marker positiv sein mussten um einen Patienten als krank einzustufen, sank die Sensitivität der Untersuchung auf 27,9% bei einer Spezifität von 100%.

#### 5.4.4. Sensitivität der Tumormarkerkombination S100-β und MIA

|               |          |                    | Consensus |          | Total  |
|---------------|----------|--------------------|-----------|----------|--------|
|               |          |                    | negative  | positive |        |
| S100_oder_MIA | negative | Count              | 52        | 29       | 81     |
|               |          | % within Consensus | 82,5%     | 47,5%    | 65,3%  |
|               | positive | Count              | 11        | 32       | 43     |
|               |          | % within Consensus | 17,5%     | 52,5%    | 34,7%  |
| Total         |          | Count              | 63        | 61       | 124    |
|               |          | % within Consensus | 100,0%    | 100,0%   | 100,0% |

**Abb. 29: Kombination S100-β und MIA zu Consensus. Patient wird als krank eingestuft wenn mindestens 1 Marker positiv ist. Sensitivität 52,5%, Spezifität 82,5%, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)**

Werden beide Tumormarker in die Diagnosestellung miteinbezogen, steigt die Sensitivität der Untersuchung auf 52,5%, wenn ein Patient als krank eingestuft wird falls nur einer der beiden Marker, oder beide Marker positiv sind (Sensitivität von S100-β alleine 45,2%, MIA alleine 36,1%). Dies geschieht jedoch auf Kosten einer sinkenden Spezifität auf 82,5% (Spezifität von S100-β alleine 85,7%, von MIA 95,2%).

|              |          |                    | Consensus |          | Total  |
|--------------|----------|--------------------|-----------|----------|--------|
|              |          |                    | negative  | positive |        |
| S100_und_MIA | negative | Count              | 62        | 44       | 106    |
|              |          | % within Consensus | 98,4%     | 72,1%    | 85,5%  |
|              | positive | Count              | 1         | 17       | 18     |
|              |          | % within Consensus | 1,6%      | 27,9%    | 14,5%  |
| Total        |          | Count              | 63        | 61       | 124    |
|              |          | % within Consensus | 100,0%    | 100,0%   | 100,0% |

**Abb. 30: Kombination S100-β und MIA zu Consensus. Patient wird als krank eingestuft wenn beide Marker positiv sind. Sensitivität 27,9%, Spezifität 98,4%, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)**

Gilt als Voraussetzung, dass ein Patient nur dann als krank eingestuft wird, wenn ein positives Ergebnis beider Tumormarker vorliegt, sinkt die Sensitivität auf 27,9% bei einer erhöhten Spezifität von 98,4%.

## 5.5. Positive und negative prädiktive Werte

|            | <b>FDG-PET/CT</b> | <b>S100B</b> | <b>MIA</b>   |
|------------|-------------------|--------------|--------------|
| <b>NPV</b> | <b>96,8%</b>      | <b>61,4%</b> | <b>60,6%</b> |
| <b>PPV</b> | <b>96,8%</b>      | <b>75,7%</b> | <b>88,0%</b> |

**Abb. 31: NPVs (negativer prädiktiver Wert) und PPVs (positiver prädiktiver Wert) im Vergleich**

Der NPV-Wert (negative predicitive value = Negativer prädiktiver Wert) sagt aus, welcher Anteil der Patienten, bezogen auf die Studienpopulation, tatsächlich gesund ist, wenn ein negatives Testergebnis vorliegt. Für die FDG-PET/CT lag dieser Wert bei 96,8%. Für S100-β und MIA lag dieser Wert lediglich bei 61,4% und 60,6%. Der PPV-Wert (positive predictive value = Positiver prädiktiver Wert) sagt aus, in wie viel Prozent der Fälle ein Patient tatsächlich krank ist (ein Rezidiv entwickelt hat) wenn das Testergebnis positiv ist. Im Falle der FDG-PET/CT lag dieser Wert in unserem Kollektiv wiederum bei 96,8% und für S100-β und MIA bei 75,7 und 88%.

|        |          |                 | Consensus |          | Total  |
|--------|----------|-----------------|-----------|----------|--------|
|        |          |                 | negative  | positive |        |
| PET/CT | negative | Count           | 61        | 2        | 63     |
|        |          | % within PET/CT | 96,8%     | 3,2%     | 100,0% |
|        | positive | Count           | 2         | 60       | 62     |
|        |          | % within PET/CT | 3,2%      | 96,8%    | 100,0% |
| Total  |          | Count           | 63        | 62       | 125    |
|        |          | % within PET/CT | 50,4%     | 49,6%    | 100,0% |

**Abb. 32: Crosstabulation FDG-PET/CT zu Consensus- NPV 96,8%, PPV 99,8%**

|       |          |               | Consensus |          | Total  |
|-------|----------|---------------|-----------|----------|--------|
|       |          |               | negative  | positive |        |
| S100  | negative | Count         | 54        | 34       | 88     |
|       |          | % within S100 | 61,4%     | 38,6%    | 100,0% |
|       | positive | Count         | 9         | 28       | 37     |
|       |          | % within S100 | 24,3%     | 75,7%    | 100,0% |
| Total |          | Count         | 63        | 62       | 125    |
|       |          | % within S100 | 50,4%     | 49,6%    | 100,0% |

**Abb. 33: Crosstabulation S100-β zu Consensus- NPV 61,4%, PPV 75,7%**

|       |          |              | Consensus |          | Total  |
|-------|----------|--------------|-----------|----------|--------|
|       |          |              | negative  | positive |        |
| MIA   | negative | Count        | 60        | 39       | 99     |
|       |          | % within MIA | 60,6%     | 39,4%    | 100,0% |
|       | positive | Count        | 3         | 22       | 25     |
|       |          | % within MIA | 12,0%     | 88,0%    | 100,0% |
| Total |          | Count        | 63        | 61       | 124    |
|       |          | % within MIA | 50,8%     | 49,2%    | 100,0% |

Abb. 34: Crosstabulation MIA zu Consensus- NPV 60,6%, PPV 88,0%, 1 fehlender Wert (=124 Patienten)

## 5.6. FDG-PET/CT-Aufnahmen

### 5.6.1. Falsch positive und falsch negative Befunde der FDG-PET/CT

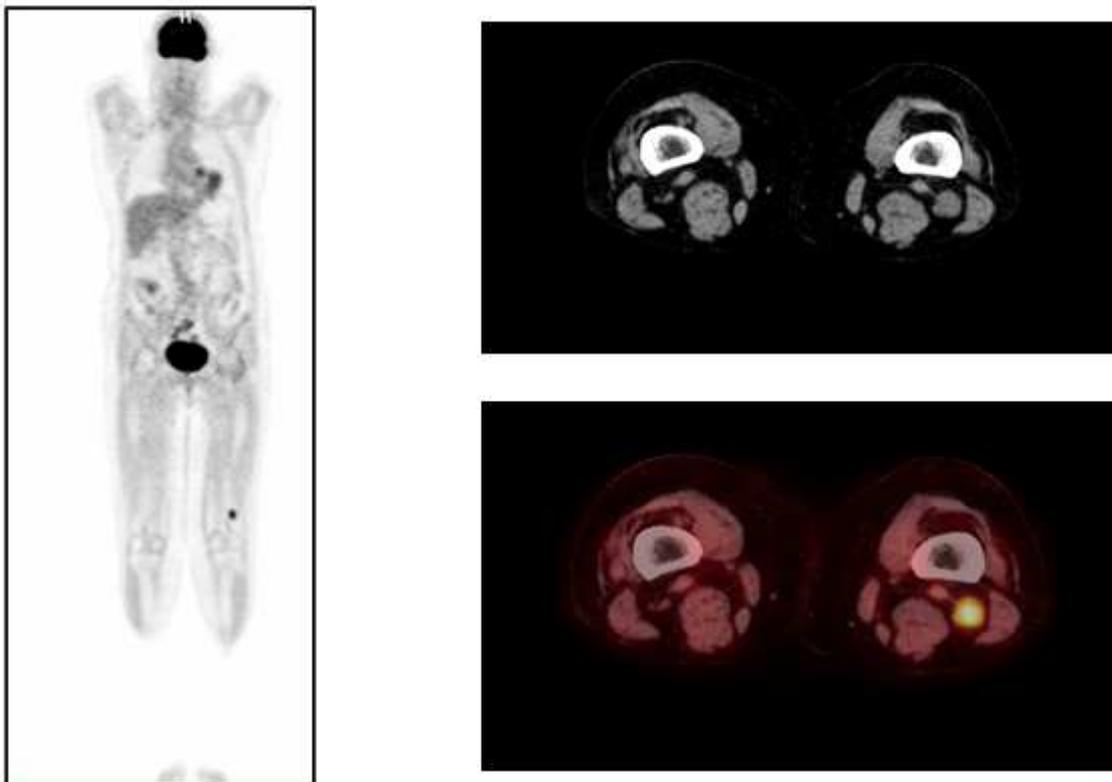


Abb. 36: 77-jährige Patientin mit falsch positivem FDG-PET/CT-Befund- Ursache: Neurinom am distalen Oberschenkel lateral, links.

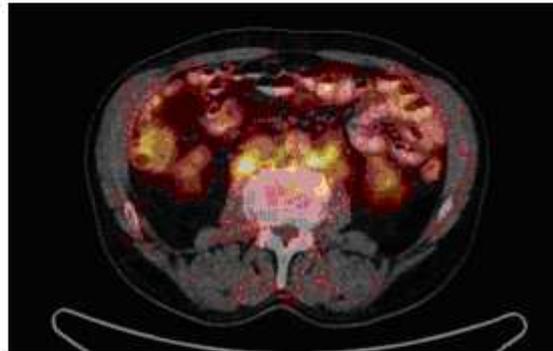


Abb. 37: 73-jähriger Patient mit falsch positivem FDG-PET/CT-Befund - Diffuse FDG-Anreicherung in paraaortalen Lymphknoten, Ursache: Chronisch lymphatische Leukämie.

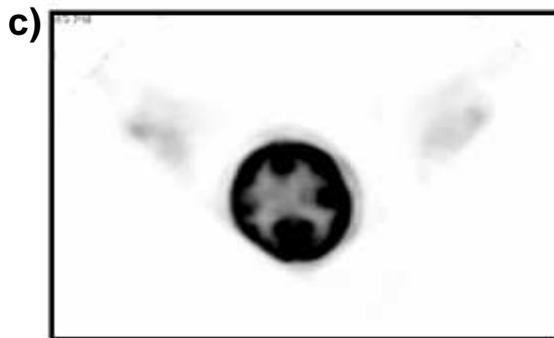
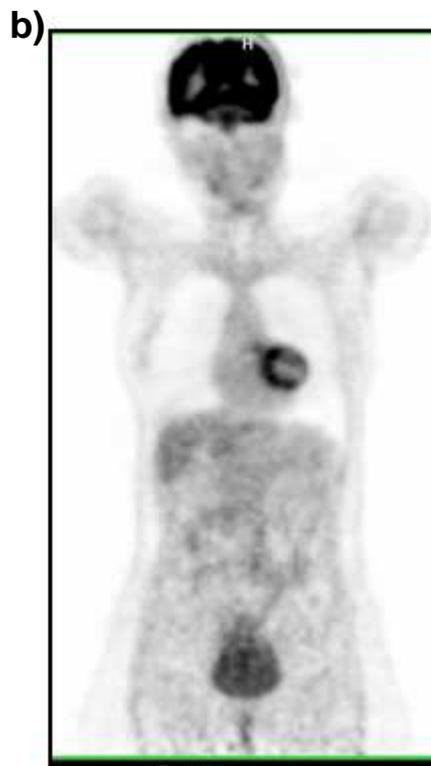
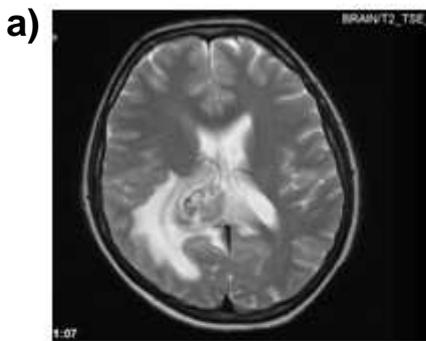


Abb. 38: 41-jährige Patientin mit falsch negativem FDG-PET/CT-Befund - Ursache: Hirnmetastasen. Diese wurden im MRT erkannt (a), jedoch nicht in koronaren (b) oder axialen (c) Schnitten der FDG-PET/CT.

### 5.6.2. Metastasen-Detektion durch die FDG-PET/CT bei falsch negativem Tumormarker-Ergebnis

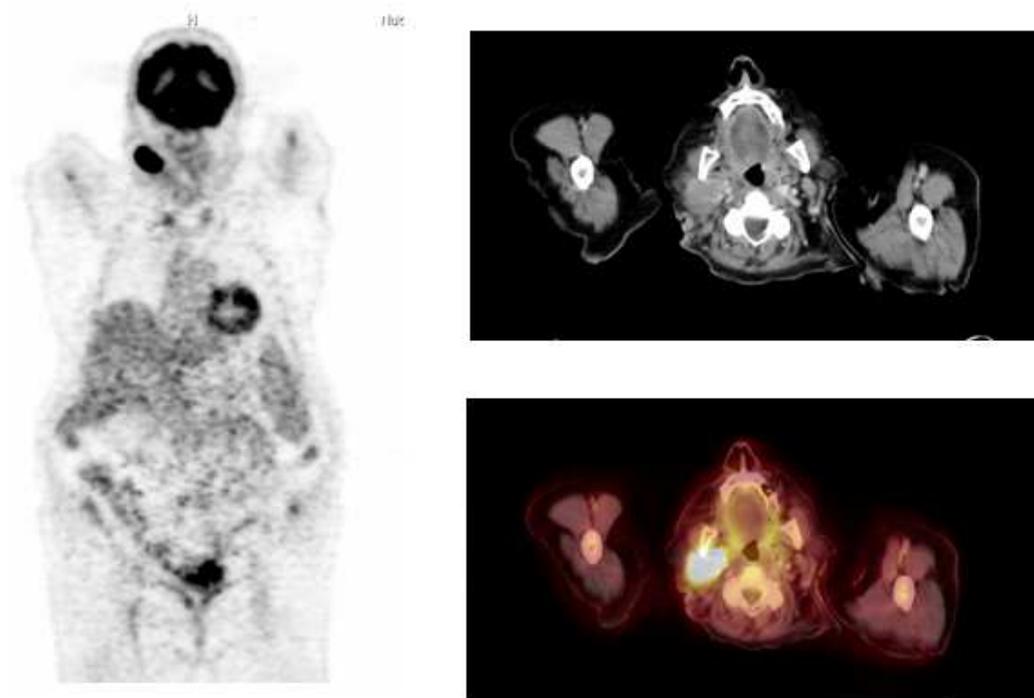


Abb. 39: 77-jährige Patientin mit positivem FDG-PET/CT Befund (große Lymphknotenmetastase Parotis rechts) und negativem Tumormarkwerten. Tumormarker S100- $\beta$  0,06  $\mu\text{g/l}$ ; MIA 4,76 ng/ml.

