

Diplomarbeit

**Wertigkeit des S100 in der Früherkennung von
Metastasen beim malignen Melanom**

eingereicht von

Anna-Magdalena Moser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie des LKH-
Univ. Klinikum Graz**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof

Zweitbetreuerin

Priv.- Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Regina Fink-Puches

Graz, am 07.03.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.03.2018

Anna-Magdalena Moser eh

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Vielen Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ.- Prof. Dr. Rainer Hofmann-Wellenhof für seine tatkräftige Unterstützung und seine schier endlose Geduld mit mir. Außerdem möchte ich mich bei Frau Dipl.-Ing.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Regina Riedl bedanken, die mich bei der Aufbereitung der Daten sowie statistischen Fragestellungen unterstützt hat. Ein großes Dankeschön auch an Frau Dr.ⁱⁿ Gerit Wünsch für das exportieren der Daten aus der „Melanomdatenbank“ und selbstverständlich auch an Frau Priv.- Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Edith Arzberger, die mich überhaupt erst auf die Diplomarbeit gebracht hat sowie an meine Zweitbetreuerin Frau Priv.- Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Regina Fink-Puches.

Vielen Dank auch allen, die an den Vorarbeiten zur Diplomarbeit beteiligt waren, insbesondere IBM, für die finanzielle Unterstützung der Datenbankerstellung sowie Frau Tamara Bauer und allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen, die bei der Befüllung und Erstellung der „Melanomdatenbank“ mitgeholfen haben.

Außerdem ein großes Dankeschön an meine Familie und meine Freunde, die mir stets mit Tipps und Tricks zur Seite gestanden haben. Vielen Dank an Öcsi, Jochen, Chris, Sitaram und Miriam fürs Korrekturlesen, an Agnes und Johanna für eure mentale Unterstützung, sowie an meine Eltern für die finanzielle Unterstützung während dem Studium.

Zusammenfassung

Einleitung: Die S100-Bestimmung im Serum wird bei MelanompatientInnen in der Nachsorge routinemäßig empfohlen (1). Die Eignung des S100-Wertes zur Früherkennung von Metastasen in der Nachsorge von PatientInnen im Stadium IB-IIIC, sollte retrospektiv evaluiert werden.

Material und Methoden: Daten von 391 MelanompatientInnen, welche zwischen 2003 und 2013 die Erstdiagnose eines malignen Melanoms im Stadium IB-IIIC hatten, wurden retrospektiv ausgewertet. Neben den statistischen Auswertungen der Daten, wurde die Sensitivität und Spezifität des S100-Wertes berechnet. Des Weiteren wurde untersucht, wie sich die routinemäßige Bestimmung des S100-Wertes in der klinischen Praxis bewährt hat.

Ergebnisse: 391 PatientInnen hatten vor Auftreten einer Metastasierung insgesamt 1138 S100-Wert Bestimmungen. 130 (33%) der 391 PatientInnen wurden progredient. Bei 8 (6%) der 130 progredienten PatientInnen war ein erhöhter S100-Wert der erste Hinweis auf eine Metastasierung. Davon waren 6 multiorganmetastasiert. Bei einem Cutoff-Wert von 0,105 µg/l lag die Sensitivität des S100-Wertes bei 39%. Bei einer Metastasierung in ein Stadium III betrug die Sensitivität 20%, in ein Stadium IV 59%, bei Einzelorgan-Metastasen 19%, bei einer Multiorganmetastasierung 94%. Die Spezifität betrug 96%. 27 (10%) der 261 nichtprogrediente PatientInnen hatten zumindest einmal einen falsch hohen S100-Wert.

Diskussion: Die Spezifität des S100-Wertes war mit 96% hoch. Die Sensitivität des S100-Wertes war nur bei PatientInnen mit hoher Tumorlast gut. Bei niedriger Tumorlast erwies sich S100 als wenig geeignet, diese anzuzeigen. Retrospektiv betrachtet wurde nur ein kleiner Teil der Metastasen, primär anhand eines auffälligen S100-Wertes entdeckt und hier auch in erster Linie bei PatientInnen mit bereits ausgeprägter Metastasierung. Anhand der, in dieser Arbeit analysierten Daten scheint der S100-Wert durchaus geeignet zu sein, um gesunde PatientInnen als solche zu identifizieren sowie ausgeprägte Metastasierungen zu detektieren, aber nur bedingt geeignet, eine frühe Metastasierung zu finden. Es wäre zweckdienlich, wenn weitere Untersuchungen zur Wertigkeit der routinemäßigen S100-Wert Bestimmung in der klinischen Praxis durchgeführt würden.

Abstract

Introduction: The serum-level-detection of the tumor marker S100 is routinely recommended in the follow-up of melanoma patients (1). The aim of this thesis was to retrospectively evaluate the ability of S100-serum-level testing for the early detection of metastases in the follow-up of melanoma patients at stage IB-IIIC.

Material and methods: The Data of 391 stage IB-IIIC melanoma patients has been analyzed. General statistical analyses were applied. The sensitivity and specificity of the S100 was calculated, and the routine testing of S100 in melanoma patients with stage IB-IIIC in clinical use was retrospectively evaluated.

Results: 391 patients had 1138 S100-samples before the first progression. 130 (33%) of 391 patients became progressive. Eight (6%) of the 130 progressive patients had an elevated S100-serum-level which was the first sign of metastasis. Six of them had metastases in multiple organs. At the cutoff-value of 0,105 µg/l the sensitivity of S100 was 39%. The sensitivity of S100 in patients with metastasis into stage III was 20%, into stage IV 59%, in a single organ 19%, in multiple organs 94%. The specificity was 96%. 27 (10%) of 261 patients had at least one false positive S100-value.

Discussion: The specificity of S100 was high at 96%. The sensitivity was best in the case of a high tumor load. S100 usually failed to find the metastases in patients with low tumor load. The retrospective analysis of the routine S100-serum-level testing showed, that only a small part of the metastases, were primarily detected through S100. Most of those patients had a severe metastasis. Based on the data examined in this thesis, S100 seems to be suitable to identify healthy people as healthy and to detect severe metastases, but it does not perform that well in early-stage-detection of metastases. Further research on the validity of routine testing of S100 in clinical practice, would be profitable.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungsverzeichnis.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xiii
Einleitung.....	1
1.1 Malignes Melanom.....	1
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.2 Risikofaktoren	3
1.1.3 Epidemiologie.....	4
1.1.4 Klinik	4
1.1.5 Diagnostik.....	5
1.1.6 Stadieneinteilung des malignen Melanoms AJCC 2009 (1).....	7
1.1.7 Therapie	8
1.1.8 Nachsorge.....	10
1.2 Tumormarker	12
1.2.1 Allgemein.....	12
1.2.2 Einflussfaktoren.....	12

1.2.3	Indikationen	13
1.2.4	Referenzbereich und Interpretation	13
1.2.5	Lead time	15
1.3	Tumormarker beim Melanom.....	15
1.3.1	Allgemein.....	15
1.3.2	Melaninstoffwechselprodukte	15
1.3.3	Genmarker.....	16
1.3.4	Neuronenspezifische Enolase	17
1.3.5	C-reaktives Protein	17
1.3.6	Albumin	18
1.3.7	Alkalische Phosphatase	18
1.3.8	Zytokine und Zytokinrezeptoren	18
1.3.9	Zelladhäsionsmoleküle	18
1.3.10	Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH)	19
1.3.11	Laktatdehydrogenase (LDH)	19
1.3.12	Melanoma Inhibitory Activity (MIA).....	19
1.4	S100.....	20
1.4.1	Allgemein.....	20
1.4.2	Funktion	20
1.4.3	Untersuchungsmaterial.....	21
1.4.4	Bestimmungsmethode	21
1.4.5	Pathologische Bedeutung des S100	21