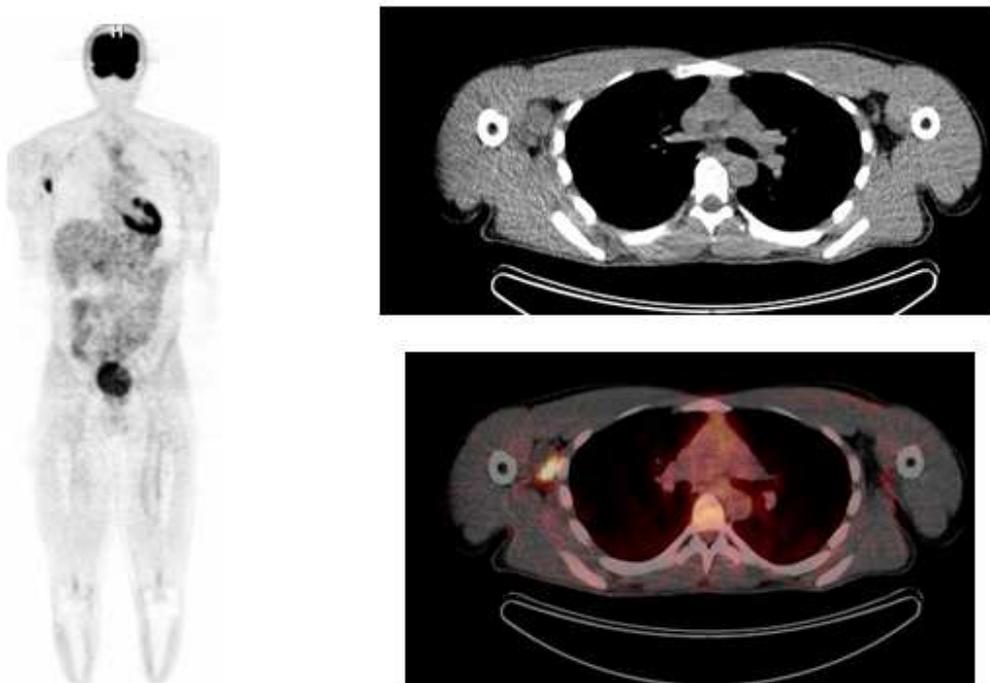
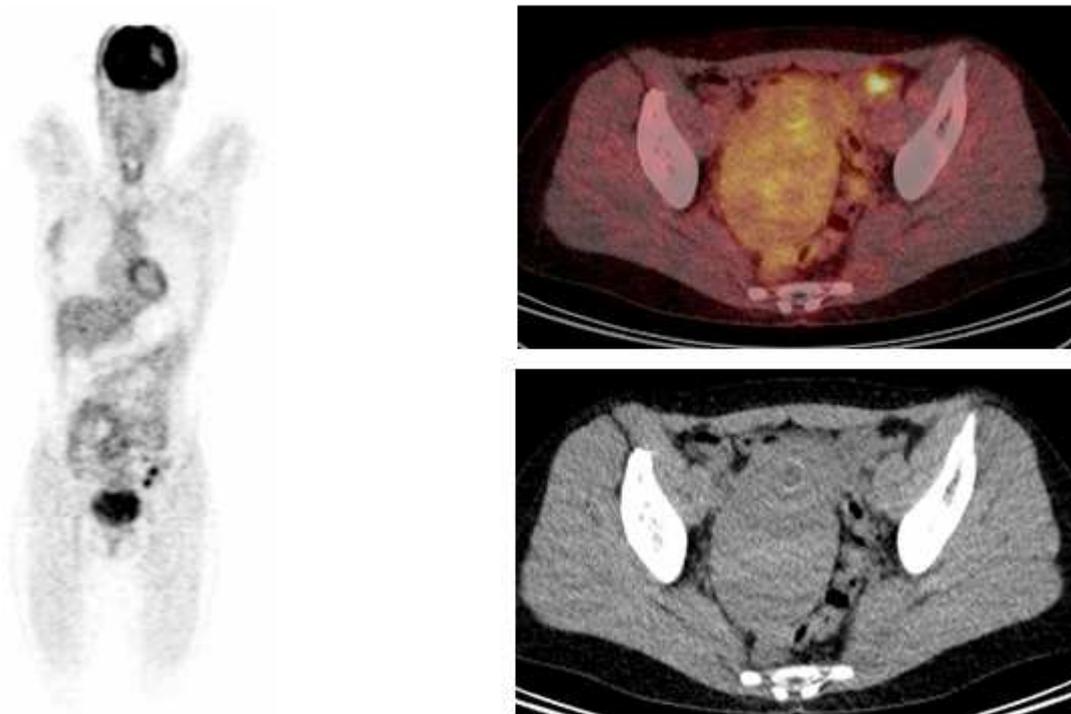


Abb. 40: 35-jähriger Patient mit positivem FDG-PET/CT-Befund (Lymphknoten-Metastase, Axilla rechts) bei normalem Tumormarkwerten. S100- $\beta$  0,051  $\mu\text{g/l}$ , MIA 5,51 ng/ml.



**Abb. 41:** 41-jährige Patientin mit positivem FDG-PET/CT-Befund (2 Lymphknotenmetastasen inguinal links) bei negativem Tumormarkerwerten. S100- $\beta$  0,063  $\mu\text{g/l}$ , MIA 6,76 ng/ml.

In jedem dieser Fälle wurde das Rezidiv nur durch die FDG-PET/CT-Untersuchung erkannt. Die alleinige Tumormarkerbestimmung von sowohl S100- $\beta$  als auch MIA zeigte falschnegative Ergebnisse.

### 5.7. Analyse der Tumormarker-Cut-Off-Werte

Die aktuell in der Klinik verwendeten Grenzwerte, ab denen ein erhöhter Tumormarkerwert als Rezidiv-verdächtig einzustufen ist, liegen für S100- $\beta$  bei 0,10  $\mu\text{g/l}$  und für MIA bei 10 ng/ml. Im Folgenden sollte überprüft werden, ob diese Cut-Off-Werte auch in unserem Patientenkollektiv die gleichen Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität liefern, wie in Studien, die diese Cut-Off-Werte etablierten und ob unsere Studie diese Grenzwerte validieren kann.

**S100β**

| Positive if Greater Than or Equal To(a) | Sensitivity  | Spezifität   | Youden-Index |
|---|--------------|--------------|--------------|
| 22                                      | 1            | 0            | 0            |
| 25                                      | 0,984        | 0            | -0,016       |
| 27,5                                    | 0,984        | 0,016        | 0            |
| 29                                      | 0,968        | 0,016        | -0,016       |
| 30,5                                    | 0,968        | 0,032        | 0            |
| 31,5                                    | 0,952        | 0,048        | 0            |
| 33                                      | 0,935        | 0,048        | -0,017       |
| 34,5                                    | 0,935        | 0,095        | 0,03         |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| 78                                      | 0,484        | 0,714        | 0,198        |
| 80                                      | 0,484        | 0,762        | 0,246        |
| 82                                      | 0,468        | 0,762        | 0,23         |
| 83,5                                    | 0,468        | 0,794        | 0,262        |
| 84,5                                    | 0,468        | 0,81         | 0,278        |
| <b>86,5</b>                             | <b>0,468</b> | <b>0,841</b> | <b>0,309</b> |
| 88,5                                    | 0,452        | 0,841        | 0,293        |
| <b>95</b>                               | <b>0,452</b> | <b>0,857</b> | <b>0,309</b> |
| 101,5                                   | 0,435        | 0,857        | 0,292        |
| 102,5                                   | 0,419        | 0,857        | 0,276        |
| 103,5                                   | 0,403        | 0,873        | 0,276        |
| 104,5                                   | 0,387        | 0,873        | 0,26         |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| 1441                                    | 0,048        | 1            | 0,048        |
| 1912                                    | 0,032        | 1            | 0,032        |
| 49512,5                                 | 0,016        | 1            | 0,016        |
| 96741                                   | 0            | 1            | 0            |

**MIA**

| Positive if Greater Than or Equal To(a) | Sensitivity  | Spezifität   | Youden-Index |
|---|--------------|--------------|--------------|
| 0,99                                    | 1            | 0            | 0            |
| 2,19                                    | 1            | 0,016        | 0,016        |
| 2,4                                     | 0,984        | 0,016        | 0            |
| 2,565                                   | 0,967        | 0,016        | -0,017       |
| 2,925                                   | 0,951        | 0,016        | -0,033       |
| 3,315                                   | 0,934        | 0,016        | -0,05        |
| 3,545                                   | 0,934        | 0,032        | -0,034       |
| 3,775                                   | 0,918        | 0,032        | -0,05        |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| 9,075                                   | 0,393        | 0,889        | 0,282        |
| 9,22                                    | 0,393        | 0,905        | 0,298        |
| 9,485                                   | 0,377        | 0,905        | 0,282        |
| 9,655                                   | 0,377        | 0,921        | 0,298        |
| 9,73                                    | 0,377        | 0,937        | 0,314        |
| <b>9,785</b>                            | <b>0,377</b> | <b>0,952</b> | <b>0,329</b> |
| 9,895                                   | 0,361        | 0,952        | 0,313        |
| 10,525                                  | 0,344        | 0,952        | 0,296        |
| 11,145                                  | 0,311        | 0,952        | 0,263        |
| 11,285                                  | 0,295        | 0,952        | 0,247        |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| ...                                     | ...          | ...          | ...          |
| 45,48                                   | 0,049        | 1            | 0,049        |
| 71,09                                   | 0,033        | 1            | 0,033        |
| 190,145                                 | 0,016        | 1            | 0,016        |
| 290,92                                  | 0            | 1            | 0            |

**Abb. 42: Youden-Index - Berechnung des Cut-Off-Wertes von S100-β und MIA für den die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal wird. (S100-β 0,095 bzw. 0,0865 µg/l; MIA 9,785 ng/ml)**

Die Berechnung des so genannten Youden-Indexes ergab einen bestmöglichen Cut-Off-Wert für S100-β bei 0,095 µg/l (bzw. 0,086 µg/l) und für MIA bei 9,785 ng/ml. Die Cut-Off-Werte geben denjenigen Grenzwert an, für den in den beobachteten Daten die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal wird.

## ROC-Kurve

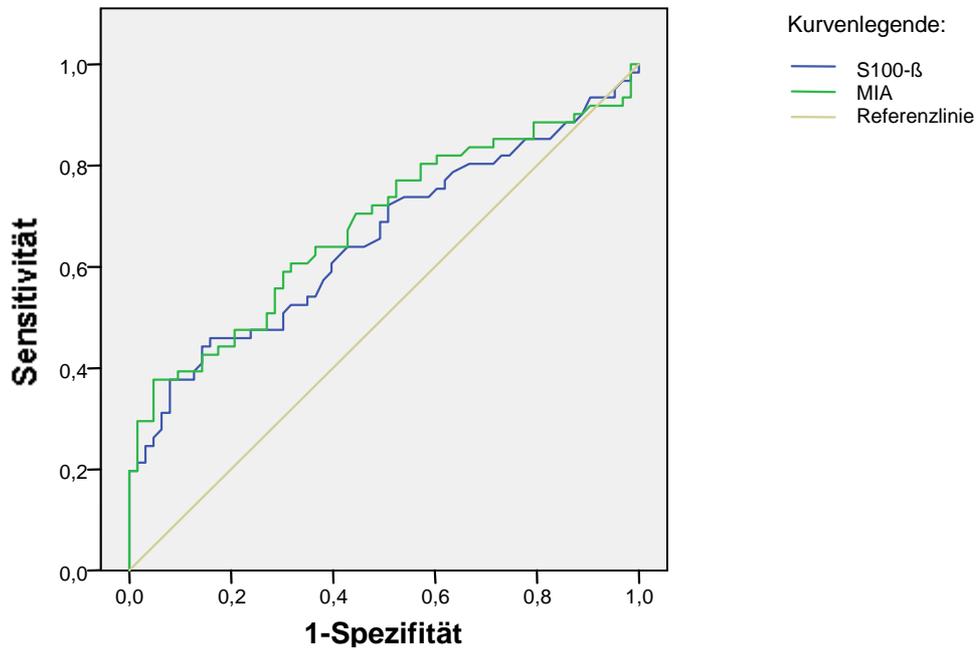


Abb. 43: ROC-Analyse - S100-β und MIA

## Area Under the Curve

Test Result Variable(s): S100

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| ,658 | ,049                    | ,002                         | ,562                               | ,755        |

The test result variable(s): S100 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Abb. 44: Fläche unter der Kurve (Area under the curve) - S100-β

### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): MIA

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| ,681 | ,049                    | ,001                         | ,585                               | ,776        |

The test result variable(s): MIA has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

#### Abb. 45: Fläche unter der Kurve (Area under the curve) – MIA

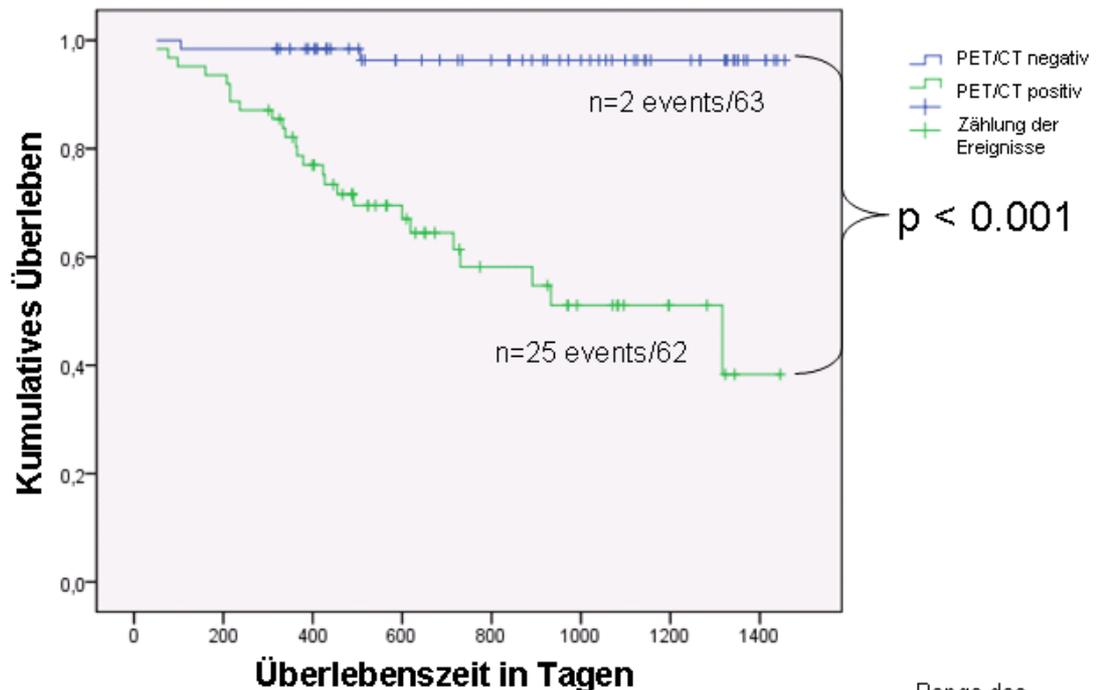
S100-β und MIA wiesen mit ihren in unserer Studie ermittelten jeweiligen Cut-Off-Werten von 0,095 µg/l bzw. 9,79 ng/ml in der ROC-Analyse eine Area under the curve von 0,658 und 0,681 auf.

## 5.8. Prognostischer Wert der Untersuchungsmethoden im Hinblick auf das Überleben von Patienten mit Hochrisikomelanom

Im Folgenden wurde der prognostische Wert der drei Untersuchungen, FDG-PET/CT, S100-β und MIA in Hinsicht auf das Überleben der Patientenkollektive untersucht.

### 5.8.1. FDG-PET/CT (Positivität vs. Negativität)

#### Überleben der PET/CT-positiven und – negativen Patienten im Vergleich



#### Patients at risk

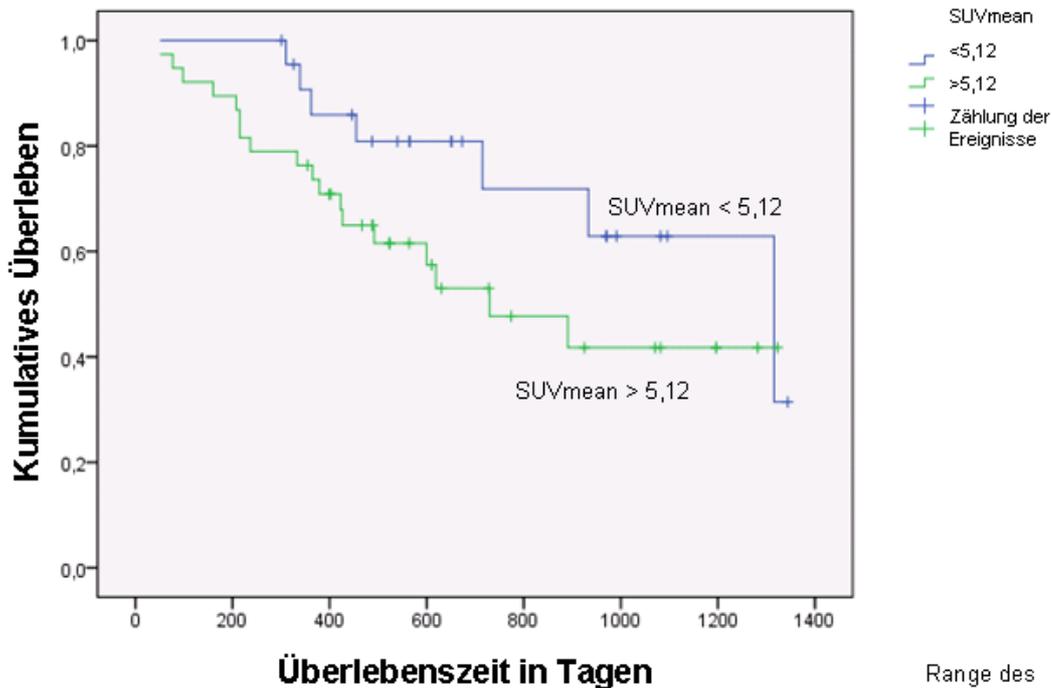
|                |    |    |    |    |    |    |    |   |                                      |
|----------------|----|----|----|----|----|----|----|---|--------------------------------------|
| PET/CT negativ | 63 | 62 | 56 | 41 | 36 | 27 | 17 | 5 | Range des<br>Follow-up<br>(319-1456) |
| PET/CT positiv | 62 | 58 | 44 | 27 | 17 | 11 | 5  | 1 | (301-1446)                           |

**Abb. 46: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit positivem und negativem FDG-PET/CT-Befund (p-Wert < 0,001).**

Die Grafik verdeutlicht, dass die in der FDG-PET/CT-Untersuchung positiv beurteilten Patienten deutlich geringere Überlebenszeiten zeigen. Patienten, die im FDG-PET/CT keine FDG-Anreicherung aufwiesen, zeigten ein nahezu gleiches Überleben wie die im klinischen Referenzstandard (Langzeitbeobachtung, Kontrolluntersuchung) als gesund eingestuft Patienten. Rezidivpatienten, die mit der FDG-PET/Untersuchung erkannt wurden, wiesen dagegen ein ca. 17-fach erhöhtes Sterberisiko auf (Log-Rang-Test; p-Wert < 0,001).

## 5.8.2. Höhe der FDG-Aufnahme ( $SUV_{mean}$ )

### Überleben in Abhängigkeit der Höhe des $SUV_{mean}$ -Wertes ( $>5,12$ )



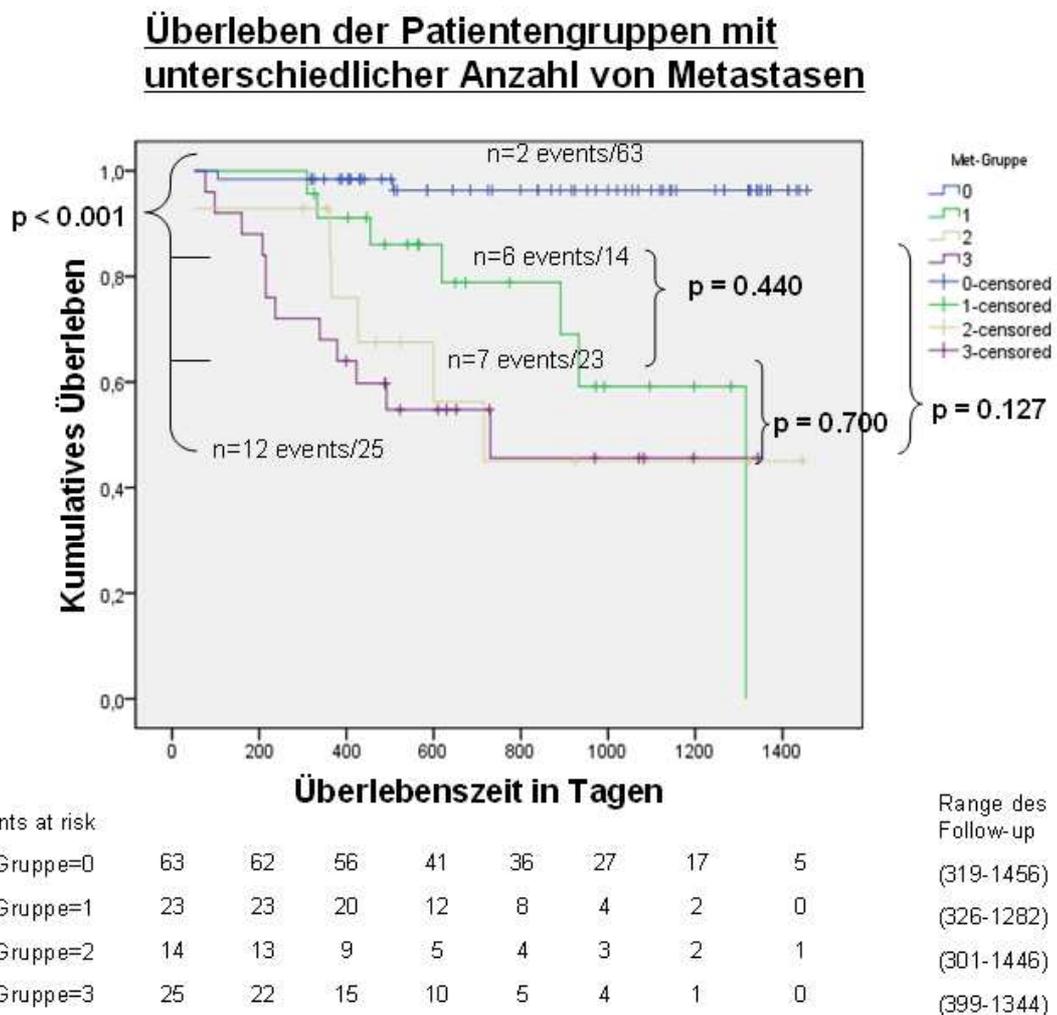
| $SUV_{mean}$ | 22 | 22 | 18 | 12 | 8 | 4 | 2 | 0 | Range des Follow up |
|--------------|----|----|----|----|---|---|---|---|---------------------|
| < 5,12       |    |    |    |    |   |   |   |   | 326-1344            |
| > 5,12       | 38 | 34 | 25 | 14 | 8 | 6 | 2 | 0 | 355-1323            |

**Abb. 47:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit hohem und niedrigem  $SUV_{mean}$ -Wert ( $</> 5,12$ ) ( $p$ -Wert = 0,614).

Bei der Analyse des  $SUV_{mean}$ -Wertes im Patientenkollektiv zeigte sich tendenziell ein etwas schlechteres Überleben der Patienten mit einem erhöhten  $SUV_{mean}$ -Wert über den ermittelten Cut-Off-Wert von 5,12. Die COX-Regression zeigte jedoch mit einem  $p$ -Wert von 0,614 dass der Zusammenhang einer höheren Sterblichkeit bei höheren  $SUV_{mean}$ -Werten keine statistische Signifikanz aufweist. Dies galt auch für den Parameter  $SUV_{max}$  bei einem  $p$ -Wert von 0,628. Die ROC-Analyse ist aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten im Falle des errechneten  $SUV_{mean}$  Cut-Off-Wertes nicht aussagekräftig; die Bestimmung des Cut-Off-Wertes erfolgte zur Deskription der Daten.

### 5.8.3. Metastasenanzahl der Patienten

Das Kollektiv der Patienten, die in der FDG-PET/CT-Untersuchung eine Tumormanifestation aufwiesen, wurde in 4 Gruppen nach Anzahl der Metastasen eingeteilt: Gruppe 0 = keine Metastase, Gruppe 1 = eine Metastase, Gruppe 2 = 2-5 Metastasen, Gruppe 3 = >5 Metastasen. Anschließend wurde das Überleben der einzelnen Gruppen analysiert.



**Abb. 48:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit unterschiedlicher Metastasenanzahl. Gruppe 0 = 0 Metastasen, Gruppe 1 = 1 Metastase, Gruppe 2 = 2-5 Metastasen, Gruppe 3 = >5 ( $p < 0,001$ ).

## Ergebnis

Die einzelnen Gruppen der Patienten zeigte einen Unterschied des Überlebens (11,5-fach erhöhtes Risiko in Gruppe 1; 18,2-fach erhöhtes Risiko in Gruppe 2 und 23,5-fach erhöhtes Risiko in Gruppe 3) und somit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Metastasen und dem Überleben ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ).

**0: 0 Metastasen**

**1: 1 Metastase 11,5fach erhöhtes Sterberisiko**

**2: 2 bis 5 Metastasen 18,2fach erhöhtes Sterberisiko**

**3: > 5 Metastasen 23,5fach erhöhtes Sterberisiko**

(Log-Rang-Test,  $p < 0,001$ )

Der Unterschied zwischen den Gruppen mit einer, 2-5 oder  $> 5$  Metastasen war im Einzelvergleich jedoch nicht signifikant:

0 versus 1:  $p < 0,001$

0 versus 2-5:  $p < 0,001$

0 versus  $> 5$ :  $p < 0,001$

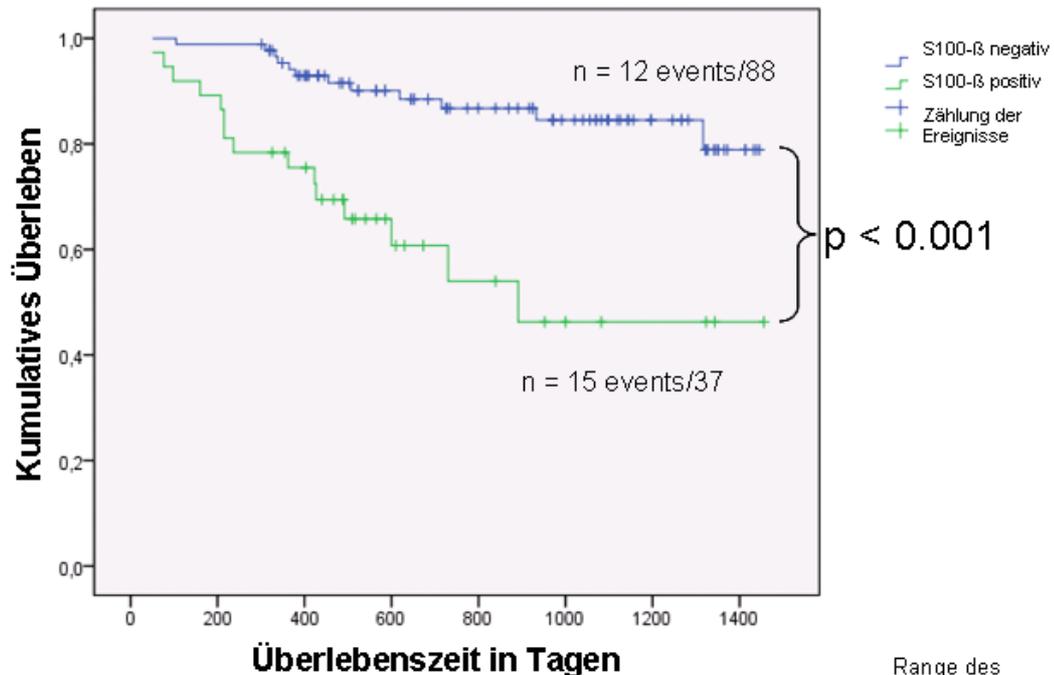
1 versus 2-5:  $p = 0,440$

1 versus  $> 5$ :  $p = 0,127$

2-5 versus  $> 5$ :  $p = 0,700$

## 5.8.4. Tumormarker S100-β

### Überleben der S100-positiv und -negativ getesteten Patienten im Vergleich



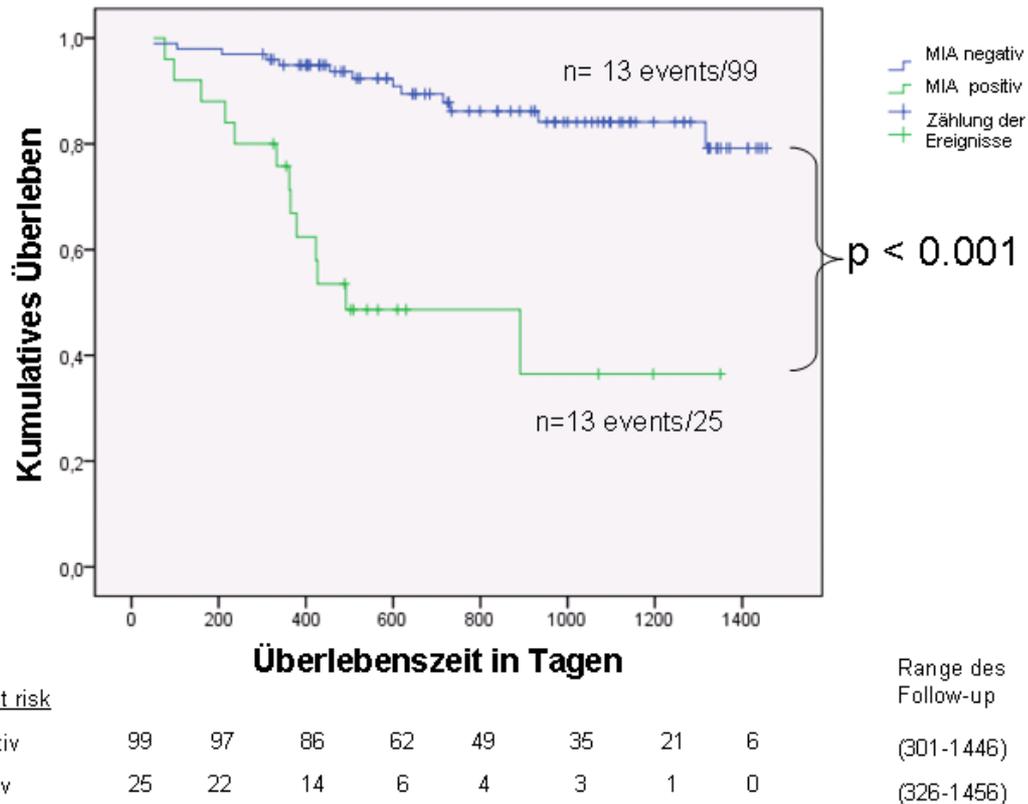
|                | Patients at risk |    |    |    |    |    |    |   | Range des Follow-up |
|----------------|------------------|----|----|----|----|----|----|---|---------------------|
| S100-β negativ | 88               | 87 | 74 | 56 | 45 | 34 | 19 | 5 | (301-1446)          |
| S100-β positiv | 37               | 33 | 26 | 12 | 8  | 4  | 3  | 1 | (326-1456)          |

**Abb. 49: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der S100-β - positiven und -negativen Patienten (p = 0,001)**

Die Patientengruppe mit erhöhten S100-β -Markern zeigt ebenfalls kürzere Überlebenszeiten als die negative Gruppe. Der Gruppenunterschied zwischen Patienten die durch die Untersuchung als gesund oder krank eingestuft wurden, fällt jedoch geringer aus als in der FDG-PET/CT- Untersuchung. Es fällt auf, dass die Überlebenskurve der S100-β -negativen Patienten ebenfalls stärker abfällt, als dies bei tatsächlich gesunden Patienten (nach Referenzstandard) der Fall wäre. Patienten mit erhöhtem S100-β Wert haben in unserer Studie ein 4,2-fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu den Patienten, die Normalwerte aufweisen (Log-Rang-Test, p-Wert <math>< 0.001</math>).

### 5.8.5. Tumormarker MIA

#### Überleben der MIA -positiv und -negativ getesteten Patienten im Vergleich



**Abb. 50: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der MIA-positiven und -negativen Patienten ( $p = 0,001$ )**

Die Überlebenskurve der MIA-positiven und -negativen Patienten zeigt ähnliche Ergebnisse wie bei der Bestimmung von S100- $\beta$ . Patienten mit erhöhtem MIA-Wert haben in unseren Daten ein 6,5-fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu den Patienten, die Normalwerte aufweisen (Log-Rang-Test,  $p$ -Wert  $< 0,001$ ).

### 5.8.6. Der Overall-C-Index

| C (FDG-PET/CT)          | C (S100-β)              | C (MIA)                 |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>0,933</b>            | <b>0,825</b>            | <b>0,881</b>            |
| <b>KI=[0.654;0.990]</b> | <b>KI=[0.531;0.951]</b> | <b>KI=[0.581;0.975]</b> |

Abb. 35: Overall-C-Index

Unsere Datenanalyse ergab den höchsten Overall-C-Index für die FDG-PET/CT mit 0,933. Die FDG-PET/CT erlaubte somit die beste Diskriminierung.

### 5.8.7. Zusammenhang der Tumordicke mit der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der FDG-PET/CT

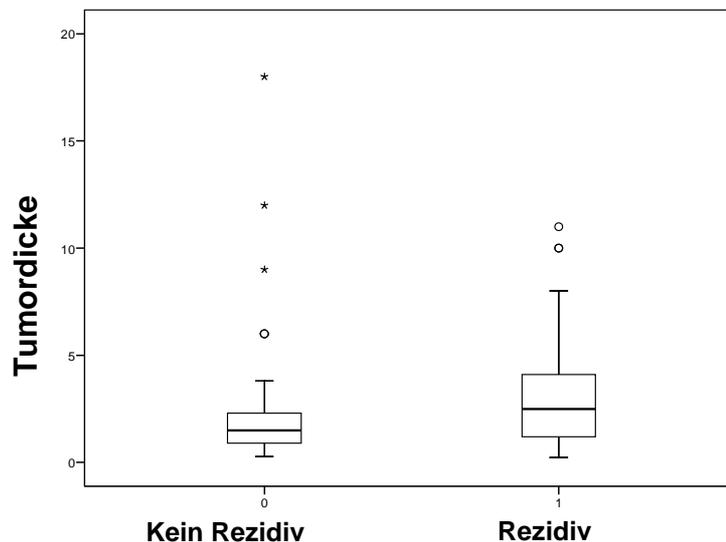
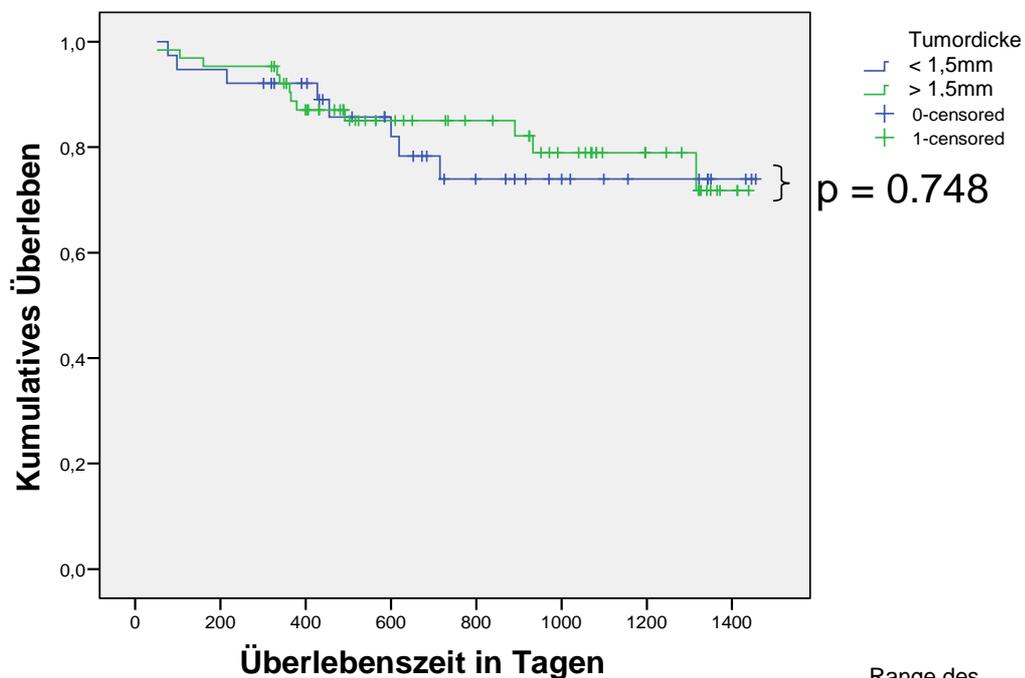


Abb. 52: Mann-Whitney-U-Test – Patienten mit positivem PET/CT-Befund weisen signifikant höhere Tumordicken auf. (p=0,003)

Im Gegensatz zu vorherigem Ergebnis zeigt die Analyse der Tumordicke bei Patienten, deren FDG-PET/CT-Untersuchung ein manifestes Rezidiv zeigte, signifikant höhere Werte als bei rezidivfreien Patienten (p-Wert = 0,003).