1.4.6	Studienlage zu S100 beim Melanom.....	22
1.4.7	Empfehlungen der S100-Bestimmung beim malignen Melanom laut S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Malignen Melanoms Version 2.0 - Juli 2016	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Ursprung der Daten.....	24
2.1.1	Melanomdatenbank.....	25
2.2	Bestimmungsmethode der verwendeten S100-Werte	26
2.2.1	Testverfahren	26
2.2.2	Mögliche Störeinflüsse	27
2.2.3	Messbereich:	27
2.3	Verwendete Daten	28
2.4	Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien der PatientInnen	28
2.4.1	Spezielle Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.5	Erste Arbeitsschritte.....	31
2.6	Berechnungen	33
2.6.1	Auswertung des PatientInnenkollektivs.....	33
2.6.2	Berechnungen zu den S100-Werten	34
2.6.3	Sensitivität und Spezifität des S100-Wertes	35
2.6.4	Retrospektive Analyse der S100-Werte zur Früherkennung von Metastasen im untersuchten PatientInnenkollektiv.....	37
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Beschreibung des PatientInnenkollektivs	38

3.2	Progressionsbezogene Berechnungen	41
3.3	Berechnungen zu Alter und Zeitabständen.....	45
3.4	S100 bezogene Ergebnisse	49
3.4.1	Anzahl der S100-Bestimmungen und Zeitabstände.....	49
3.4.2	S100-Werte im zeitlichen Verlauf zur Progression	50
3.4.3	Anteil der erhöhten S100-Werte bei progredienten- im Vergleich zu nichtprogredienten PatientInnen.....	53
3.4.4	S100: Sensitivität und Spezifität.....	54
3.4.5	Retrospektive Analyse der S100-Wert Bestimmungen bei Progredienten.....	56
4	Diskussion	59
	Literaturverzeichnis.....	69

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Einzelorganmetastasiert: Als einzelorganmetastasiert werden in dieser Arbeit PatientInnen bezeichnet, bei denen nur in einem Organ Fernmetastasen vorliegen. Eventuell auch in Kombination mit Lymphknotenmetastasen.

High-Dose Hook-Effekt: Möglicher Fehler, bei dem ein Test, trotz sehr hoher Werte der zu messenden Substanz, ein negatives Testergebnis anzeigt (2).

Intransitmetastasen: Melanommetastasen, die zwischen Primärtumor und erster Lymphknotenstation gelegen sind (3).

LK: Lymphknoten

Multiorganmetastasiert: Als multiorganmetastasiert werden in dieser Arbeit PatientInnen bezeichnet, bei denen in mehreren Organen Metastasen vorliegen.

R0-Resektion: Operation, bei der keine Tumorreste im Körper zurückbleiben (4).

R1-Resektion: Operation, bei der noch Resttumorgewebe im Körper verblieben ist (4).

Satellitenmetastasen: Melanommetastasen, die in unmittelbarer Umgebung um den Primärtumor gelegen sind (3).

Sensitivität: Die Sensitivität eines Tests gibt an, wie viele der tatsächlich Erkrankten durch den Test als krank erkannt werden. Sie wird folgendermaßen berechnet: Sensitivität = richtig als krank erkannt/alle Kranken (5).

Sentinellymphknoten-Biopsie/ Sentinelnode-Biopsie: Chirurgische Entfernung des Wächterlymphknotens, also des Lymphknotens der als erstes das Lymphabflussgebiet drainiert (1).

Signaltransduktion: Signalübermittlung, bei der ein extrazelluläres Signal in eine intrazelluläre Antwort umgewandelt wird (6).

Spezifität: Die Spezifität eines Tests gibt an, wie viele der tatsächlich Gesunden durch den Test als gesund erkannt werden. Sie wird folgendermaßen berechnet: Spezifität = richtig als gesund erkannt/alle Gesunden (5).

S100-Serumlevel: Höhe des S100-Wertes

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hier sind der Verlauf und die S100-Werte eines/einer progredienten PatientIn dargestellt. Der Pfeil markiert den zeitlichen Verlauf. Der S100-Wert würde dem Progress in ein Stadium IV aus dem Stadium IIC zugeordnet werden	30
Abbildung 2 Hier sind der Verlauf und die S100-Werte eines/einer nichtprogredienten PatientIn dargestellt. Der Pfeil markiert den zeitlichen Verlauf. Der S100-Wert würde dem Stadium IB zugeordnet werden.....	30
Abbildung 3: Geschlechterverhältnis beim untersuchten PatientInnenkollektiv	38
Abbildung 4: Anteil an progredienten PatientInnen	38
Abbildung 5: Verteilung der Erstdiagnosestadien (exklusive den fünf PatientInnen mit nicht näher definiertem Stadium II und III)	39
Abbildung 6: Lokalisationen des Erstmelanoms nach Geschlecht getrennt	40
Abbildung 7: Verhältnis von progredienten zu nichtprogrediente PatientInnen bei allen PatientInnen, sowie nach Geschlecht und Alter getrennt	41
Abbildung 8: Verhältnis von Progredienten zu Nichtprogredienten in den einzelnen Stadien	42
Abbildung 9: Erster Progress in Stadium III oder IV je nach Stadium vor dem Progress.....	42
Abbildung 10: Erste Progression in Stadium III oder IV, nach Geschlecht.....	43
Abbildung 11: Lokalisationen der Metastasen bei Erstdiagnose einer Progression im Vergleich von Männern und Frauen	44
Abbildung 12: Anteil der erhöhten ($0,105\mu\text{g/l}$) S100-Werte bei progredienten PatientInnen in Abhängigkeit des zeitlichen Abstandes der Messung zur Progression, verglichen mit S100-Werten nichtprogredienter PatientInnen	50
Abbildung 13: Zumindest ein erhöhter S100-Wert ($>0,105\mu\text{g/l}$) innerhalb der Nachbeobachtungszeit, bei Nichtprogredienten und Progredienten. Zumindest ein erhöhter S100-Wert bei denen die nur in ein Stadium III progredient wurden, verglichen mit denen die zumindest einmal in ein Stadium IV progredient wurden	53

Abbildung 14: S100-Werte bei Progredienten PatientInnen > 90 Tage vor Progress, 0-90 Tage vor Progress und nach Progress

Abbildung 15: Anteil der richtig positiven und falsch negativen PatientInnen bei denen der S100-Wert binnen 90 Tagen vor dem Progress bestimmt wurde..... 56