### 5.8.8. Prognostischer Wert der Tumordicke

#### Überleben der Patientengruppen mit unterschiedlicher Tumordicke



Patients at risk

|                                | 0  | 200 | 400 | 600 | 800 | 1000 | 1200 | 1400 | Range des Follow-up |
|--------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|---------------------|
| Tumordicke $\leq 1,5\text{mm}$ | 38 | 36  | 31  | 22  | 15  | 10   | 7    | 3    | (301-1456)          |
| Tumordicke $> 1,5\text{mm}$    | 64 | 61  | 51  | 36  | 30  | 22   | 13   | 3    | (320-1439)          |

**Abb. 51: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit hoher und niedriger Tumordicke ( $>/< 1,5\text{mm}$ ) (p = 0,748)**

Zur Analyse des Einflusses der Tumordicke bei Diagnose und Exzision des Primärherdes wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit geringer ( $< 1,5\text{mm}$ ) und höherer Tumordicke ( $>/= 1,5\text{mm}$ ) eingeteilt und das jeweilige Gesamtüberleben analysiert. Es zeigte

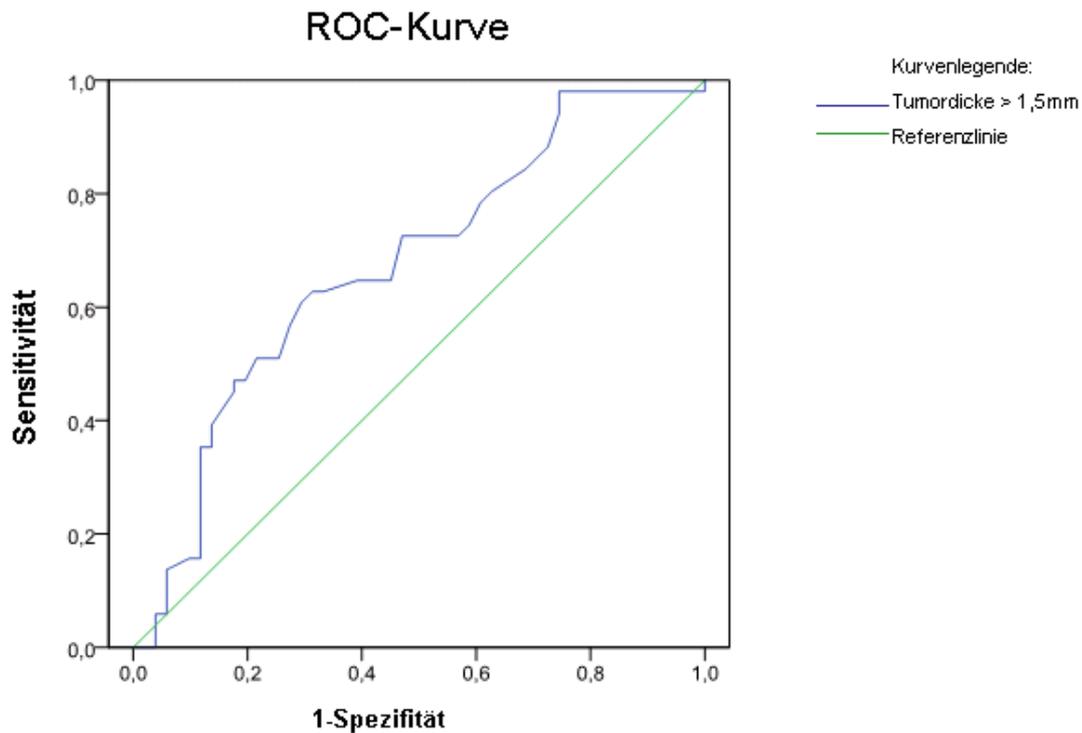
sich ein nahezu gleiches Überleben der beiden Gruppen, wobei der Einfluss nicht signifikant war. (Log-Rang-Test, p-Wert = 0,748)

## 5.9. Analyse des Tumordicke-Cut-Off-Wertes der FDG-PET/CT in der Nachsorge

Der Cut-Off Wert gibt denjenigen Grenzwert an, für den in den beobachteten Daten die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal wird. Wir untersuchten den Zusammenhang von Tumordicke und Wahrscheinlichkeit eines Rezidives im FDG-PET/CT. In unserer Analyse lag dieser Wert im Falle der Tumordicke bei 2,15 mm.

| Positive if Greater Than or Equal To | Sensitivity | Specificity | Youden-Index |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| -,7700                               | 1,000       | 0,000       | 0,000        |
| ,2550                                | ,980        | 0,000       | -0,020       |
| ,3150                                | ,980        | 0,020       | 0,000        |
| ,3750                                | ,980        | 0,039       | 0,020        |
| ,4100                                | ,980        | 0,078       | 0,059        |
| ...                                  | ...         | ...         | ...          |
| ...                                  | ...         | ...         | ...          |
| 1,6500                               | ,647        | 0,549       | 0,196        |
| 1,7250                               | ,647        | 0,588       | 0,235        |
| 1,7750                               | ,647        | 0,608       | 0,255        |
| 1,9000                               | ,627        | 0,667       | 0,294        |
| 2,0500                               | ,627        | 0,686       | 0,314        |
| 2,1500                               | ,608        | 0,706       | 0,314        |
| 2,2500                               | ,569        | 0,725       | 0,294        |
| 2,3500                               | ,510        | 0,745       | 0,255        |
| 2,4500                               | ,510        | 0,784       | 0,294        |
| 2,5750                               | ,471        | 0,804       | 0,275        |
| 2,7250                               | ,471        | 0,824       | 0,294        |
| 2,9000                               | ,451        | 0,824       | 0,275        |
| 3,1000                               | ,392        | 0,863       | 0,255        |
| 3,3500                               | ,373        | 0,863       | 0,235        |
| 3,6500                               | ,353        | 0,863       | 0,216        |
| 3,8500                               | ,353        | 0,882       | 0,235        |
| ...                                  | ...         | ...         | ...          |
| ...                                  | ...         | ...         | ...          |
| 15,0000                              | ,000        | 0,980       | -0,020       |
| 19,0000                              | ,000        | 1,000       | 0,000        |

**Abb. 53: Youden-Index - Berechnung des Cut-Off-Wertes der Tumordicke, an dem die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal wird (Tumordicke = 2,15mm)**



**Abb. 54: ROC-Analyse – Tumordicke**

#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Tumordicke

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| ,674 | ,054                    | ,002                         | ,569                               | ,779        |

The test result variable(s): Tumordicke has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Abb. 55: Fläche unter der Kurve (Area under the curve) - Tumordicke (0,674)**

Die ROC-Analyse des Faktors Tumordicke mit einem Cut-Off-Wert von 2,15 mm zeigte eine Area under the curve von 0,674.

## 5.10. Mediane Überlebenszeit

|                                      | <b>FDG-PET/CT</b> | <b>S100B</b> | <b>MIA</b>  |
|--------------------------------------|-------------------|--------------|-------------|
| <b>Erhöhtes Mortalitätsrisiko</b>    | <b>17,2</b>       | <b>4,2</b>   | <b>6,5</b>  |
| <b>Medianes Überleben in Monaten</b> | <b>43,87</b>      | <b>29,7</b>  | <b>16,4</b> |

**Abb. 56: Mediane Überlebenszeiten und erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich**

Die mediane Überlebenszeit stellt den geschätzten Zeitpunkt dar, an dem 50% des Kollektives noch am Leben sind. Das mediane Überleben der Patienten, die in einer FDG-PET/CT-Untersuchung ein Rezidiv gezeigt hatten, lag bei 43,87 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 19,63-68,11). Patienten, die erhöhte S100- $\beta$  Werte aufwiesen, zeigten ein kürzeres Überleben von 29,7 Monaten. Bei erhöhten MIA-Werten betrug das mediane Überleben nur 16,4 Monate (95%-Konfidenzintervall: 1,47-31,33).

| FDG-PET/CT | Mean <sup>a</sup> |            |                         |             | Median   |            |                         |             |
|------------|-------------------|------------|-------------------------|-------------|----------|------------|-------------------------|-------------|
|            | Estimate          | Std. Error | 95% Confidence Interval |             | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval |             |
|            |                   |            | Lower Bound             | Upper Bound |          |            | Lower Bound             | Upper Bound |
| negative   | 47,16             | 0,96       | 45,28                   | 49,03       | .        | .          | .                       | .           |
| positive   | 31,74             | 2,43       | 26,97                   | 36,51       | 43,87    | 12,37      | 19,63                   | 68,11       |
| Overall    | 39,80             | 1,48       | 36,90                   | 42,70       | .        | .          | .                       | .           |

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Abb. 57: Medianes Überleben der Patienten mit positivem FDG-PET/CT-Befund – 43,87 Monate (95% KI: 19,63-68,11)**

**Means and Medians for Survival Time**

| S100     | Mean <sup>a</sup> |            |                         |             | Median   |            |                         |             |
|----------|-------------------|------------|-------------------------|-------------|----------|------------|-------------------------|-------------|
|          | Estimate          | Std. Error | 95% Confidence Interval |             | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval |             |
|          |                   |            | Lower Bound             | Upper Bound |          |            | Lower Bound             | Upper Bound |
| negative | 43,11             | 1,37       | 40,42                   | 45,79       | .        | .          | .                       | .           |
| positive | 30,34             | 3,49       | 23,49                   | 37,19       | 29,70    | .          | .                       | .           |
| Overall  | 39,80             | 1,48       | 36,90                   | 42,70       | .        | .          | .                       | .           |

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Abb. 58: Medianes Überleben der S100-β –positiven Patienten - 29,70 Monate (Konfidenzintervall nicht bestimmbar, da die obere Grenze des Konfidenzbandes nicht unter bzw. auf den Wert 0,5 fällt)**

**Means and Medians for Survival Time**

| MIA      | Mean <sup>a</sup> |            |                         |             | Median   |            |                         |             |
|----------|-------------------|------------|-------------------------|-------------|----------|------------|-------------------------|-------------|
|          | Estimate          | Std. Error | 95% Confidence Interval |             | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval |             |
|          |                   |            | Lower Bound             | Upper Bound |          |            | Lower Bound             | Upper Bound |
| negative | 43,37             | 1,33       | 40,75                   | 45,98       | .        | .          | .                       | .           |
| positive | 25,25             | 3,65       | 18,09                   | 32,41       | 16,40    | 7,62       | 1,47                    | 31,33       |
| Overall  | 40,06             | 1,47       | 37,18                   | 42,94       | .        | .          | .                       | .           |

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Abb. 59: Medianes Überleben der MIA-positiven Patienten – 16,4 Monate (95% KI: 1,47-31,33)**

## **6. Diskussion**

### **6.1. Einleitung**

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Untersuchung der Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/CT im Vergleich zu den Tumormarkern S100-β und MIA in der Nachsorge und Rezidivdiagnostik des Hochrisikomelanoms, sowie in der Untersuchung der prognostischen Aussagekraft des Imaging-Biomarkers FDG und der Tumormarker in Hinsicht auf das Überleben. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die FDG-PET/CT gerade in diesem Einsatzgebiet hervorragende Resultate in der Diagnostik vorweisen kann, und liefern darüber hinaus neue interessante Erkenntnisse über ihr hohes prognostisches Potential.

Die diagnostischen Möglichkeiten der Nuklearmedizin haben durch die FDG-PET und FDG-PET/CT im Staging und der Nachsorge des malignen Melanoms in den letzten 20 Jahren zunehmende Bedeutung erlangt. Der Einsatz dieser diagnostischen Möglichkeiten orientiert sich am Stadium der Erkrankung und dem Risikoprofil des Patienten. Wie die Verfahren mit bestmöglichem Gewinn für den Patienten in Staging und Nachsorge des malignen Melanoms eingesetzt werden können ist jedoch noch nicht in einer Leitlinie implementiert. Ziel ist es, einen diagnostischen Algorithmus zu entwickeln, der eine optimale stadienadaptierte Diagnostik (Staging und Nachsorge) ermöglicht die besonders das hohe Rezidivrisiko des Hochrisikomelanoms berücksichtigt. Hierbei sollten die heutigen technischen Möglichkeiten genutzt werden, ohne dabei eine kostspielige und für den Patienten unnütze Überdiagnostik zu betreiben. Gleichzeitig muss die Effektivität der FDG-PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren (andere Bildgebungsmethoden und Tumormarker) verglichen und der Nutzen einer möglichen Kombination verschiedener Verfahren untersucht werden. Darüber hinaus muss die Eignung der verschiedenen diagnostischen Verfahren für die jeweiligen Stadien der Erkrankung untersucht werden. Entscheidend bei der Erstellung eines solchen diagnostischen Algorithmus ist auch die Identifizierung und Untersuchung von prognostischen Parametern des malignen Melanoms in wissenschaftlichen Studien, um so für verschiedene Patientenkollektive das jeweilige Risikoprofil zu ermitteln und den diagnostischen Aufwand sowie die Auswahl der bildgebenden oder alternativen diagnostischen Möglichkeiten anpassen zu können (Belhocine et al. 2006).

## 6.2. Sensivität/Spezifität der diagnostischen Verfahren (FDG-PET/CT, S100- $\beta$ /MIA)

Auf Grund der beschriebenen physikalischen Eigenschaften der FDG-PET und FDG-PET/CT zeigt sich, dass ihre Stärke in der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen (Makrometastasen) und Fernmetastasen liegt. Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko, könnten vom Einsatz der FDG-PET/CT verstärkt profitieren, und werden in eine Hochrisikomelanom-Kategorie eingestuft. Je nach Studie fallen hierunter alle Stadien ab IIB oder IIC sowie Rezidivsituationen (Mohr et al. 2009, Pectasides et al. 2009). Die unserer Studie zugrunde liegende Definition schließt darüber hinaus auch schon geringere Tumordicken (ab 1,5mm) sowie das Vorliegen positiver Tumormarker mit ein. Sind zum

Zeitpunkt der Erstdiagnostik Kriterien des Hochrisikomelanoms erfüllt, sollte der Einsatz der FDG-PET/CT schon im Staging auf Grund des hohen Metastasierungsrisikos erwogen werden. Aber auch in der Nachsorge kommt der FDG-PET/CT eine besondere Bedeutung zu. Die frühzeitige Erkennung von Rezidiven ist von entscheidender Bedeutung, da auch in fortgeschrittenen Stadien noch die Möglichkeit einer kurativen Therapie besteht. Im Stadium III kann die chirurgische Exzision von Fernmetastasen kurativ sein und sie ist die einzige Therapie, die das Überleben von Stadium IV- Patienten positiv beeinflusst (Brand et al. 1997). Bis zu 25% der Patienten mit metastasiertem Melanom kommen für eine potentiell kurative, chirurgische Exzision in Frage. 20% der erfolgreich exzidierten Patienten zeigen danach Langzeitüberleben (Meyer et al. 2000). Viele Studien zeigen, dass eine FDG-PET-Untersuchung die Therapiewahl entscheidend beeinflussen kann, indem sie mögliche Kandidaten für eine Exzision einzelner Metastasen erkennt und Patienten mit multiplen Metastasen eine uneffektive lokale Chirurgie erspart und ihnen eine systemische Therapie zukommen lässt (Belhocine et al. 2006). Diese Studien legen nahe, dass bildgebende Verfahren, die die Erkennung von Tumorgewebe mit hoher Sensitivität ermöglichen, benötigt werden. Schon die alleinige [<sup>18</sup>F]-FDG-PET zeigte hierbei in der Diagnostik in fortgeschrittenen Stadien gute Ergebnisse. Die gesammelten Ergebnisse mehrerer Studien ergaben in der Nachsorge des malignen Melanoms eine Sensitivität von 70-100% in der Erkennung von Metastasen (Schwimmer et al. 2000)<sup>2</sup>.

Fuster et al. (2004) verglichen dabei die FDG-PET-Befunde von 154 Patienten (mit klinischen Verdacht auf Rezidiv) mit klinischen Standarduntersuchungen (insbesondere CT) und konnten eine Sensitivität und Spezifität von 74% und 86% für die FDG-PET im Vergleich zu 58% und 45% für die klinische Standarduntersuchung feststellen. Bei 36% der Patienten beeinflusste der FDG-PET-Befund den Therapieansatz.

Die FDG-PET war effektiver als die CT-Untersuchung in der Erkennung von Hautläsionen, malignen Lymphknoten, Knochen- und Lebermetastasen und Metastasen des Abdomens. Nur in der Erkennung von kleinen Lungenherden war die CT-Sensitivität überlegen (93% im Vergleich zu 57% bei der FDG-PET) (Fuster et al. 2004). Auch Stas et al. (2002) kamen zu ähnlichen Ergebnissen: 85% und 90% Sensitivität und Spezifität der FDG-PET für eine Detektion von Rezidiven im Vergleich zu 81% und 87% für die klinische Standarduntersuchung (Standard-Röntgen, Tumormarker, CT, zum Teil MRT).

Die Entwicklung von kombinierten FDG-PET/CT-Tomographen konnte die Genauigkeit der [<sup>18</sup>F]-FDG-PET noch weiter verbessern. Die Kombination von anatomischer (durch CT) und

---

<sup>2</sup> (Schwimmer et al. 2000, Rinne et al. 1998, Holder et al. 1998, Stas et al. 2002, Fuster et al. 2004, Harris et al. 2005, Mijnhout et al. 2001, Finkelstein et al. 2004, Swetter et al. 2002)

metabolischer Bildgebung in einem Gerät ermöglicht eine noch genauere Lokalisation und Sicherung von metastasenverdächtigen Herden (Beyer et al. 2000, Townsend et al. 2004). Somit zeigte sich schnell, dass die FDG-PET/CT der alleinigen FDG-PET überlegen ist (Schoeder et al. 2004, Lardinos et al. 2003).

Das CT bei der FDG-PET/CT ermöglicht es, die falsch-negativen und falsch-positiven Befunde der FDG-PET zu reduzieren, da es mehr Klarheit über den physiologischen [<sup>18</sup>F]-FDG-Uptake verschiedener Gewebe liefert (Macapinlac et al. 2004)<sup>3</sup>.

Reinhardt et al. (2006 a) zeigten in einer Studie mit 250 Patienten mit malignem Melanom im Stadium I-IV, dass die FDG-PET/CT für die Erkennung von Metastasen sowohl der FDG-PET als auch der CT-Untersuchung alleine signifikant überlegen war. Die FDG-PET/CT diagnostizierte 98,7% der viszeralen und nichtviszeralen Metastasen, bei der FDG-PET alleine waren es 88,8% und im CT nur 69,7%. Ein korrektes N- und M-Staging konnte durch die FDG-PET/CT-Untersuchung häufiger erreicht werden als durch die beiden Untersuchungs-Modalitäten jeweils für sich alleine (97,2% korrektes Staging in der FDG-PET/CT, 92,8% in der FDG-PET, und 78,8% im CT). Falsch positive Befunde wurden durch die CT in 31 Fällen, die FDG-PET in 10 Fällen und die FDG-PET/CT in nur 3 Fällen festgestellt. Falsch negativ waren 22 CT-Befunde, 8 FDG-PET-Befunde aber nur 4 FDG-PET/CT-Befunde. Bei 48,4% der Patienten wurde dem FDG-PET/CT-Befund entsprechend die Therapieplanung geändert.

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse (Reinhardt et al. 2006 a). Die FDG-PET/CT-Untersuchungen von 125 Hochrisikomelanom Patienten, die diese im Rahmen der Nachsorge und zum Re-Staging erhielten, zeigten ebenfalls eine sehr hohe Sensitivität von 96,8% in der Erkennung von Rezidiven, bei einer Spezifität von ebenfalls 96,8%. Es traten 2 falsch positive Befunde auf, im Rahmen eines Neurinoms und einer chronisch lymphatischen Leukämie. Ebenso wurden in 2 Fällen Metastasen nicht erkannt (falsch negativ). In beiden Fällen handelte es sich um Hirnmetastasen.

Darüber hinaus verglichen wir Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/CT mit den Tumormarkern S100-β und MIA, prüften mögliche diagnostische Kombinationen und konnten ein hohes prognostisches Potential der FDG-PET/CT in der Vorhersage des Überlebens nachweisen.

Weitere Studien wie Iagaru et al. (2006) lagen in FDG-PET/CT-Analyse von Re-Staging-Patienten (Follow-up) mit einer Sensitivität von 89,3% und Spezifität von 88% ebenfalls in der Größenordnung unserer Studie. Auch Strobel al. (2007) verglichen die verschiedenen

---

<sup>3</sup> (Macapinlac et al. 2004, Ishimori et al. 2005, Kamel et al. 2004, Kumar et al. 2005)

Modalitäten im Staging von Hochrisikomelanom Patienten (Tumordicke >4mm, Clarklevel III-IV oder bekannte Metastasen). Sie verglichen dabei FDG-PET und FDG-PET/CT, sowie FDG-PET/CT mit gleichzeitiger Auswertung des rekonstruierten CT-Datensatzes alleine. Die zusätzliche Analyse des co-registrierten CT-Datensatzes konnte dabei die Sensitivität/Spezifität der FDG-PET/CT noch einmal von 85%/96% auf 98%/96% verbessern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die FDG-PET/CT eine hervorragende Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von Makrometastasen des malignen Melanoms bietet und somit für das Staging und die Nachsorge des Hochrisikomelanoms derzeit die am besten geeignete Bildgebungsmethode darstellt.

Einschränkungen der Sensitivität der FDG-PET/CT treten nur bei kleinen Lungenmetastasen sowie Gehirnmastasen auf. Ein vollständiges Staging bei Hochrisikopatienten sollte deshalb zur besseren Beurteilung des Thorax ein diagnostisches CT (im Rahmen der PET/CT-Untersuchung) beinhalten und zusätzlich ein MRT des Gehirns (Löffler 2007 b; in Nuklearmedizinische Onkologie).

Neben der Bildgebung stellen Tumormarker den zweiten Pfeiler in der Diagnostik des malignen Melanoms dar. Aus einer Auswahl möglicher Markerproteine haben sich hierbei S100- $\beta$  und MIA als Marker etabliert, und sind momentan die beiden einzigen routinemäßig in der Klinik eingesetzten Serumparameter (Hein et al. 2006). Beide Marker weisen ähnlich wie die FDG-PET/CT eine steigende Sensitivität mit dem Fortschreiten der Erkrankung auf. In einem Querschnitt der aktuellen Literatur weisen beide Marker im Stadium III und IV, also im bereits metastasierten Zustand, eine Sensitivität von ca. 40-46% und eine Spezifität von ca. 85-95% auf, ebenso zeigte sich eine Korrelation mit der Klinik im fortgeschrittenen Stadium sowie mit dem Ansprechen auf eine Chemotherapie (Guba et al. 2002)<sup>4</sup>.

Dagegen eignen sie sich die Tumormarker ebenso wie die FDG-PET/CT nicht als Screeningtest, Prognoseparameter, zur Verlaufskontrolle bei frühen Krankheitsstadien oder zur Identifizierung von Risikogruppen in der adjuvanten Therapiesituation (Stadium I und II) (Bossert et al. 1998, Acland et al. 2002).

Jürgensen et al. (2001) beschäftigten sich mit der Bestimmung der beiden Marker in verschiedenen Stadien der Erkrankung sowie ihrem Einsatz in der Kontrolle des Therapieansprechens. In dieser Studie lag die Sensitivität von S100- $\beta$  in Stadium I/II bei 37,5%, in Stadium III bei 50% und im Stadium IV bei 80%. Für MIA dagegen bei 0% in Stadium I/II, bei 53% in Stadium III und 68,3% im Stadium IV. Ein Abfall der

---

<sup>4</sup> (Guba et al. 2002, Hamberg et al. 2003, Bossert et al. 1998)

Serummarkerwerte nach kompletter chirurgischer Exzision konnte bei beiden Markern in jeweils 83% (S100 $\beta$ ) und 90% (MIA) der Fälle festgestellt werden (Juergensen et al. 2001). Der beobachtete Serumanstieg der beiden Marker in Korrelation mit dem Stadienprogress konnte auch anschaulich durch Loppin et al. (2007) in der Nachsorge von Risikopatienten mit einer Tumordicke > 0,75mm gezeigt werden. Bei Progress der Erkrankung in das Stadium III wiesen S100- $\beta$  und MIA eine Sensitivität von 33 und 25% auf, welche bei Progress in Stadium IV auf 50% und 30% anstieg. Die Sensitivität der beiden Marker viel in dieser Studie jedoch insgesamt niedriger aus. Die Spezifität lag bei 100% für S100- $\beta$  und 91% bei MIA. Die Autoren bestätigten einen Nutzen von S100- $\beta$  -Bestimmungen in der frühen Erkennung von Rezidiven, wiesen aber darauf hin, dass ein Einsatz im regelmäßigen, klinischen follow-up aufgrund der geringen Sensitivität zur Erkennung von frühen Rezidiven nur bedingt aussagekräftig ist.

Die Ergebnisse dieser Studien sind mit den von uns ermittelten Sensitivitäten von 45,2% für S100- $\beta$  sowie 36,1% für MIA in einem Kollektiv von Hochrisikomelanom Patienten (Nachsorge und Re-Staging) vergleichbar. Die Spezifität lag ebenfalls bei ähnlichen Werten (85,7% und 95,2%). Es wird somit deutlich, dass die Sensitivität der Tumormarker selbst in fortgeschrittenen Stadien mit unter 50% sowohl in der aktuellen Literatur als auch in unserer Studie nicht überzeugend ausfällt.

Auge et al. (2005) untersuchten darüber hinaus, ob eine Kombination der beiden Marker die Diagnostik in metastasierten Stadien verbessert. Sie konnten nachweisen, dass eine gleichzeitige Verwendung von S100- $\beta$  und MIA die Sensitivität von 59,3% (S100- $\beta$ ) und 54,6% (MIA) auf 69,8% erhöht, bei einer gleich bleibenden Spezifität von 96,8%.

Wir prüften in unserem Kollektiv ebenfalls ob die kombinierte Auswertung eine Verbesserung der Sensitivität ermöglicht, im Gegensatz zur vorher genannten Studie, kamen wir aber zu dem Ergebnis, dass der gleichzeitige Einsatz beider Marker (einer oder beide Marker positiv) zwar zu einem leichten Anstieg der Sensitivität führt (von 45,2% und 36,1% auf 52,5%), dies jedoch mit einem deutlichen Abfall der Spezifität einhergeht (von 85,7% und 95,2% auf 82,5%). Galt die Voraussetzung, dass beide Marker positiv sein mussten, um eine Tumordiagnose zu stellen, sank die Sensitivität auf 27,9%.

Des Weiteren sollte unsere Studie klären, ob durch eine Absenkung oder Erhöhung der bisher in der Literatur empfohlenen Cut-Off-Werte der beiden Serummarker S100- $\beta$  und MIA eine Steigerung der bisher erreichten Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte erreicht werden kann. Hein et al. (2006) gaben als Referenzbereiche für S100- $\beta$  Werte kleiner als 0,12  $\mu$ g/l bzw.

0,10 µg/l an. Für MIA legte die Studie den oberen Normalwert auf 10,0 ng/ml fest. Tarhini et al. (2008) gingen von einem Grenzwert für S100-β von 0,15 µg/l aus, während Auge et al. (2005) mit Grenzwerten von 0,20 µg/l für S100-β und 14 ng/ml für MIA arbeiteten. Die Varianz lässt sich vermutlich durch die Verwendung von ELISA-Kits unterschiedlicher Hersteller erklären.

Die in unserer Studie ermittelten Cut-Off Werte, die eine maximal hohe Sensitivität bei maximal hoher Spezifität erreichten, lagen bei 0,095 µg/l für S100-β (bzw. 0,086 µg/l) und bei 9,785 ng/ml für MIA. Unsere Werte liegen dabei sehr nahe an den bisher publizierten Werten und zeigen, dass unsere Studie ein repräsentatives Patientenkollektiv aufweist. Eine Verbesserung der Sensitivität war also durch Verschieben der Grenzwerte nicht möglich.

Das Ziel unserer Studie war ein Vergleich der beiden diagnostischen Verfahren, FDG-PET/CT (Imaging-Biomarker FDG) und der Tumormarker (Biomarker) im Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität sowie in ihrer prognostischen Aussagekraft. Zur ersten Fragestellung liegen bisher kaum Studien vor und die vorhandenen basieren zumeist auf dem Vorgänger der FDG-PET/CT, der alleinigen [<sup>18</sup>F]-FDG-PET. Beyeler et al. (2006) starteten 1992 die erste Vergleichsstudie zwischen bildgebenden Verfahren (bis 1993 CT, dann vorrangig FDG-PET) und dem Tumormarker S100-β beim Follow-up von Rezidivpatienten. 37% der Patienten mit diagnostiziertem Rezidiv wiesen erhöhte S100-β -Werte auf (33% im Stadium III und 48% im Stadium IV). Im Falle der Bildgebung gaben die Autoren an, dass nur 26,8% der Rezidivpatienten durch diese erkannt worden seien. Während die Ergebnisse der Tumormarkeranalyse im gleichen Sensitivitätsbereich liegen wie die vieler anderer Studien und sich auch gut mit unseren Ergebnissen decken, fällt die Sensitivität der Bildgebung in dieser Studie ungewöhnlich schlecht aus und widerspricht dabei nahezu allen anderen FDG-PET-Studien im Rezidivstadium. Ursachen hierfür könnten die Verwendung der CT in den Anfangsjahren der Studie, sowie vor allem ein generell sehr sparsamer Einsatz der Bildgebung erst ab einer Tumordicke >4mm sein. In Folge dessen schätzten die Autoren S100-β als sensitiven und spezifischen Marker in der Nachsorge des Melanoms ein (Beyeler et al. 2006). Nachfolgende Studien, sowie unsere eigene sehen die Aussagekraft der Tumormarker dagegen eher kritisch und belegen die wesentlich höhere Sensitivität der FDG-PET. Mruck et al. hatten ebenfalls schon 1999 eine erste Vergleichsstudie der beiden diagnostischen Pfeiler, FDG-PET und S100-β in einem Kollektiv von Hochrisikomelanom Patienten (Clark Level IV/V, Tumordicke > 0,75) angestrebt. Sie maßen dabei die S100-β -Konzentrationen mit 2 unterschiedlichen ELISA-kits und erreichten eine Sensitivität von 85

bzw. 77% bei einer Spezifität von 55 und 61%. Die [<sup>18</sup>F]-FDG-PET zeigte mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 95% deutlich bessere diagnostische Ergebnisse. Die Autoren stellten daraufhin die Eignung des Tumormarkers S100-β auf Grund der mangelnden klinischen Sensitivität zur Diagnostik von Rezidiven in der Nachsorge von Hochrisikomelanomen in Frage (Mruck et al. 1999).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Reinhardt et al. (2002) in ihrer vergleichenden Studie zum Einsatz der FDG-PET und S100-β in einem Kollektiv von Hochrisikomelanom Patienten (Tumordicke >0,75mm, Clarklevel III-IV). Diese Studie bezog sich jedoch auf das primäre Staging. Die Sensitivität von S100-β lag hierbei bei 66% im Vergleich zu 91,7% bei der FDG-PET, bei einer Spezifität von 95,3% zu 97,7%. Die Autoren wiesen daraufhin, dass die Sensitivität von S100-β gerade in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen zu gering ist, während Fernmetastasen besser erkannt würden. Der Einsatz der Tumormarker sei somit auf das Follow-up und die Rezidivdiagnostik beschränkt, aber auch hier sei die FDG-PET unersetzbar (Reinhardt et al 2002).

Während die FDG-PET alleine somit schon sehr gute Ergebnisse in der Diagnostik von fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung lieferte, und wesentlich höhere Sensitivitätswerte erreichte als die Tumormarker gilt dies noch stärker für den technisch verbesserten Nachfolger FDG-PET/CT.

Reinhardt et al. (2006 a) hatten bereits gezeigt, dass die FDG-PET/CT in der Sensitivität sowohl der FDG-PET als auch der CT überlegen ist.

Das Ziel unserer Studie war es, darüber hinaus den Einsatz der FDG-PET/CT sowie der Tumormarker S100-β und MIA im Vergleich zu untersuchen, und zwar in einem Patientenkollektiv mit hohem Risikoprofil (Hochrisikomelanom). Zu diesem Studienansatz liegen keine Vergleichsstudien vor.

Strobel et al. (2007) arbeiteten in ihrer Studie zwar ebenfalls mit beiden diagnostischen Modalitäten, beschränkten sich dabei jedoch auf ein Patientenkollektiv mit ausschließlich erhöhten S100β-Werten. Es erfolgte also kein Vergleich der Sensitivitäten/Spezifitäten zwischen diesem Tumormarker und der FDG-PET/CT. Von 47 Patienten mit erhöhten S100-β-Werten konnte die FDG-PET/CT in 38 Fällen korrekterweise ein Rezidiv feststellen. In 8 Fällen lagen falsch positive S100-β -Werte vor und es fand sich nur ein falsch negatives FDG-PET/CT-Ergebnis (kleine zervikalen Lymphknotenmetastasen). Die Sensitivität der FDG-PET/CT lag somit bei 97% bei einer Spezifität von 100%. Die Werte für S100-β waren wie in

anderen Studien signifikant höher beim Vorliegen von Fernmetastasen als bei Lymphknotenmetastasen (Strobel et al. 2007).