Abbildung 16: Zeigt wie die Metastasen bei der ersten Progression erstmalig entdeckt wurden. Erhöhter S100-Wert versus andere Diagnostika und/oder Symptome 57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC 2009 (1)	7
Tabelle 2: Tumordicke nach Breslow bei allen PatientInnen. *Ein/e PatientIn hatte kein Primum, daher wurden hier nur Werte von 390 PatientInnen berechnet.....	39
Tabelle 3: Lokalisation des Erstmelanoms, nach Geschlecht getrennt und gesamt.....	40
Tabelle 4: Lokalisation der Metastasen beim ersten Progress, nach Geschlecht und gesamt.....	43
Tabelle 5: Tumordicke nach Breslow bei den nichtprogredienten und den progredienten PatientInnen.....	45
Tabelle 6: Alter bei Erstdiagnose alle und nach Geschlecht getrennt	45
Tabelle 7: Alter bei Erstdiagnose nach Stadien.....	46
Tabelle 8: Nachbeobachtungszeit in Jahren	47
Tabelle 9: Zeit zwischen Erstdiagnose und Progression in Jahren und Monaten.....	47
Tabelle 10: Zeit Erstdiagnose bis Progress in Jahren, aufgeschlüsselt nach Stadien.....	48
Tabelle 11: Minimum, Mittelwert, Median und Maximum der Anzahl der S100-Messungen pro PatientIn	49
Tabelle 12: Zeitabstände zwischen den S100-Bestimmungen in Monaten. Alle und nach Stadien aufgeschlüsselt.....	49
Tabelle 13: Höhe der S100-Serumlevel die bei Progredienten 90 Tage vor, bis 14 Tage nach Progress bestimmt wurden, verglichen mit den S100-Serumleveln von Nichtprogredienten (Normwert $<0,105\mu\text{g/l}$).....	51
Tabelle 14: Vergleich der pathologischen ($>0,105\mu\text{g/l}$) S100-Serumlevel von progredienten PatientInnen mit denen von nichtprogredienten PatientInnen. Bei den Progredienten wurden jene Werte gezählt, die 90 Tage vor, bis 14 Tage nach dem ersten Progress bestimmt wurden	52
Tabelle 15: Anzahl der PatientInnen und Anzahl der positiven und negativen S100-Werte in den einzelnen Gruppen.....	54

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität bei jeder Art von Progression, sowie für Progression in Stadium III, Stadium IV, Einzelorgan und Multiorgan 55

Tabelle 17: Verteilung der Metastasenlokalisationen bei den PatientInnen, bei denen die erste Metastasierung anhand eines erhöhten S100-Wertes erstmals erkannt wurde 58

Tabelle 18: Stadium vor Progression bei den PatientInnen, bei denen ein erhöhter S100-Wert der erste Hinweis auf eine Metastasierung war 58

Einleitung

1.1 *Malignes Melanom*

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut, der sich vom melanozytären Zellsystem ableitet und umgangssprachlich als „schwarzer Hautkrebs“ bezeichnet wird (7). Aus welchem Zelltyp es genau hervorgeht ist noch nicht geklärt (7). Vermutet werden melanozytäre Stammzellen, Melanoblasten oder reife Melanozyten (7). Auch wenn das Melanom am häufigsten primär auf der Haut entsteht, so kann es in seltenen Fällen auch direkt an den Schleimhäuten, am Auge, an den Meningen oder im Lymphknoten entstehen (7).

Die Malignität des Melanoms zeichnet sich insbesondere durch die Fähigkeit zur Metastasierung aus, welche schon bei relativ geringer TumorgroÙe erfolgen kann (7). Es werden dabei mehrere Arten von Metastasen unterschieden (7). Die lymphogene Metastasierung erfolgt meist als Lymphknoten-Metastasen in die regionären Lymphknoten oder in Form von Satelliten- oder Intransitmetastasen, welche sich in unmittelbarer Nähe des Primärtumors oder aber entlang der Lymphbahnen zum ersten Lymphknoten befinden (7). Ist es bereits zu einer hämatogenen Metastasierung gekommen, welche beim Melanom bevorzugt in Lunge, Hirn, Leber, Knochen und Haut sowie in entfernte Lymphknoten-Stationen erfolgt, ist die Erkrankung bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium (7). Prinzipiell ist beim malignen Melanom eine Metastasierung in alle Organsysteme möglich (7). In fortgeschrittenen Stadien hat das Melanom eine sehr schlechte Prognose (7). Wird der Tumor jedoch früh erkannt, so ist die Prognose exzellent (7). Ein besonders aussagekräftiger Indikator für die Prognose bei noch nicht-metastasierten Tumoren ist die Tumordicke nach Breslow (7,1). Sie wird gemessen von der „Oberkante des Stratum granulosum“ bis zur „tiefsten in das Gewebe infiltrierenden Melanomzelle“ (7). Weitere histologisch ungünstige Prognoseparameter sind: Hohe Tumordicke, Invasion in Lymph- und BlutgefäÙe, Ulzeration sowie eine hohe Mitoserate (7).

Das Melanom ruft im Körper eine starke immunologische Reaktion hervor (7). Diese immunologische Reaktion sieht man nicht nur im histologischen Schnitt, sondern sie äußert sich auch darin, dass ein Teil der Melanome entweder eine teilweise oder gar eine vollständige Regression aufweisen (7). Die vollständige Regression des Primums wird auch als Ursache dafür vermutet, dass bei rund 5% der Melanomerkrankungen trotz Metastasen, kein Primärtumor gefunden werden kann (7).

War die Erkrankung vor einigen Jahrzehnten noch vergleichsweise selten, so ist die Neuerkrankungsrate in den letzten Jahren und Jahrzehnten rasant angestiegen (7,1). Sie hat sich z.B. in Deutschland in den letzten 40 Jahren versiebenfacht (1). Dabei weist das Melanom im Vergleich zu anderen Tumorarten die stärkste Inzidenzsteigerung auf (7,1).

Da diese Erkrankung heute relativ häufig ist und voraussichtlich in Zukunft auch noch mehr an Bedeutung gewinnen wird, kommt der effektiven Prävention, frühzeitigen Diagnose und korrekten Therapie eine immer größer werdende Bedeutung zu (1).

Trotz der steigenden Inzidenz werden Melanome heute vergleichsweise früher diagnostiziert und haben damit eine, relativ gesehen, bessere Prognose (7,1). Dies lässt sich an der stark steigenden Inzidenz bei gleichzeitig nur mäßig steigenden Mortalität erkennen (1). Es gibt Hinweise darauf, dass Screening-Programme die Mortalität des Melanoms senken können; dies ist zurzeit allerdings nicht sicher belegt und wird gegenwärtig noch untersucht (1).

Grundsätzlich kann das Melanom in jedem Alter auftreten (7). Am häufigsten ist es jedoch im mittleren Lebensalter zu finden (7). Bei Männern findet man es am häufigsten am Rumpf und bei Frauen an den Beinen (7).

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Der Großteil der Melanome entsteht de novo auf gesunder Haut und nur etwa ein Drittel auf dem Boden eines melanozytären Nävus (7,1). Als Hauptverursacher des Melanoms gilt die UV-Strahlung, wobei sowohl UV-A als auch UV-B ursächlich an der Melanomentstehung beteiligt sind (7). Für die Entwicklung eines Melanoms scheinen jedoch nicht die kumulativen-, sondern in erster Linie hohe intermittierende UV-Dosen verantwortlich zu sein (7,1). Entgegen der weitverbreiteten Meinung, konnte für die mechanische Irritation eines Nävus bisher keine melanominduzierende Wirkung nachgewiesen werden (7).