Im Gegensatz zu S100- $\beta$  liegen zu MIA im vergleichenden Einsatz mit bildgebenden Verfahren weder in Bezug auf die FDG-PET noch auf die FDG-PET/CT Studien vor. Die Analyse unserer Studie bestätigen mit 96,8%/96,8% somit im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/CT die Resultate der beiden vorherigen Studien Reinhardt et al. (2006 a) und Strobel et al. (2007). Unsere Studie stellt diese Ergebnisse nun darüber hinaus erstmalig der Sensitivität und Spezifität der Tumormarkern S100- $\beta$  und MIA im direkten Vergleich gegenüber. Die von uns ermittelte Sensitivität der beiden Tumormarker S100- $\beta$  und MIA in der Erkennung von Rezidiven und der Nachsorge von Hochrisikomelanom Patienten fällt hierbei mit 45,2% (S100- $\beta$ ) sowie 36,1% (MIA) gegenüber Werten von 40-46% in der vergleichenden Literatur schlechter aus. Die Spezifität beider Marker ist mit 85,7% und 95,2% (eigene Analyse) und Werten von 85-95% in der vergleichenden Literatur hoch (Guba et al. 2002)<sup>5</sup>. Diese Ergebnisse zeigen, dass die FDG-PET/CT aktuell das sensitivste diagnostische Verfahren zur Erkennung von Rezidiven in der Follow-up-Situation des Hochrisikomelanoms darstellt, und diese Rezidive am frühesten erkennt.

Die Effizienz der Tumormarker sehen wir unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse und der derzeitigen Studienlage im Gegensatz zu einigen Autoren dagegen kritisch. Der Serumwert S100- $\beta$  ist noch durch weitere Melanom-unabhängige Faktoren beeinflussbar, was zu einer Verringerung der Spezifität auf 85% führt (Yang et al. 2004, Mazzini et al. 2008). Darüber hinaus ist die Sensitivität von weniger als 50% ebenfalls nicht überzeugend (Hein et al. 2006). MIA weist zwar eine hohe Spezifität von ca. 95% auf, die geringe Sensitivität von 36% verursacht jedoch eine hohe Rate falsch-negativer Ergebnisse (Perez et al. 2000). Beide Tumormarker stellen somit eindeutig keine diagnostische Alternative zur FDG-PET/CT dar.

Es stellte sich deshalb die Frage, ob die Bestimmung der Tumormarker als ergänzende Untersuchung die Erfolgsrate der FDG-PET/CT noch verbessern kann, ob also eine Kombination der Biomarker sowie des Imaging-Biomarkers FDG mit einer höheren Sensitivität einhergeht. Die Analyse unserer Studie kann dies klar verneinen. Unter Betrachtung aller drei Marker (FDG-Anreicherung im PET/CT, S100- $\beta$  und MIA) konnte unter der Voraussetzung, dass nur einer der Marker positiv sein musste um einen Patienten als krank einzustufen, keine Verbesserung der Sensitivität erreicht werden, diese blieb bei 96,7%

---

<sup>5</sup> (Guba et al. 2005, Hamberg et al. 2003, Bosserhoff et al. 1998)

während die Spezifität dagegen drastisch abnahm (auf 79,4%). Ebenso verschlechterten sich die Werte bei allen anderen möglichen Kombinationen.

### 6.3. Prognostisches Potential der FDG-PET/CT, S100- $\beta$ und MIA im Hinblick auf das Überleben

Die zweite und zentrale Fragestellung unserer Studie galt der prognostischen Aussagekraft der verschiedenen diagnostischen Verfahren im Hinblick auf das Überleben der Patienten. Zu diesem wichtigen Thema liegen noch keine Daten vor.

Schon lange ist bekannt, dass verschiedene Kriterien des malignen Melanoms bei der Erstdiagnose entscheidend die Prognose eines Patienten mitbestimmen. Die Bedeutung der histopathologischen und klinischen Faktoren variiert hierbei in verschiedenen Stadien der Erkrankung (Balch et al. 2001 b). In den frühen Stadien I und II hat den höchsten prognostischen Wert die Tumordicke, gefolgt vom Vorliegen einer Ulzeration, dem Alter, der Lokalisation (Stamm ungünstiger als Extremitäten), der Invasionsstiefe (Clarklevel) sowie dem Geschlecht. Im Stadium III der Erkrankung, in dem bereits eine Lymphknotenmetastasierung vorliegt, gelten andere signifikante prognostische Faktoren. In der Rangfolge kommt am meisten Bedeutung der Anzahl der befallenen Lymphknoten zu, gefolgt von Mikro- versus Makrometastasen, Ulzeration des Primärtumors sowie Lokalisation und Alter.

Im Stadium IV zeigen nichtviszerale Fernmetastasen ein besseres Überleben als viszerale. Des Weiteren spielt die Anzahl der Metastasen und befallenen Organe, die Höhe der LDH-Serumwerte sowie der Karnofsky-Index eine Rolle (Balch et al. 2001 b).

Neben diesen klinischen und histopathologischen Faktoren wurde in Studien auch der Einfluss diagnostischer Ergebnisse im Follow-up und in der Rezidivsituation des malignen Melanoms untersucht.

Auch erhöhte Tumormarkerwerte gehen mit einem signifikant schlechteren Überleben einher; dies konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Für S100- $\beta$  konnte dies in einer großen Studie mit 643 Patienten durch Hansson et al. schon 1997 nachgewiesen werden. Je nach Höhe des Tumormarkerwertes sank das Überleben der Patienten im Beobachtungszeitraum von 92% ( $<0,3 \mu\text{g/l}$ ), über 75% ( $0,3-0,6 \mu\text{g/l}$ ) auf 16,6% ( $>0,6 \mu\text{g/l}$ ) ab. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch Martenson et al. (2001). In letzterer Studie korrelierte das Überleben signifikant mit der Höhe des Tumormarkers S100- $\beta$  (p-Wert  $< 0,001$ ) in den Stadien II und III der Erkrankung und es zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate der

Patienten: Patienten mit S100- $\beta$  -Werten unter dem Grenzwert (0,10  $\mu\text{g/l}$ ) zeigten eine 5JÜR von 91%, bei positivem Testergebnis fiel diese auf 51% ab.

Ganz aktuell wurde dieses Ergebnis ein weiteres Mal durch Tarhini et al. (2009) bestätigt. Auch diese klinische Studie zeigte, dass erhöhte S100- $\beta$  Level signifikant mit einem geringerem Überleben korrelieren (p-Wert = 0,043) und bestätigte den Tumormarker als signifikanten prognostischen Faktor. In einem Kollektiv von Hochrisikomelanom Patienten sank das 5-Jahresüberleben der Patienten mit erhöhtem S100- $\beta$  Wert (über 0,15  $\mu\text{g/l}$ ) von 59% auf 48%.

Erhöhte MIA-Werte gehen ebenfalls mit einen schlechteren Gesamtüberleben einher, die höchste Signifikanz wird dabei 4-6 Monate nach der letzten tumorfreien Nachsorgekontrolle erreicht (Faries et. al 2007). Ein signifikant schlechteres Überleben für beide Marker wurde in vergleichenden Studien festgestellt, MIA und S100- $\beta$  zeigten hierbei im Vergleich zu anderen Marken die beste prognostische Aussagekraft in Hinsicht auf das Gesamtüberleben (Garnier et al. 2007 und Garbe et al. 2003).

In unserer Studie wiesen Patienten mit erhöhten S100 $\beta$ -Werten ein 4,2-fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Normwert-Patienten auf. Erhöhte MIA-Werte gingen sogar mit einem 6,4-fach erhöhten Sterberisiko einher. Alle Studien bezogen sich hierbei wiederum auf die Follow-up-Situation und somit auf fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung. Jedoch beruht die prognostische Aussagekraft der Tumormarker ausschließlich auf ihrer Korrelation mit der Tumorlast metastasierter Patienten (Hauschild et al. 1999). Bei tumorfreien Patienten nach OP des Primärtumors oder Metastasen kann keine Aussage durch die Tumormarkerwerte getroffen werden. Ebenso gilt dies auf Grund ihrer geringen Sensitivität auch bei Frühstadien von Rezidiven, wenn erst wenige und/oder kleine Lymphknotenmetastasen vorliegen. Einzig für fern-metastasierte Patienten oder bei insgesamt hoher Tumorlast zeigen beide Tumormarker einen guten prädiktiven Wert für das Gesamtüberleben entsprechend ihrer Korrelation zur Tumormasse (Hauschild et al. 1999). In diesem weit fortgeschrittenen Stadium kann die Tumorlast und somit die Überlebenschancen nach Meinung mancher Autoren aber auch ähnlich gut mit Hilfe unspezifischer Serumproteine wie LDH oder C-reaktivem Protein (CRP) erfolgen (Bánfalvi et al. 2002, Deichmann et al. 2004).

Die prognostische Aussagekraft einer positiven FDG-PET/CT-Untersuchung in einem Kollektiv von Hochrisikomelanom Patienten wurde dagegen bisher noch nicht untersucht. Die Studie von Pleiss et al. (2007) beschäftigte sich mit den unterschiedlichen Prognosen von

Melanompatienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen, die jedoch nur durch die FDG-PET (nicht FDG-PET/CT) diagnostiziert wurden. Nach welchen Auswahlkriterien die Patienten eine FDG-PET-Untersuchung erhielten und welchem Risikoprofil sie somit entsprachen (Hochrisiko vs. geringes Rezidivrisiko), ist in dieser Studie nicht ersichtlich. Sie basiert auf den Daten aller Patienten, die im Untersuchungszeitraum ein FDG-PET erhielten, sowohl als Primärstaging als auch als Re-Staging nach Rezidiv. Die Gruppe gelangte zu dem Ergebnis, dass die Diagnose von Lymphknotenmetastasen im FDG-PET zu einem signifikanten Abfall des 5-Jahresüberlebens von 80% auf 45% führt, verglichen mit Melanom-Patienten mit N0M0-Status. Patienten mit Fernmetastasen ohne Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N0M1) wiesen ein Überleben von 61% auf (versus 80% bei N0M0). Die schlechteste Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von 29% wiesen Patienten bei gleichzeitigem Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen auf.

Signifikante prognostische Faktoren in Hinsicht auf das Gesamtüberleben waren somit ein malignitätstypischer FDG-Uptake in der FDG-PET und die Diagnose von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen (Pleiss et al. 2007).

Wir haben in der Analyse unseres Patientenkollektivs festgestellt, dass Patienten mit einem positiven FDG-PET/CT-Befund ein 17-fach höheres Sterbe-Risiko aufwiesen als Patienten mit negativem Befund. Ein Vergleich der prognostischen Signifikanz der Tumormarker mit der FDG-PET/CT wurde nach unserem Wissen noch in keiner Studie untersucht, somit ist unsere Studie die erste, die den Imaging-Biomarker FDG auch im Hinblick auf das Überleben der Patienten mit den Tumormarkern vergleicht. In unserer Studie übertraf die prognostische Aussagekraft der FDG-PET/CT die der Tumormarker S100- $\beta$  und MIA, in ähnlicher Weise wie bei der Sensitivität, deutlich (17-fach erhöhtes Sterberisiko zu 4,2- und 6,4-fach erhöhtem Risiko). Das Überleben der Patienten mit positivem FDG-PET/CT-Befund war hierbei nahezu identisch mit dem definitiv erkrankten Patienten (nach klinischen Konsensus), und somit mit dem realen Sterberisiko.

Wir bestimmten in unserer Studie darüber hinaus den negativen und positiven prädiktiven Wert (NPV/PPV), der für die Beurteilung des prognostischen Potentials einer Untersuchungsmethode hohe Relevanz hat. Der NPV-Wert der FDG-PET/CT in unserer Studie lag bei 96,8%. Dies bedeutet, dass bei einem negativen Untersuchungsergebnis mit der hohen Wahrscheinlichkeit von 96,8% tatsächlich kein Rezidiv vorliegt. Dem hohen NPV-Wert der FDG-PET/CT kommt somit entscheidende Bedeutung zu, da er Patienten mit negativem Befund die Rezidivfreiheit mit sehr hoher Sicherheit garantieren kann. Für S100- $\beta$

und MIA lagen die NPV-Werte mit 61,4 und 60,6% wesentlich niedriger, und erlaubten somit keine sichere Aussage, ob ein Patient tatsächlich gesund ist. Ebenso verhielt es sich mit den PPV-Werten von 96,8% (FDG-PET/CT) zu 75,7% (S100- $\beta$ ) und 88% (MIA).

Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die durch eine der Untersuchungen als positiv erkannt worden waren, lag bei der FDG-PET/CT bei 43,87 Monaten (95% -KI: 19,63-68,11) für S100- $\beta$  bei 29,7 und für MIA bei 16,4 (95%-KI: 1,47-31,33). Es zeigte sich somit ein kürzeres Überleben der Patientengruppen, die erhöhte Tumormarker aufwiesen, obwohl die Sensitivität/Spezifität dieser Untersuchungen geringer und die Diskriminierung zwischen kranken und gesunden Patienten somit schlechter ist. Eine Erklärung hierfür ist die Korrelation der Tumormarker mit der Tumorlast und einem damit verbundenem kürzerem Überleben in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Während die FDG-PET/CT schon relativ frühzeitig Rezidive erkennt, die somit tendenziell kleiner sind und nur aus einer oder wenigen Metastasen bestehen, und somit mit einer längeren medianen Überlebenszeit einhergehen, sprechen die Tumormarker erst relativ spät mit einem Anstieg an. Nämlich erst, wenn genügend Tumormasse vorhanden ist, um einen Anstieg des Spiegels im Serum zu verursachen. In diesem Endstadium der Erkrankung unter hoher Tumorlast ist die mediane Überlebenszeit entsprechend niedrig.

Neben der Analyse der prognostischen Aussagekraft eines positiven FDG-PET/CT-Ergebnisses im Allgemeinen untersuchten wir auch den Einfluss der Höhe des „standard uptake values“ (SUV) eines diagnostizierten Rezidivs in Hinblick auf das Gesamtüberleben. Ein derartiger Zusammenhang konnte für verschiedene Krebsarten festgestellt werden, wie Brustkrebs, Karzinome des Kopf- und Nackenbereiches, Pankreaskarzinome, Lungenkrebs sowie Sarkome (Allal et al. 2002)<sup>6</sup>. Im Hinblick auf das maligne Melanom liegt zu dieser Thematik erst eine einzige Vergleichsstudie vor. Bastiaannet et al. (2006) untersuchten hierbei den Einfluss des  $SUV_{mean}$  auf das Gesamtüberleben und auf das krankheitsfreie Überleben in einem relativ kleinen Patientenkollektiv von 38 Patienten mit klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen. Es konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit hohem und niedrigem  $SUV_{mean}$ -Wert in Hinsicht auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (p-Wert = 0,11). Jedoch zeigten Patienten mit niedrigen  $SUV_{mean}$ -Werten ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben (p-Wert = 0,03). Dieses Ergebnis konnte durch unsere Studie bestätigt werden. Der Log-Rang-Test stellte zwar eine etwas bessere Prognose für Patienten mit einem niedrigerem  $SUV_{mean}$ -Wert (<5,12) fest, in der ROC-Analyse war dieser Einfluss auf das Gesamtüberleben jedoch nicht signifikant (p-

---

<sup>6</sup> (Allal et al. 2002, Vansteenkiste et al. 1999, Oshida et al. 1998, Minn et al. 1997, Sperti et al. 2003, Sugawara et al. 1999, Pandit et al. 2003, Eary et al. 2002)

Wert = 0,614). Die wahrscheinliche Erklärung für dieses Ergebnis liegt in der hohen Glucose-Aufnahme nahezu aller Melanome, die ein generelles Merkmal dieses Malignoms darstellt und nicht auf hoch-aggressive Subtypen beschränkt zu sein scheint (Strobel et al. 2007). Deshalb scheint die Quantifizierung des SUV-Wertes nach der Datenlage unserer Studie keinen weiteren Nutzen für die prognostische Beurteilung des Sterberisikos und Gesamtüberlebens zu bringen.

Als einen weiteren Unterpunkt zur prognostischen Aussagekraft der FDG-PET/CT wurde in unserer Studie der Einfluss der Anzahl der in der FDG-PET/CT erkannten Metastasen im Hinblick auf das Gesamtüberleben untersucht. Die Einteilung der Patienten in vier Gruppen mit jeweils 0, 1, 2-5 oder > 5 Metastasen zeigte einen Unterschied des Überlebens (11,5-fach erhöhtes Risiko in Gruppe 1; 18,2-fach erhöhtes Risiko in Gruppe 2 und 23,5-fach erhöhtes Risiko in Gruppe 3) und somit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Metastasen und dem Überleben (p-Wert = 0,001). Der Unterschied zwischen den Gruppen mit einer, 2-5 oder >5 Metastasen war im Einzelvergleich jedoch nicht signifikant. Dies bedeutet, dass schon das Vorhandensein einer einzigen FDG-positiven Metastase über die Prognose eines Patienten entscheidet und mit einem hohen Tumor-assoziierten Sterberisiko verbunden ist, während das Ausmaß der Metastasierung keinen weiteren signifikanten Einfluss ausübt. Die Anzahl der Metastasen erscheint als prognostischer Faktor zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos somit weniger geeignet.