Für die Transformation einer melanozytären Zelle in eine Melanomzelle, sind eine Reihe von genetischen und epigenetischen Veränderungen notwendig (7). Es kommt zu einer Störung der molekularen Signaltransduktion, zur autonomen Zellvermehrung, zu einem längeren Überleben der einzelnen Zellen durch Verhinderung der Apoptose und zu einer zunehmenden Invasivität und Plastizität (7).

1.1.2 Risikofaktoren

Als Hauptgrund für die steigenden Inzidenzraten beim malignen Melanom wird der moderne Lebensstil vermutet (7,1). Insbesondere das Sonnenlicht- bzw. UV-Expositionsverhalten dürfte einen wesentlichen Beitrag dazu leisten (7,1). Zahlreiche Studien legen nahe, dass häufige Sonnenbrände, insbesondere in der Kindheit, als Hauptursache für die Entstehung eines Melanoms anzusehen sind (7,1). Vor allem intermittierende, intensive UV-Strahlung, wie sie etwa beim Sonnenbaden, im Sonnenstudio oder beim Strandurlaub vorkommt, scheint die Entstehung von Melanomen zu begünstigen (7,1).

Folgende Risikofaktoren begünstigen die Entstehung eines malignen Melanoms (7,1):

- Zahlreiche Sonnenbrände in der Kindheit
- 50 bzw. > 100 Nävi je nach Quelle
- ≥ 5 dysplastische Nävi
- Familiäres dysplastisches Nävus-Syndrom

- Heller Hauttyp (Typ I oder II)
- Haarfarbe, insbesondere rote Haare
- Bereits ein Melanom in der Vorgeschichte
- Melanome in der Familie

1.1.3 Epidemiologie

Die weltweit höchste Inzidenz des Melanoms findet man bei der weißen Bevölkerung Australiens (1). Bei Menschen mit dunkler Hautfarbe, wie etwa Schwarzafrikanern, sind Melanome selten und treten, wenn überhaupt, fast nur an den wenig pigmentierten Körperstellen, wie etwa den Handinnenflächen, den Fußsohlen oder an den Schleimhäuten auf (7,1). Innerhalb Europas ist ein deutliches Nord-Süd-Gefälle in der Melanominzidenz zu beobachten, wobei die skandinavischen Länder die höchste und die mediterranen Länder die niedrigste Inzidenzrate aufweisen (1). Ursächlich hierfür scheint sowohl das unterschiedliche Freizeitverhalten als auch der unterschiedliche Hauttyp zu sein (1).

1.1.4 Klinik

Das Melanom erscheint häufig als asymmetrische, unregelmäßig begrenzte, mehrfarbige (braun, schwarz, weiß, rötlich, blaugrau), flache, erhabene oder knotige Hautveränderung, welche unter Umständen auch sekundäre Effloreszenzen wie Verkrustung, Erosion, Ulzeration, verruziforme Oberfläche oder Nässen zeigt (7). Zum Teil kann die durch immunologische Abwehrmechanismen verursachte Regression von Teilen-, oder selten auch vom ganzen Tumor beobachtet werden, welche sich durch weiße Bereiche des Tumors erkenntlich macht (7).

Folgende klinische Subtypen werden unterschieden (7):

- Superfiziell spreitendes Melanom
- Noduläres Melanom
- Akrolentiginöses Melanom
- Lentigo maligna Melanom
- Sonstige

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik beim Melanom umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung mit Inspektion und Palpation, Auflichtmikroskopie, histopathologische Untersuchung, Tumormarkerbestimmung sowie diverse bildgebende Verfahren (7,1). Welche Untersuchungen bei welchem/welcher PatientIn zur Anwendung kommen hängt u.a. vom Stadium der Erkrankung ab (7,1).

Bei der Anamnese sollte nach dem erstmaligen Auftreten der Läsion, nach möglichen Veränderungen in Form und Farbe, nach einer Größenzunahme, Bluten oder Juckreiz sowie anderen Beschwerden oder Symptomen gefragt werden (7). Ebenso sollten man mögliche Risikofaktoren eruieren (7). Anschließend sollte eine genaue Inspektion der Hautveränderung mit freiem Auge und Dermatoskop sowie eine Inspektion des gesamten Integumentum erfolgen (7,1).

Alle verdächtigen Läsionen werden weiter nach dem sog. ABCDE-Schema beurteilt (7):

- **A: Asymmetrie**
- **B: unregelmäßige Begrenzung**
- **C: Color/Vielfarbigkeit**
- **D: Durchmesser < 5mm**
- **E: Elevation/Evolution**

Es sollte neben der ABCDE-Regel auch auf das sog. Ugly-duckling-Zeichen geachtet werden um eventuelle weitere Melanome zu erkennen (7).

Alle als Melanom befundete oder suspekt erscheinende Läsionen sollten exzidiert und histologisch untersucht werden (7). Dabei ist eine Totalexzision einer Probebiopsie nach Möglichkeit vorzuziehen (7). Eine Probebiopsie verschlechtert die Prognose nicht, erschwert jedoch die Diagnose, da das diagnostisch wichtige Kriterium der Symmetrie an einer unvollständig exzidierten Läsion nicht oder nur eingeschränkt beurteilt werden kann (7).

In der histologischen Befundung werden die Tumordicke nach Breslow, eine eventuell vorhandene Ulzeration, sowie die Mitoserate bestimmt (7). Diese Parameter fließen in die T-Klassifizierung mit ein und sind für die Prognose und damit für das weitere Vorgehen von Bedeutung (7).

Initiale Ausbreitungsdiagnostik bei MelanompatientInnen (1):

- Stadium IA (1)
 - Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
- Stadium IB-IIB (1)
 - Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
 - Lymphknoten-Sonographie
 - Sentinelnode Biopsie
 - S100-Bestimmung
- Stadium IIC-IIIC (1)
 - Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
 - Lymphknoten-Sonographie
 - Sentinelnode Biopsie
 - S100-Bestimmung
 - MRT-Schädel
 - Schnittbildgebung (Ganzkörper, am besten PET-CT)
 - LDH-Bestimmung
- Stadium IV (1)
 - Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
 - Lymphknoten-Sonographie
 - Abdomensonographie
 - Skelettszintigraphie
 - S100-Bestimmung
 - MRT-Schädel
 - Schnittbildgebung (Ganzkörper, am besten PET-CT)
 - LDH-Bestimmung

1.1.6 Stadieneinteilung des malignen Melanoms AJCC 2009 (1)

	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 Mitoserate/mm ² ≥ 1	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	
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder Intransit- Metastasen	
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder Intransit- Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder Intransit- Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC 2009 (1)

1.1.7 Therapie

Bei der Therapie des malignen Melanoms kommen Operation-, Interferon-, Chemo-, Targeted Therapie sowie Immuntherapie und Bestrahlung zum Einsatz (7,1). Die Wahl der Therapie ist dabei abhängig vom Tumorstadium und somit vom Vorliegen von Metastasen bzw. von der Wahrscheinlichkeit, mit der Metastasen im weiteren Verlauf zu erwarten sind (1). Die wichtigste kurative Behandlungsmöglichkeit ist, nach wie vor, die vollständige operative Entfernung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand (1). Dabei sollte immer eine R0-Resektion angestrebt werden (1). Bei PatientInnen, die bereits ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten haben, wird eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie empfohlen, da sich eine prophylaktische Lymphadenektomie als nicht sinnvoll erwiesen hat (7,1). Als Sentinel-Lymphknoten wird jener Lymphknoten bezeichnet, der als erster das Lymphabflussgebiet drainiert, in dem sich der Tumor befindet (7). Ist der Lymphknoten frei von Tumorzellen, so bleiben die übrigen Lymphknoten in situ (7,1). Ist der Sentinel-Lymphknoten jedoch metastatisch befallen, so sollte in diesem Bereich, je nach Größe der gefundenen Metastasen, eine komplette Lymphadenektomie erfolgen (7,1). Dieser Vorgehensweise konnte bisher noch kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, jedoch eine bessere Lokalrezidivkontrolle (7,1). Außerdem hat die Untersuchung des Wächterlymphknotens, wie der Sentinel-Lymphknoten auch genannt wird, eine wichtige prognostische Bedeutung (7,1). Sollten bereits bei der klinischen Untersuchung Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, so wird auf eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie verzichtet und primär eine Lymphadenektomie empfohlen (7,1). Hier ist es nicht ausreichend nur die pathologisch erscheinenden Lymphknoten zu entfernen (7,1).

Beim Vorliegen von Intransit- und Satellitenmetastasen, sollten diese nach Möglichkeit alle in toto chirurgisch exzidiert werden (7,1). Ist dies nicht möglich, so stellen die regionäre hypertherme Zytostatikaperfusion, die Elektrochemotherapie, die Strahlentherapie oder intratumorale IL-2- Injektionen weitere Therapieansätze dar (7,1).

Im Vergleich zu den meisten anderen Tumorerkrankungen wird beim Melanom keine adjuvante Chemotherapie angeboten, da sich diese nicht bewährt hat (7). Beim Melanom hat eine Chemotherapie palliativen Charakter (1). Als einzige adjuvante Therapiemaßnahme kommt beim malignen Melanom zurzeit die Interferontherapie zum Einsatz (7,1). Die adjuvante Therapie mit Interferon-Alpha konnte in randomisierten klinischen Studien sowohl ein längeres rezidivfreies Überleben, als auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen (7,1).

Treten bei einem Patienten oder einer Patientin Fernmetastasen auf, so ist die Erkrankung bereits weit fortgeschritten (7). Wenn möglich, sollte versucht werden, die Metastasen chirurgisch zu entfernen (7,1). Ein solches Vorgehen sollte jedoch nur angestrebt werden, wenn eine R0-Resektion der Metastasen möglich ist und die Folgen der Operation nicht zu schwerwiegend sind (7). Ist dies nicht machbar, so kommen im Stadium der Fernmetastasierung in erster Linie Chemotherapie oder Chemoimmunotherapie zum Einsatz (7). Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Lebensqualität zu richten, da die Therapie in dieser Phase meist in einem palliativen Setting erfolgt (7). Trotz besserer Remissionsraten unter Polychemotherapie, konnte kein längeres Gesamtüberleben gegenüber der weniger toxischen Monochemotherapie gezeigt werden (7,1).

Zielgerichtete Therapien beim malignen Melanom kommen aus dem Bereich der Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF, MEK, c-KIT) und der Immunmodulatorischen Therapie (z.B. CTLA-4-Inhibitor, PD1-Inhibitor) (7,1).

Die Bestrahlung kommt beim malignen Melanom insbesondere zur Therapie von Knochen- und Hirnmetastasen sowie bei R1-Resektion von regionären Lymphknoten-Metastasen zum Einsatz (7). Nur selten wird der Primärtumor bestrahlt (7).

1.1.8 Nachsorge

Da 90% der Metastasen innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten, wird empfohlen, die Nachsorge in den ersten 5 Jahren engmaschig zu gestalten (7). Da beim Melanom jedoch auch nach Jahren und Jahrzehnten Metastasen auftreten können, sollte die Nachsorge für zumindest 10 Jahre ab Diagnosestellung erfolgen (7,1). Aufgrund des erhöhten Risikos für ein Zweitmelanom sollte lebenslang einmal jährlich eine fachärztliche Kontrolle der gesamten Haut durchgeführt werden (7,1).

Die Nachsorge beim Melanom hat folgende Funktionen (7):

- Erkennen der Tumorfreiheit und einer eventuellen Progression
- Früherkennung von Zweitmelanomen
- Dokumentation des Krankheitsverlaufes
- Therapie
- Psychosoziale Begleitung- und Betreuung

Folgende Untersuchungen sind im Rahmen der Melanomnachsorge empfohlen (1):

Stadium IA

- Jahr 1-3
 - Alle 6 Monate körperliche Untersuchung
- Jahr 4-5
 - Alle 12 Monate körperliche Untersuchung
- Jahr 6-10
 - Alle 12 Monate körperliche Untersuchung

Stadium IB-IIB

- Jahr 1-3
 - Alle 3 Monate körperliche Untersuchung
 - Alle 3 Monate S100-Bestimmung
 - Alle 6 Monate Lymphknoten-Sonographie

- Jahr 4-5
 - Alle 6 Monate körperliche Untersuchung
- Jahr 6-10
 - Alle 6-12 Monate körperliche Untersuchung

Stadium IIC-IV

- Jahr 1-3
 - Alle 3 Monate körperliche Untersuchung
 - Alle 3 Monate S100-Bestimmung
 - Alle 3 Monate Lymphknoten-Sonographie
 - Alle 6 Monate Schnittbildgebung
- Jahr 4-5
 - Alle 3 Monate körperliche Untersuchung
 - Alle 6 Monate S100-Bestimmung
 - Alle 6 Monate Lymphknoten-Sonographie
- Jahr 6-10
 - Alle 6 Monate körperliche Untersuchung

Neben den oben aufgelisteten diagnostischen Verfahren, sollten alle PatientInnen regelmäßig Selbstuntersuchungen durchführen (7,1).

1.2 Tumormarker

1.2.1 Allgemein

Als Tumormarker werden Makromoleküle bezeichnet, welche im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zirkulieren und deren Nachweis sowie deren Konzentrationsänderungen mit dem Tumorwachstum in Zusammenhang stehen (8). Sie werden in oder auf neoplastischen Zellen exprimiert, oder können auch durch Tumoraktivierte gesunde Zellen produziert und/oder freigesetzt werden (8). Tumormarker besitzen einen Lipid- oder Kohlenhydratanteil (8). Dabei kann es sich um onkofetale Antigene, Kohlenhydratepitope, Isoenzyme, Enzyme sowie onkogene Produkte und Rezeptoren handeln (8).

Jeder Tumormarker kommt zumindest in geringen Konzentrationen auch bei gesunden Menschen im Blut vor (8). Da sowohl Freisetzung als auch Ausscheidung von Mensch zu Mensch variieren, sind die jeweiligen Konzentrationen individuell verschieden (8).

1.2.2 Einflussfaktoren

Zahlreiche Faktoren können einen Einfluss auf die Konzentration des Tumormarkers haben (8). Hohe Markerkonzentrationen finden sich zum Beispiel bei hohen Tumorlasten, bei strahlen- und Zytostatika-induzierten Gewebnekrosen des Tumors, oder aufgrund von verminderter Ausscheidung oder Abbaurate bei Leber- und Niereninsuffizienz (8). Während sowohl eine niedrige Tumorlast, als auch das Unvermögen der Tumorzellen den gesuchten Marker zu produzieren oder freizusetzen sowie eine schlechte lokale Blutversorgung zu einer niedrigen Tumormarkerkonzentration beitragen (8).