Im Hinblick auf die Tumordicke, einem weiteren gut untersuchten prognostischen Faktor des malignen Melanoms, kam unsere Studie zu abweichenden Ergebnissen im Vergleich zur bisherigen Literatur. Es gilt als gesichert, dass die Höhe der Tumordicke mit einem schlechteren Überleben korreliert (Balch et al. 2001 b). In unserem Patientenkollektiv konnte dies nicht nachgewiesen werden. Patienten mit höherer und niedrigerer Tumordicke (>/<1,5mm) zeigten keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Die Ursache hierfür ist unklar. Als mögliche Erklärung käme eine andere Auswahl des Patientenkollektives in Frage, da Patienten in unserer Studie nach bestimmten Kriterien in die Nuklearmedizin überwiesen wurden um ein FDG-PET/CT zu erhalten. Dies erfolgte entweder bei Vorliegen einer hohen Tumordicke bei Erstdiagnose (auch ohne Rezidiv-verdächtige Symptome) als reine Nachsorgeuntersuchung oder aber, bei einem anderen Teil der Patienten bei Vorliegen einer rezidivverdächtigen Symptomatik (erhöhte Tumormarkerwerte, klinischer Verdacht auf Metastasen). Deshalb wäre es theoretisch möglich, dass die Gruppe, die nur auf Grund einer

hohen Tumordicke Kontroll- FDG-PET/CT-Untersuchungen erhielt und noch keinerlei Symptome aufwies, in der Analyse ein besseres Gesamtüberleben zeigt als die Gruppe, die auf Grund von bereits klinisch manifesten Metastasen, erhöhten Tumormarkerwerten oder einer Allgemeinsymptomatik zur Untersuchung überwiesen wurde, die allesamt Hinweise auf ein fortgeschritteneres Krankheitsbild und folglich schlechteres Überleben darstellen, unabhängig von der Tumordicke.

Eine weitere Fragestellung hinsichtlich der Tumordicke beschäftigte sich damit, ab welchem Tumordicke-Wert es sinnvoll ist, bei Erstdiagnose und Exzision eines malignen Melanoms ein FDG-PET/CT als regelmäßige Nachsorgeuntersuchung durchzuführen. Patienten mit hoher Tumordicke haben ein erhöhtes Risiko, dass der Tumor gestreut haben könnte und bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen existieren. Bei niedriger Tumordicke ist dieses Risiko wesentlich geringer, diese Patienten würden somit nicht von dieser Untersuchung profitieren. Die dieser Studie zugrunde liegenden Überweisungskriterien beruhten auf einem Tumordicke-Cut-Off-Wert von 1,5 mm, außer weitere Risikofaktoren ließen ein FDG-PET/CT schon bei geringerer Tumordicke ratsam erscheinen. Zu diesem Thema existiert jedoch keine Leitlinie, die bezüglich der Tumordicke und weiterer Hochrisiko-Faktoren des malignen Melanoms definierte Empfehlungen zum Einsatz der FDG-PET/CT enthält. Der Cut-Off- Wert, der in unserem Patientenkollektiv die maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität erreichte und somit die bestmögliche Differenzierung von niedrigem und hohem Rezidivrisiko ermöglicht, lag bei einer Tumordicke von 2,15 mm. Dieser Wert liegt nahe an dem tatsächlich praktizierten bisherigen Cut-Off-Wert von 1,5 mm. Es könnte deshalb erwogen werden, die bisherige Überweisungs-Praxis zur FDG-PET/CT an den errechneten Cut-Off-Wert von 2 mm anzupassen.

#### 6.4. Zusammenfassung und Ausblick: Diagnostischer Algorithmus

Zusammengefasst führen die Analyse der aktuellen Studienlage und der Vergleich unserer Studienergebnisse zu folgenden Schlussfolgerungen: Die FDG-PET/CT ist aktuell das sensitivste Verfahren in der Diagnostik von fortgeschrittenen Tumorstadien des malignen Melanoms und bietet Patienten mit hohem Risikoprofil (Hochrisikomelanom) in der Nachsorge die höchste Sicherheit. Ein ähnlicher Nutzen konnte für die Bestimmung der Tumormarker S100- $\beta$  und MIA nicht nachgewiesen werden.

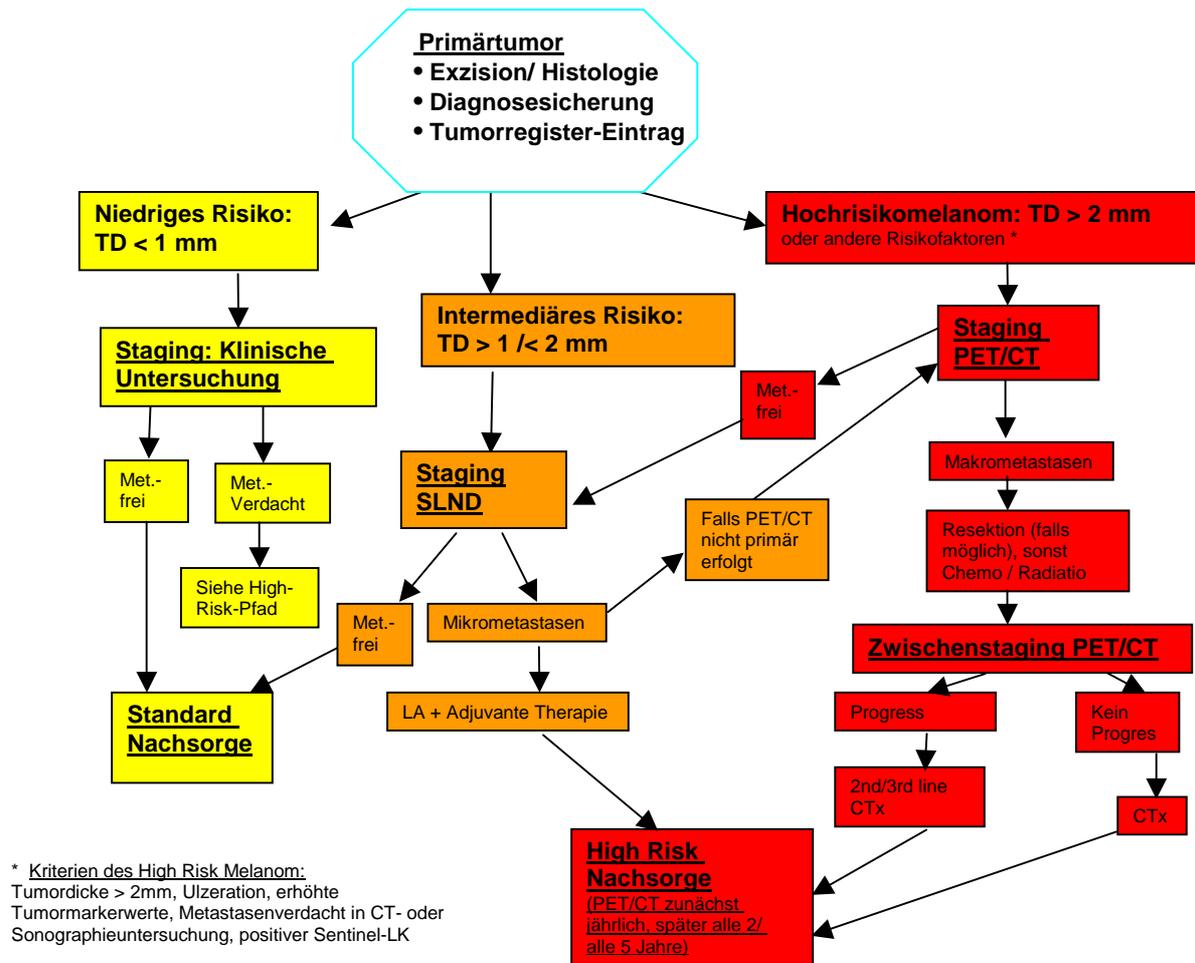
In der aktuellen, für das maligne Melanom geltenden Deutschen Leitlinie wird der Einsatz der FDG-PET/CT jedoch eher zurückhaltend empfohlen, im Gegensatz zu den relativ häufigen Messungen der Tumormarker.

| Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten) |                                       |  |                                      |   |   |
|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|---|---|
| Stadium und Tumordicke   | Körperliche Untersuchung 1. - 5. Jahr | Körperliche Untersuchung 6. - 10. Jahr | Lymphknoten-sonographie 1. - 5. Jahr | Blutuntersuchung* <sup>2</sup> 1. - 5. Jahr | Bildgebende Untersuchung* <sup>3</sup> 1. - 5. Jahr |
| I = < 1 mm   | 6                                     | 12                                     | Keine                                | Keine                                       | Keine* <sup>4</sup>                                 |
| I + II > 1 mm  | 3                                     | 6 - 12                                 | 6                                    | 6   | Keine   |
| III* <sup>1</sup>  | 3                                     | 6                                      | 3 - 6                                | 3 - 6                                       | 6   |
| IV   | Individuell                           |  |                                      |   |   |

\*<sup>1</sup> Das neue AJCC–Stadium IIC (> 4 mm Tumordicke plus Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.  
\*<sup>2</sup> Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP), und Protein S–100ß  
\*<sup>3</sup> Abdomen–Sonographie und Röntgen–Thorax–Untersuchung oder CT bzw. MRT oder PET  
\*<sup>4</sup> Bei Durchführung adjuvanter Therapien alle 6 – 12 Monate  
C. Garbe, D. Schadendorf dt. Ärzteblatt (2003) Heft 26; Seite A1804-A1808

**Abb. 8: Nachsorgeschema. Nach Garbe et al. (2005) – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom**

Es stellt sich somit zu Recht die Frage, ob Änderungsbedarf in der bisherigen Praxis besteht und ob ein neuer diagnostische Algorithmus erstellt werden muss, der sich stärker an den hochsensitiven Bildgebungsmöglichkeiten orientiert als an der Bestimmung von Tumormarkern. Ziel dieses diagnostischen Algorithmus ist es, Rezidive früher zu erkennen, schneller zu therapieren und somit das Überleben der Patienten zu verlängern.



**Abb. 60: Diagnostischer Algorithmus – In Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München (Prof. Hein)**

In einem gemeinsamen Projekt der Dermatologie und der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurde dieser diagnostische Algorithmus entwickelt, um als lokale Richtlinie für das risikoadaptierte diagnostische und therapeutische Vorgehen für das maligne Melanom in der Klinik zu dienen. Besondere Bedeutung kommt in diesem Schema der Einteilung der Patienten in drei verschiedene Risikokategorien zu. Diese basieren auf Cut-Off-Werten der Tumordicke (<1mm, >1/<2mm, und >2mm), sowie im Falle der Klassifizierung des Hochrisikomelanoms auch auf folgenden weiteren Risikofaktoren: Ulzeration, Metastasenverdacht in einer CT- oder Sonographieuntersuchung, ein positiver Sentinel-Lymphknoten oder erhöhte Tumormarkerwerte.

Die genaue Definition des Hochrisikomelanoms variiert in der Literatur. Das Staging System des American Joint Committee of Cancer (AJCC 2001) klassifiziert die Stadien IIC, IIIB, IIIC und IIIA bei makroskopisch-positivem Sentinel-Lymphknoten als Hochrisikomelanom, und empfiehlt, dass die FDG-PET/CT diesen Stadien vorbehalten sein sollte. Dies bedeutet, dass Patienten erst ab Tumordicke  $> 4\text{mm}$  bei gleichzeitig vorhandener Ulzeration als Hochrisikopatienten klassifiziert werden (IIC), bzw. wenn schon Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten, oder Makrometastasen bekannt sind (ab IIIA) (Mohr et al. 2009). Pectasides et al. (2009) erweitern ihre Kriterien des Hochrisikomelanoms in ihrer Studie zur adjuvanten Therapie mit Interferon- $\alpha$  noch auf Stadium IIB, welches einer Tumordicke von 2-4mm bei Vorhandensein einer Ulzeration entspricht und  $> 4\text{mm}$ , wenn diese nicht vorliegt. Eine weitere Studie des Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 (Kirkman et al. 1996) stimmt mit dieser Definition weitestgehend überein, mit einem Tumordickegrenzwert von  $> 4\text{mm}$  oder ab einem N1-Status.

Auffällig ist, dass die Mehrheit dieser Studien das Hochrisikomelanom primär durch das Vorhandensein einer bereits erfolgten Metastasierung im Rahmen eines weit fortgeschrittenen Stadiums oder einer Rezidivsituation definiert und sich weniger an Kriterien des Primärtumorstadiums wie der Tumordicke orientiert. Des Weiteren erscheint der zumeist verwendete Grenzwert von 4,0mm, der in manchen Studien sogar erst bei gleichzeitigem Vorliegen einer Ulzeration gültig ist, sehr hoch. Den Einsatz der FDG-PET/CT erst ab diesen fortgeschrittenen Stadien zu beginnen, erscheint nach unseren Studiendaten verspätet. Der von uns ermittelte Tumordicke-Cut-Off von 2,15 mm zeigt, dass Melanompatienten auch schon bei geringeren Tumordicken ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Das diagnostische Ziel im Staging und in der Nachsorge des Hochrisikomelanoms muss es sein, ein Rezidiv so früh wie möglich zu erkennen, um einen kurativen Ansatz durch eine Resektion zu ermöglichen, weshalb sich der Einsatz der FDG-PET/CT, unserer Ansicht nach, an dem ermittelten Tumordicke-Cut-Off-Wert orientieren sollte. Die Sicherung eines bereits bekannten und womöglich schon weit fortgeschrittenen Rezidives durch die FDG-PET/CT in den Stadien III und IV bringt dagegen kaum noch einen therapeutischen Zugewinn. Das Potential der FDG-PET/CT wird somit bei der Beschränkung auf die bisherigen Definitionen des Hochrisikomelanoms nicht voll ausgenutzt.

Die in dieser Studie vorgeschlagene, neue Definition des Hochrisikomelanoms orientiert sich deshalb sowohl an den Primärtumor-Kriterien, Tumordicke  $> 2\text{mm}$  und Ulzeration (unabhängig von der Tumordicke) und positiver Sentinel-Lymphknoten als auch an den Anzeichen für ein Rezidiv oder ein fortgeschrittenes Stadium: Metastasenverdacht in einer

CT- oder Sonographieuntersuchung, oder erhöhte Tumormarkerwerte. Bei Patienten, die eines der genannten Kriterien erfüllen, sollten schon als erste Staging-Maßnahme eine FDG-PET/CT in Erwägung gezogen werden und anschließend zunächst jährliche Nachsorgeuntersuchungen erfolgen, später in 2-jährigen Abständen, die ebenfalls eine FDG-PET/CT-Untersuchung beinhalten. Fällt das Staging durch die FDG-PET/CT-Untersuchung bei einer hohen Tumordicke  $> 2$  mm negativ aus, erfolgt als zweite Staging-Untersuchung eine Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik um evtl. vorhandene Mikrometastasen auszuschließen.

Die Gruppe mit intermediärem Risiko bei einer Tumordicke zwischen 1 und 2 mm sollte diese Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik als erste Staging-Maßnahme erhalten und nur bei einem positiven Ergebnis sollte eine FDG-PET/CT-Untersuchung erfolgen.

Bei einer Tumordicke  $< 1$  mm ist das Rezidivrisiko als ausreichend gering anzusehen um auf eine Bildgebung zu verzichten und nur ein Standardnachsorgeschema einzuleiten.

## **7. Literaturverzeichnis**

Acland K, Evans AV, Abraha H, Healy CM, Roblin P, Calonje E, Orchard G, Higgins E, Sherwood R, Russell-Jones R. Serum S100 concentrations are not useful in predicting micrometastatic disease in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002; Vol 146: 832-5.

Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, Higgins E, Russell-Jones R. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; Vol 19: 2674-8.

Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; Vol 42: 606-611.

Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, Haenggeli CA, El-Ghazi el A, Lehmann W, Slosman DO. Standardized uptake value of 2-((18)F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; Vol 20: 1398-404.

Auge JM, Molina R, Filella X, Bosch E, Gonzalez Cao M, Puig S, Malveyh J, Castel T, Ballesta AM. S-100 beta and MIA in advanced melanoma in relation to prognostic factors. *Anticancer Res.* 2005; Vol 25: 1779-82.

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Kurzleitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft. Malignes Melanom der Haut. AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 032/024.

Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton AJ, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; Vol 88: 1484-1491.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001 a; Vol 19: 3635-3648.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001 b; Vol 19: 3622-34.

Bánfalvi T, Boldizsár M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Ottó S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 2002; Vol 8: 183-7.

Bastiaannet E, Hoekstra OS, Oyen WJ, Jager PL, Wobbles T, Hoekstra HJ. Level of Fluorodeoxyglucose uptake predicts risk for recurrence in melanoma patients presenting with lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2006; Vol 13: 919-26.

Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne 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; Vol 7: 271-8.

Belhocine TZ, Scott A, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of Nuclear Medicine in the Management of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Nucl Med* 2006; Vol 47: 957-67.

Bendriem B, Townsend DW. The theory and practice of 3D PET. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998.

Beyeler M, Waldispühl S, Strobel K, Joller-Jemelka HI, Burg G, Dummer R. Detection of melanoma relapse: First comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; Vol 213: 187-91.

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000; Vol 41: 1369-79.

Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; Vol 37: 181-200.

Bogdahn U, Apfel R, Hahn M, Gerlach M, Behl C, Hoppe J, Martin R. Autocrine tumor cell growth-inhibiting activities from human malignant melanoma. *Cancer Res.* 1989; Vol 49: 5358-63.

Bosserhoff AK, Golob M, Büttner R, Landthaler M, Hein R. MIA (“melanoma inhibitory activity”). Biological functions and clinical relevance. *Hautarzt* 1998; Vol 49: 762-9.

Brand C, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauff B, Rassner G, Garbe C. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer.* 1997; Vol 79: 2345-53.

Brasse D, Kinahan PE, Lartizien C, Comtat C, Casey M, Michel C. Correction methods for random coincidences in fully 3D whole-body PET: Impact on data and image quality. *J Nucl Med* 2005; Vol 46: 859-867.