Es gibt einige, zum Teil auch exogene Störfaktoren, die einen Einfluss auf den gemessenen Tumormarkerwert haben können (8). So kann die Art der gewählten Bestimmungsmethode, bzw. auch schon die selbe Methode von zwei verschiedenen Firmen, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (8). Daher sollte immer angegeben werden, wie der Wert bestimmt wurde (8). Außerdem können bei manchen Markern Haut- oder Speichelkontakt mit der Probe, eine zu lange Lagerungsdauer sowie Medikamente,

Ikterus, Hämolyse oder das Vorliegen von humanen Anti-Maus-IgG-Antikörpern, wie sie etwa bei einer vorangegangenen Immunszintigraphie oder -therapie vorkommen können, zu falschen Werten führen (8). Einige Marker werden durch das PatientInnenalter, eine Niereninsuffizienz oder Cholestase sowie durch Nikotinabusus beeinflusst (8). Daher sollten bei der Interpretation der Tumormarkerkonzentration die oben genannten Faktoren mitbedacht werden (8).

1.2.3 Indikationen

Es gibt verschiedene Indikationen zur Bestimmung von Tumormarkern bzw. deren Konzentration (8). Dabei ist die Wahl des Tumormarkers von der Art des Tumors, bzw. bei unbekannter Tumorentität von dem Typ der infrage kommenden Tumoren abhängig (8). In erster Linie werden Tumormarker zur Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung sowie zur Therapiebeurteilung eingesetzt (8).

1.2.4 Referenzbereich und Interpretation

Im Verlauf ansteigende Tumormarkerwerte können auf das Vorliegen von Metastasen und damit auf den Progress der Erkrankung hinweisen (8). Trotz Therapie ansteigende Werte können ein Zeichen für die mangelnde Effektivität der therapeutischen Methode sein (8). Nur zu Beginn einer Therapie dürfen die Werte ansteigen, da es aufgrund der Zellzerstörung zu einer vermehrten Freisetzung des Markers kommt (8). Sinkt der Wert im weiteren Verlauf unter Behandlung ab, so spricht dies für ein gutes Ansprechen des Tumors auf die verwendete Therapiemethode (8). Bleibt der Wert in etwa gleich, so kann von einer stabilen Erkrankung ausgegangen werden (8). Abgesehen von den oben genannten Indikationen, kommen Tumormarker auch bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Läsionen unklarer Dignität sowie Tumoren mit unbekanntem Primum zum Einsatz (8). Zur Verwendung als Screeningmethode oder bei gesunden Personen mit erhöhter Tumorstabilität sind sie eher ungeeignet (8).

Die Beurteilung eines Tumormarkers erfolgt anhand des sog. Cut-off's (8). Dies ist der Wert, welcher bei gesunden Vergleichspersonen der 95. oder 97,5. Perzentile entspricht und bildet die obere Grenze des Referenzbereichs (8). D.h., bei nur 5 bzw. 2,5% der gesunden Probanden liegt der Konzentrationswert des Tumormarkers höher als der errechnete Cut-off (8). Somit können Werte, die oberhalb des Cut-off's liegen, bei Tumorkranken hinweisend auf das Vorliegen von Tumorzellen bzw. Metastasen sein (8). Allerdings bedeuten erhöhte Werte nicht automatisch, dass ein Tumor vorliegt und ebenso wenig ist es möglich, anhand normaler Tumormarkerwerte das Vorliegen eines Tumors auszuschließen (8).

Die Bestimmung eines Tumormarkers kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen (8). Die erste Bestimmung erfolgt häufig prätherapeutisch, um einen Ausgangswert, oder im Falle des differentialdiagnostischen Einsatzes, einen Hinweis auf den zugrundeliegenden Tumor zu erhalten (8). Weitere Untersuchungen erfolgen dann meist im Verlauf, in definierten Abständen nach oder während der Therapie sowie in der Nachsorge (8). Dabei können Tumormarker unterschiedliche Verhaltensweisen zeigen (8). Kommt es etwa nach erfolgter R0-Resektion, bei primär hohen Markerwerten, zu einem Abfall des Tumormarkers in den Normalbereich und bleibt dieser dauerhaft in diesem Bereich, so kann von einer Remission bzw. einem rezidivfreien Intervall ausgegangen werden. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass eine Tumorprogression auch bei normalen Markerwerten nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (8). Bei einer R1-Resektion ist häufig zu beobachten, dass ein Tumormarker nicht unter den Cut-off absinkt und dann als Zeichen einer Progression wieder ansteigt (8). Grundsätzlich lässt sich sagen, dass kontinuierlich ansteigende Tumormarkerwerte besorgniserregender sind, als ein einzelner, hoher Wert (8). Da auch im tumorfreien Zustand die Tumormarkerwerte von Menschen individuell unterschiedlich sind, ist es allgemein gültig, den nach erfolgreicher Therapie gemessenen Tumormarkerwert als normalen Basiswert heranzuziehen und Veränderungen im Vergleich zu diesem Wert zu beurteilen (8). Hier wird häufig nicht mehr der sonst übliche Referenzbereich als Vergleich genommen (8).

1.2.5 Lead time

Ein, in der Tumornachsorge wichtiger Begriff im Bezug auf die Tumormarkeranwendung ist die sogenannte Lead time (8). Als Lead time wird der Zeitraum zwischen dem ersten Anstieg des Tumormarkers und dem klinischen oder apparativen Nachweis einer Tumorprogression bezeichnet (8). Dabei wird zwischen der positiven und der negativen Lead time unterschieden (8). Von einer positiven Lead time spricht man, wenn der Tumormarkeranstieg der klinischen oder apparativen Diagnose einer Progression vorausgeht (8). Dabei kann die positive Lead time bis zu 26 Monate betragen (8). Bei einer negativen Lead time erfolgt der Nachweis von Rezidiven oder Metastasen vor dem Tumormarkeranstieg (8). In diesem Fall ist selbst die beste Sensitivität und ein hoher positiver Vorhersagewert des Tumormarkers nutzlos (8).

1.3 Tumormarker beim Melanom

1.3.1 Allgemein

Im Laufe der letzten Jahre und Jahrzehnte, wurden zahlreiche Substanzen als mögliche Tumormarker für das maligne Melanom untersucht (1,9). Die meisten haben sich leider als ungeeignet erwiesen, sodass bisher nur drei mögliche Tumormarker für das Melanom in den „Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ aus dem Jahr 2016 erwähnt werden: Diese Substanzen sind S100, MIA und LDH (1). Im Folgenden werden kurz einige der in Bezug auf ihre Eignung als Tumormarker beim malignen Melanom untersuchten Substanzen besprochen. Auf den in den S3-Leitlinien empfohlenen Tumormarker S100 wird näher eingegangen.

1.3.2 Melaninstoffwechselprodukte

Es gibt zumindest zwei Melaninstoffwechselmetabolite, deren Eignung als Tumormarker fürs Melanom untersucht wurde (9):

Der Melaninmetabolit 6-Hydroxy-5-Methoxyindol-2-Carbonsäure(6H5MI2C) erwies sich in mehreren Studien als ungeeignet zum Einsatz als Tumormarker beim malignen Melanom.