Budinger TF. Time-of-Flight Positron Emission Tomography: Status Relative to Conventional PET, *J Nucl Med* 1983; Vol 24: 73-78.

Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AHR, von Schulthess GK. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med.* 2002; Vol 29: 922-927.

Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, Cavaliere R, Mozzillo N, Rossi CR, MacKie RM, Nieweg O, Pace M, Kirov K. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol.* 2000; Vol 7: 469-74.

Casey ME, Gadagkar H, Newport D. A component based method for normalisation in volume PET, *Proceedings of the 3rd International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine, Aix-les-Bains, France 1995.*

Clark PB, Soo V, Krass J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg.* 2006; Vol 141: 284-8.

Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, Cascinelli N, Bombardieri E. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med.* 2000; Vol 41: 1491-4.

Damian D, Fulham M, Thompson E, Thompson J. PET in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996; Vol 6: 325-329.

Deichmann M, Benner A, Bock M, Jäckel A, Uhl K, Waldmann V, Näher H. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 1999; Vol 17: 1891-6.

Deichmann M, Kahle B, Moser K, Wacker J, Wüst K. Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. *Br J Cancer* 2004; Vol 91: 699-702.

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 Commun* 1999; Vol 20: 255-61.

Dubois RW, Swetter SM, Atkins M, McMasters K, Halbert R, Miller SJ, Shiell R, Kirkwood J. Developing indications for the use of sentinel lymph node biopsy and adjuvant high-dose interferon alfa-2b in melanoma. *Arch Dermatol*. 2001; Vol 137: 1217-24. Review.

Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD, Conrad EU. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; Vol 29: 1149-54.

Faries MB, Gupta RK, Ye X, Lee C, Yee R, Leopoldo Z, Essner R, Foshag LJ, Elashoff D, Morton DL. A comparison of 3 tumor markers (MIA, TA90IC, S100B) in stage III melanoma patients. *Cancer Invest* 2007; Vol 25: 285-93.

Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, Jurecka W, Steiner A. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res*. 2004; Vol 14: 141-5.

Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE, Rosenberg SA, Sherry RM. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol*. 2004; Vol 11: 731-8.

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG-PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008; Vol 49: 480-508.

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; Vol 45: 1323-7.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. Vers.15, 02/2005

Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta 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; Vol 97: 1737-45.

Garnier JP, Letellier S, Cassinat B, Lebbé C, Kerob D, Baccard M, Morel P, Basset-Seguin N, Dubertret L, Bousquet B, Stoitchkov K, Le Bricon T. Clinical value of combined determination of plasma L-Dopa/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer* 2007; Vol 43: 816-21.

Ghanem G, Loir B, Morandini R, Sales F, Lienard D, Eggermont A, Lejeune F; EORTC Melanoma Group. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer*. 2001 Nov; Vol 94: 586-90.

Guba M, Steinbauer M, Ruhland V, Schütz A, Geissler EK, Anthuber M, Vogt T, Bosserhoff A, Jauch KW. Elevated MIA serum levels are predictors of poor prognosis after surgical resection of metastatic malignant melanoma. *Oncol Rep*. 2002; Vol 9: 981-4.

Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1995 Oct; Vol 31A: 1898-902.

Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Künzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D, Garzoli E, Jungius KP, Seifert B, Dummer R, Steinert H. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004; Vol 150: 677-86.

Hamberg AP, Korse CM, Bonfrer JM, de Gast GC. Serum S100β is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2003; Vol 13: 45-9.

Hansson LO, von Schoultz E, Djureen E, Hansson J, Nilsson B, Ringborg U. Prognostic value of serum analysis of S-100 protein beta in malignant melanoma. *Anticancer Res* 1997; Vol 17: 3071-3.

Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, Davis ID, Scott Am. Impact of 2-deoxy-2(F-18)fluoro-D-glucose positron emission tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Mol Imaging Biol.* 2005; Vol 7: 304-8.

Hauschild A, Engel G, Brenner W, Gläser R, Mönig H, Henze E, Christophers E. Predictive value of serum S100 $\beta$  for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol.* 1999; Vol 140: 1065-71.

Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, Wobbes T. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Dermatol Surg. Eur J Surg Oncol.* 2003; Vol 29: 662-4.

Hein R, Bosserhoff A, Ring J. Tumormarker beim malignen Melanom. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; Vol 103: B798-B802.

Hengge UR, Dummer R. Malignes Melanom - Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie. Deutscher Aerzte-Verlag. März 2006.

Holder WD Jr, White RL Jr, Zuger JH, Easton EJ Jr, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg.* 1998; Vol 227: 764-9; discussion 769-71.

Hölzel D, Klamert A, Schmid M: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. Perspektiven für die Krebsdiskussion und eine quantitative klinisch-epidemiologische Onkologie aus dem Tumorregister München. Zuckschwerdt Verlag 1996.

Iagaru A, Quon A, Johnson D, Gambhir SS, McDougall IR. 2-deoxy-2-(F-18)fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the management of melanoma. *Mol Imaging Biol.* 2007; Vol 9: 50-7.

Institut für Medizinische Physik Klinikum Nürnberg, Ringler R, Wucherer M. (Physikalische) Grundlagen moderner Hybridbildgebung PET/CT & SPECT/CT - APT-Strahlenschutz III - Aktualisierungskurs RK 409.1 (<http://apps.drg.de/data/DOWNLOADS/Ringler-409.1.pdf>)

Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl med.* 2005; Vol 46: 752-7.

Juergensen A, Holzapfel U, Hein R, Stolz W, Buettner R, Bosserhoff A. Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100 beta. *Tumour Biol.* 2001; Vol 22: 54-8.

Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K, Schiesser M, Fried M, Padberg B, Schneiter D, Stoeckli SJ, von Schulthess GK, Stumpe KD. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl med.* 2004; Vol 45: 1804-10.

Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; Vol 14: 7-17.

Kokoska MS, Olson G, Kelemen PR, Fosko S, Dunphy F, Lowe VJ, Stack BC Jr. The use of lymphoscintigraphy and PET in the management of head and neck melanoma. *Otolaryngeal Head Neck Surg.* 2001; Vol 125: 213-20.

Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. *Nuklearmedizin* 2007; Vol 46: 291-301.

Krause BJ, Herrmann K, Ott K, Meyer zum Büschfelde C, Schwaiger M.

Nuklearmedizinische Diagnostik. In: „Praxis der Viszeralchirurgie- Onkologische Chirurgie“, 3. Auflage, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Siewert JR, Prof. Dr. med. Rothmund M, Prof. Dr. med. Dr h.c. Schumpelick V, Springer-Verlag GmbH, Berlin Heidelberg 2010. S. 143-156.

Krug B, Dietlein M, Groth W, Stützer H, Psaras T, Gossmann A, Scheidhauer K, Schicha H, Lackner K. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiol.* 2000; Vol 41: 446-52.

Kumar R, Mavi A, Bural G, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in the management of malignant melanoma. *Radiol Clin North Am.* 2005; Vol 43: 23-33.

Langner J. Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography, M.Sc. thesis, University of Applied Sciences Dresden and Research Center Dresden-Rossendorf, Germany, 2003.

Lardinos D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003; Vol 348: 2500-7.

Löffler M, Weckesser M. PET und PET/CT - Malignes Melanom. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause BJ, Buck AK, Schwaiger M, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Ecomed Medizin, Landsberg, 2007, a) S. 276, b) S. 279.

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; Vol 29: 245-8.

Loppin M, Quillien V, Adamski H, Ollivier I, Garlantézec R, Chevrant-Breton J. Protein S100 beta and Melanoma Inhibitory Activity (MIA): a prospective study of their clinical value for the early detection of metastasis in malignant melanoma. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; Vol 134: 535-40.

Macapinlac HA. FDG PET and PET/CT imaging in lymphoma and melanoma. *Cancer J.* 2004; Vol 10: 262-70.

Martenson ED, Hansson LO, Nilsson B, von Schoultz E, Månsson Brahme E, Ringborg U, Hansson J. Serum S-100B protein as prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; Vol 19: 824-31.

Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suci V, Kolb F, Mamelle G, Cavalcanti A, Boitier F, Spatz A, Aupérin A, Leboulleux S, Avril MF. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission

tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Research* 2007; Vol 17: 147-54.

Mazzini GS, Souza DO, Portela LV: The ischemic heart as an extracerebral source for S100B. *Resuscitation*. 2008; Vol 80: 144.

Meikle SR, Hutton BF, Bailey DL, Hooper PK, Fulham MJ. Attenuation correction using count-limited transmission data in positron emission tomography. *J Nucl Med* 1993; Vol 34: 143-150.

Melcher C, Schweitzer J, Utsu T, Akiyama S. Scintillation properties of GSO. *IEEE Trans Nucl Sci* 1990; Vol 37: 161-164.

Melcher C, Schweitzer J. Cerium-doped lutetium oxyorthosilicate: A fast, efficient new scintillator. *IEEE Trans Nucl Sci* 1992; Vol 39: 502-505.

Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 2000; Vol 89: 1983-91.

Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Lingen A, van Diest PJ, Adèr HJ, Lammertsma AA, Pijpers R, Meijer S, Teule GJ. How morphometric analysis of metastatic load predicts the (un)usefulness of PET scanning: the case of lymph node staging in melanoma. *J Clin Pathol*. 2003; Vol 56: 283-6.

Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Devillé WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer*. 2001; Vol 91: 1530-42.

Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grénman R, Leskinen S, Lindholm P, Bergman J, Eronen E, Haaparanta M, Joensuu H. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med*. 1997; Vol 38: 1907-11.

Mix M, Nitzsche EU, Peschl S, Brink I, Moser ES. 3D-OSEM: Entwicklung einer Regularisierung für die iterative PET emissionsrekonstruktion und Evaluation anhand eines Softwarephantoms und onkologischen Ganzkörperuntersuchungen, Nuklearmedizin 2001; Vol 40A: 28 (V43).

Mix M. Digitale Bildverarbeitung. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause BJ, Buck AK, Schwaiger M, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Ecomed Medizin, Landsberg, 2007, a) S. 28-32., b) S. 31, c) S. 33-39.

Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009; Vol 20 Suppl 6: vi14-21.

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; Vol 127: 392-9.

Mruck S, Baum RP, Rinne D, Hör G. Diagnostic accuracy and predictive value of the tumor-associated antigen S100 in malignant melanomas: validation by whole body FDG-PET and conventional diagnostics. Anticancer Res. 1999; Vol 19: 2685-90.

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik; Klinikum Rechts der Isar - Homepage (<http://www.nuk.med.tu-muenchen.de/>)

Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Shishikura T, Imazeki K, Nakajima N. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro(18F)-D-glucose. Cancer 1998; Vol 82: 2227-34.

Pandit N, Gonen M, Krug L, Larson SM. Prognostic value of (18F)FDG-PET imaging in small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; Vol 30: 78-84.

Paquet P, Hustinx R, Rigo P, Piérard GE. Malignant melanoma staging using whole-body positron emission tomography. Melanoma Res. 1998; Vol 8: 59-62.

Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Polyzos A, Tsoutsos D, Kalofonos H, Fountzilas G, Panagiotou P, Kokkalis G, Papadopoulos O, Castana O, Papadopoulos S, Stavriniadis E, Vourli G, Ioannovich J, Gogas H. Randomized Phase III Study of 1 Month Versus 1 Year of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b in Patients With Resected High-Risk Melanoma. *J Clin Oncol* 2009; Vol 27: 939-944.

Perez RP, Zhang P, Bosserhoff AK et al.: Expression of melanoma inhibitory activity in melanoma and nonmelanoma tissue specimens. *Hum Pathol* 2000; Vol 31: 1381-1388.

Pfeifer JD. Sentinel lymph node biopsy. *Am J Clin Pathol*. 1999; Vol 112: 599-602. Review.

Pleiss C, Risse JH, Bliersack HJ, Bender H. Role of FDG-PET in the assessment of survival prognosis in melanoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007; Vol 22: 740-747.

Prichard RS, Dijkstra B, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins NJ. The role of molecular staging in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003; Vol 29: 306–314.

Prof. Bernd Joachim Krause. Vorlesung: Onkologische Diagnostik. Nuklearmedizin - Tumordiagnostik mit PET/CT. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München. ([http://www.nuk.med.tu-muenchen.de/index.php?option=com\\_content&task=view&id=75&Itemid=97](http://www.nuk.med.tu-muenchen.de/index.php?option=com_content&task=view&id=75&Itemid=97))

Quan VW, Iagaru A, Conti PS. Sentinel lymph node imaging and 18F-FDG-PET in the staging of melanoma. SNM Annual Meeting, Toronto, Canada. Jun 18-22, 2005.

Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, 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 a; Vol 24: 1178-87.

Reinhardt MJ, Kensey J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grünwald F, Biersack HJ, Bender H. Value of tumour marker S-100β in melanoma patients: a comparison to 18F-FDG-PET and clinical data. *Nuklearmedizin* 2002; Vol 41: 143-7.

Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, Joe AY, Strunk H, Jaeger U, Biersack HJ. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 b; Vol 33: 134-9.

Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer*. 1998; Vol 82: 1664-71.

Rota Kops E. Quantifizierung. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause BJ, Buck AK, Schwaiger M, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Ecomed Medizin, Landsberg, 2007, S. 55-57.

Schafer A, Herst RA, Beiteke U, Lange-Ionescu S, Treckmann H, Löhlein D, Thiemann G, Theophil B, Schwarze EW, Bartels HJ, Frosch PJ. Sentinel lymph node excision (SLNE) and positron emission tomography in the staging of stage I-II melanoma patients. *Hautarzt*. 2003; Vol 54: 440-7.

Schöder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med*. 2004; Vol 45 Suppl 1: 72S-81S.

Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K, Phelps ME, Czernin J, Gambhir SS. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med*. 2000; Vol 44: 153-67.

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patalak CS, Pettigew KD, Sakurada O, Shinohara J. The 14C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization. Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*. 1977; Vol 28: 897-916.

Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2003; Vol 7: 953-9; discussion 959-60.

Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff A, Büttner R, Ring J, Hein R. MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res.* 2000; Vol 20: 5041-4.

Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH. Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996. *Eur J Cancer Prev.* 2001; Vol 10: 407-15.

Stas M, Stoobans S, Dupont P, Gysen M, Hoe LV, Garmyn M, Mortelmans L, Wever ID. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res.* 2002; Vol 12: 479-90.

Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Pérez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: Accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007; Vol 244: 566-74.

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; Vol 34: 1366-75.

Sugawara Y, Quint LE, Iannettoni MD, Orringer MB, Russo JE, Recker BE, Saran PA, Wahl RL. Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. *Clin Positron Imaging* 1999; Vol 2: 111-118.

Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2002; Vol 9: 646-53.

Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sancer C, Kirkwood JM. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in intergroup trial ECOG 1694. *J Clin Oncol* 2009; Vol 27: 38-44.

Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC, PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med.* 2004; Vol 45 Suppl 1: 4S-14S.

Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; Vol 89: 1019-1025.

Vansteenkiste JF, Stoobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1999; Vol 17: 3201-6.

Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanomapatients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; Vol 19: 66-73.

Wagner JD, Davidson D, Coleman JJ III, Hutchins G, Schauwecker D, Park HM, Havlik RJ. Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1999; Vol 6: 398-404.

Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ 3rd, Hutchins G, Love C, Wenck S, Daggy J. Inefficacy of F-18-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer*. 2005; Vol 104: 570-9.

Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Saxman S, Hutchins G, Love C, Hayes JT. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999; Vol 17: 1508-15.

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 Oncol*. 2001; Vol 77: 237-42.

Warburg OH, Posener K, Negelein E. Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochemische Zeitschrift* 1924; Vol 152: 319-344.

Watson CC, Newport D, Casey ME. A single scatter simulation technique for scatter correction in threedimensional PET. In: Grangeat P, Amans JL (eds). Threedimensional image reconstruction in radiology and nuclear medicine. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996.

Yamada K, Brink I, Bissé E, Epting T, Engelhardt R. Factors influencing [F-18] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cells: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. J Dermatol. 2005; Vol 32: 316-34.

Yang JF, Zhang XY, Qi F: Expression of S100 protein in renal cell carcinoma and its relation with P53. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2004; Vol 29: 301-304.

Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with body weight and a method for correcting. Radiology 1993; Vol 189: 847-850.

Ziegler S. Instrumentierung: SPECT, PET, PET/CT. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause BJ, Buck AK, Schwaiger M, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Ecomed Medizin, Landsberg, 2007, a) S. 19-21, b) S. 21-22.

## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Markus Schwaiger, Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bernd-Joachim Krause für die Überlassung des Themas und die hervorragende persönliche Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Seine Präsenz, Zuverlässigkeit und Geduld waren außergewöhnlich.

Desweiteren danke ich PD Dr. Makus Essler für die freundliche Betreuung während der Datenerhebung für diese Arbeit.

Herrn Prof. Hein sowie Frau Dr. Belloni von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein möchte ich ganz herzlich für die nette und stets hilfsbereite Zusammenarbeit danken.

Vielen herzlichen Dank auch an Bernhard Haller für seine kompetente Hilfe bei allen statistischen Fragen und seine geduldige Art mir diese zu erklären.

Meinen Eltern möchte ich für ihre allgegenwärtige Unterstützung von der Ermöglichung meines Studiums bis zum Korrekturlesen dieser Arbeit danken.