Der Grund dafür war, dass seine Konzentration entweder nicht oder erst zu spät anstieg, und er somit nicht in der Lage war, Metastasen frühzeitig zu erkennen (9). Hierbei war es nicht ausschlaggebend ob die Bestimmung aus dem Urin oder aus dem Serum erfolgte (9).

Im Vergleich zu 6-Hydroxy-5-Methoxyindol-2-Carbonsäure war der Melaninmetabolit 5-S-Cysteinyl-dopa(5-S-CD) besser zur Bestimmung der Überlebensrate bzw. der Progression geeignet und korrelierte auch mit dem Sterberisiko bei PatientInnen mit fernmetastasierten Tumoren (9). Die durchgeführten Studien hatten allerdings ein sehr kleines Patientenkollektiv und sind daher unter Vorbehalt zu betrachten (9). Negative Eigenschaften von 5-S-Cysteinyl-dopa sind, dass dieses empfindlich gegenüber UV-Strahlung ist, was zu jahreszeitenabhängigen Veränderungen der Messwerte führen kann und, dass es bei amelanotischen Metastasen häufig zu falsch negativen Werten führt (9).

1.3.3 Genmarker

Mittels Genmarkern wurde versucht Melanomzellen im peripheren Blut zu detektieren, um dadurch eine Aussage über Prognose, Metastasierungsstatus oder Überlebensrate von MelanompatientInnen machen zu können (9). Der Nachweis der Tumorzellen erfolgt dabei mittels Genmarker über die Reverse-Transkriptions Polymerase-Kettenreaktion, kurz RT-PCR (9). Folgende Substanzen, deren Eignung dafür getestet wurde, konnten aufgrund unzureichender Sensitivität diesbezüglich nicht überzeugen: gp100, MAGE-3, p97, MUC18 (9).

Ein weiterer Marker, der untersucht wurde war die Tyrosinase, welche als „ein Schlüsselenzym in der Melaninbiosynthese“ gilt (9). Sie erschien im Vergleich zu den oben genannten Substanzen besser geeignet, konnte in den durchgeführten Studien jedoch nicht die erhoffte Sensitivität und Spezifität erbringen. Ein weiteres Problem war, dass die PCR zu viele falsche, positive Ergebnisse lieferte. Dies führte zu einer Detektionsrate von Tumorzellen bei 0 bis 100% der untersuchten PatientInnen (9). Darauf folgten Untersuchungen in denen Tyrosinase in Kombination mit MelanA/MART-1 getestet wurde (9). Für die Kombination von Tyrosinase mit MelanA konnte in einer anderen Studie eine bessere Sensitivität gegenüber der reinen Tyrosinase-Bestimmung gezeigt werden (9). Dennoch war nicht klar, inwieweit mit der RT-PCR-Analyse Aussagen über Überlebensrate,

Erkrankungsprogression oder Therapieüberwachung möglich sind (9). Die Datenlage wurde uneinheitlich interpretiert (9). Von einigen wurde die Untersuchung als für den Einsatz in der Melanomnachsorge geeignet, von anderen jedoch als ungeeignet eingestuft (9). So konnte auch eine Studie von Garbe et al. aus dem Jahr 2003 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen, mittels RT-PCR-Bestimmung von Tyrosinase und MelanA/MART-1 detektierten Tumorzellen im peripheren Blut und der Prognose der PatientInnen feststellen (9).

1.3.4 Neuronenspezifische Enolase

Bei der Enolase handelt es sich um ein dimeres Protein welches als Enzym fungiert (9). Es sind die Monomere α -, β - und γ - bekannt (9). Die Dimere der Enolase, welche aus den Monomerkombinationen $\alpha\gamma$ und $\gamma\gamma$ aufgebaut sind, kommen in Neuronen und neuroendokrinen Zellen vor und werden daher als neuronenspezifische Enolase (NSE) bezeichnet (9). Die NSE ist nicht nur bei zerebralen Insulten und Schädelverletzungen erhöht, sondern auch kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Neuroblastomen, bei welchen sie als Tumormarker zum Einsatz kommt (9). U.a. existieren aus den Jahren 1992, 1993 und 1994 Studien, welche beim malignen Melanom, insbesondere im Stadium der Fernmetastasierung, eine Korrelation zwischen erhöhten NSE-Werten und Tumorlast postulieren (9). Dennoch scheint die Sensitivität der NSE als Tumormarker beim metastasierten Melanom der Sensitivität von S100 unterlegen zu sein (9).

1.3.5 C-reaktives Protein

Beim C-reaktiven Protein, kurz CRP, handelt es sich um einen Entzündungsparameter, welcher auch als möglicher Tumormarker beim malignen Melanom untersucht wurde (9). Dabei scheint, laut Angaben von Deichmann et al. aus den Jahren 2001 und 2004, CRP als möglicher Tumormarker zum Therapiemonitoring von MelanompatientInnen besser geeignet zu sein als etwa LDH (9).

1.3.6 Albumin

Reichenauer S. zitiert in seiner Dissertation aus dem Jahr 2006 zwei Quellen von 1993 und 1998, nach denen das Serumprotein Albumin in Kombination mit LDH zwar als Prognoseparameter beim malignen Melanom, nicht jedoch zur Detektion neuer Metastasen geeignet zu sein scheint (9).

1.3.7 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase zeigte sich in Untersuchungen als potentieller Tumormarker fürs maligne Melanom sowohl in Bezug auf Sensitivität, als auch Spezifität dem S100 unterlegen (1,9).

1.3.8 Zytokine und Zytokinrezeptoren

Als mögliche weitere Tumormarker wurden der Interleukin-2 Rezeptor (sIL-2R), sowie die Interleukine -6, -8, und -10 untersucht, für die über erhöhte Werte bei metastasierten MelanompatientInnen berichtet wurde (9). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von sIL-2R und dem Progress der Melanomerkrankung (9). Für die IL 6 und -8 konnte sogar eine Korrelation zwischen Konzentration dieser beiden IL und Tumorlast gezeigt werden (9). Interleukin-10 zeigte zwar ebenfalls hohe Werte im Falle einer Metastasierung, allerdings war die Sensitivität diesbezüglich zu gering (9). Aufgrund der insgesamt niedrigen Sensitivität und Spezifität von Zytokinen werden diese weder in der Melanomdiagnostik, noch in der Nachsorge des malignen Melanoms eingesetzt (9).

1.3.9 Zelladhäsionsmoleküle

Für die Eignung als Tumormarker wurden beispielsweise die Zelladhäsionsmoleküle soluble cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1) und soluble intracellular cell adhesion molecule 1 (sICAM-1) untersucht (9). Aufgrund zu niedriger Sensitivität und Spezifität, konnte sich jedoch keiner der beiden als Marker fürs maligne Melanom etablieren (9).

1.3.10 Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH)

Auch das MSH wurde als möglicher Tumormarker untersucht, kommt jedoch aufgrund der niedrigen Sensitivität als solcher nicht in Frage (9).

1.3.11 Laktatdehydrogenase (LDH)

Die Laktatdehydrogenase ist ein Enzym, welches Stoffwechselprozesse in der Milchsäurevergärung katalysiert und in allen Zellen vorkommt (10). Als Laborwert zeigt sie Zellerfall an (10). Je nachdem welche Unterform des LDH erhöht ist, kann auf die Art der geschädigten Zellen geschlossen werden (LDH-5 Leber, LDH-1 Herz) (10). Das LDH ist ein unspezifischer Marker, der aus dem Blut der/des PatientIn bestimmt wird (1,10). Die Höhe des LDH Spiegels fließt in die M-Klassifizierung des Melanoms ein (1). Die Bestimmung der Laktatdehydrogenase ist, laut Leitlinien, bei Primärdiagnose ab Stadium IIC empfohlen (1). Ein erhöhter LDH-Spiegel beim metastasierten Melanom geht mit einer schlechteren Prognose einher (1). Dies gilt insbesondere für Makrometastasen (1). Für Mikrometastasen konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (1). Aufgrund seiner niedrigen Sensibilität ist die Laktatdehydrogenase nicht zur Detektion neu aufgetretener Metastasen geeignet, sondern lediglich zur Abschätzung der Prognose beim Vorliegen einer Metastasierung (1).

1.3.12 Melanoma Inhibitory Activity (MIA)

MIA ist ein lösliches Protein welches durch eine Bindung an Laminin und Fibronectin in der Lage ist, die extrazelluläre Verankerung von Melanomzellen zu lockern und dadurch die Invasions- und Metastasierungsfähigkeit derselben zu fördern (9). Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Expression von MIA mit der Bösartigkeit des Gewebes korreliert (9). In gesunder Haut oder benignen Nävi wird es nicht oder kaum exprimiert, in Melanomzellen dagegen stark (9). Melanomzellen sind jedoch nicht die einzigen Zellen, welche eine ausgeprägte Expression von MIA zeigen (9). Auch beim Pankreas-, Mamma-, Kolon- und Ovarialkarzinom konnten erhöhte MIA-Serumwerte beobachtet werden (1,9). Auch in Knorpelgewebe wurden hohe MIA-Konzentrationen gefunden (1,9). Aufgrund der

bisher unklaren Studienlage wird die Bestimmung von MIA bei MelanompatientInnen nicht routinemäßig empfohlen (1).

1.4 S100

1.4.1 Allgemein

S100 ist ein Ca^{2+} bindendes, niedermolekulares Molekül, welches beim Menschen physiologisch von Astrozyten, peripheren Schwann'schen Zellen, Melanozyten, Adipozyten und Chondrozyten produziert und sowohl aktiv sezerniert, als auch bei Schädigung der betreffenden Zellen freigesetzt wird (9,11,12). Von S100 sind mindestens 25 verschiedene Subtypen bekannt (12). Es handelt sich um ein dimeres Protein, das aus zwei Monomeren aufgebaut ist (12). Aus folgenden Monomerkombinationen kann das dimere Protein gebildet werden: α - α , α - β , oder β - β (12). Laut Thomas L. beträgt die Halbwertszeit des S100 in etwa 30 Minuten (12).

1.4.2 Funktion

S100 ist ein Ca^{2+} sensorisches Molekül und dadurch in der Lage Ca^{2+} zu binden und so regulierend und modulierend auf biologische Prozesse einzuwirken (11,12). Durch die Bindung von Ca^{2+} an das S100 kommt es zur Bildung eines hydrophoben Restes der wiederum mit anderen Proteinen interagiert (12). Dabei sind die Wirkungen von S100 abhängig von dessen Konzentration (11,12). Während es in niedrigen Konzentrationen, also im nanomolaren Bereich, neurotrop wirkt und einen Einfluss auf die Proliferation von Gliazellen hat, ändert sich die Wirkung bei höheren Konzentrationen in eine schädigende Richtung (11,12). In diesen mikromolaren Konzentrationen fördert es die Bildung inflammatorischer Zytokine und führt zu einer Induktion der Apoptose bei Neuronen (11,12). Weiters kann es Einfluss auf das Tumorsuppressorprotein p53 nehmen, indem es verhindert, dass dieses durch die Proteinkinase C phosphoryliert wird (9,12). Dadurch ist p53 nicht mehr in der Lage seine Funktion bei der DNA-Reparatur und Apoptoseinduktion zu erfüllen (12).

1.4.3 Untersuchungsmaterial

Thomas L. gibt an, dass zur Bestimmung von S100 Serum als Untersuchungsmaterial verwendet werden soll, sofern der Hersteller des verwendeten Tests nicht etwas Anderes empfiehlt (12). Die Cut-off-Werte für die S100-Konzentration im Serum werden von Thomas L. für Erwachsene mit $\leq 0,105 \mu\text{g/l}$, für Kinder von 3-18 Jahren mit $\leq 0,16 \mu\text{g/l}$ und für Kinder unter 3 Jahren mit $\leq 0,20 \mu\text{g/l}$ angegeben (12). Diese obersten Grenzwerte entsprechen dabei der 95%-Perzentile (12). Das bedeutet, dass 95% der ProbandInnen aus der gesunden Kontrollgruppe einen Wert darunter aufweisen, sofern die Tests mit kommerziellen Essays am LIA-mat® oder Elecsys® durchgeführt werden (12).

1.4.4 Bestimmungsmethode

S100 wird meist mittels ILMA (Immunoluminometrischen Assay) oder ECLIA (Elektrochemielumineszenz Assay) bestimmt (12). Bei diesen Verfahren werden monoklonale oder polyklonale Antikörper eingesetzt, die häufig gegen die β -Untereinheit des S100 gerichtet sind (12). Damit wird sowohl S100A1B als auch S100BB detektiert, die laut Thomas L. beide Varianten des S100B darstellen (12).

1.4.5 Pathologische Bedeutung des S100

Bei den folgenden Erkrankungen sind erhöhte S100-Werte möglich bzw. bekannt (9,11,12):

- Internistische und neurologische Erkrankungen:
 - Schädel-Hirn Trauma
 - Schlaganfall
 - Erkrankungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes sowie bei gynäkologischen Erkrankungen, Leberzirrhose und Niereninsuffizienz
 - Sepsis
 - Herzinfarkt und Gefäßschäden
 - Bei neurodegenerativen- und Autoimmunerkrankungen des ZNS, kann der S100-Wert im Liquor erhöht sein, wogegen er im Serum meist im Normbereich liegt

➤ Tumorerkrankungen:

- Malignes Melanom
- Bei anderen Malignomen sind nur bei Einzelfällen erhöhte S100-Werte messbar (lymphoproliferative Erkrankungen, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom)

1.4.6 Studienlage zu S100 beim Melanom

Laut Leitlinien zeigen zahlreiche Studien, dass erhöhte S100-Werte bei MelanompatientInnen mit einer schlechteren Prognose einhergehen (1). Dieser Zusammenhang konnte auch in einer Meta-Analyse von Moccelin, welche 22 Studien mit insgesamt 3393 MelanompatientInnen umfasste, gezeigt werden (1).

Die Sensitivität des S100 wird je nach Studie, Stadium und verwendetem Cutoff-Wert zwischen 0-94% angegeben (1). Die niedrigste Sensitivität mit 0% zeigte sich bei einer Studie von Schulz et al. mit einem Cutoff-Wert von 0,3 µg/l bei PatientInnen im Stadium II, die Höchste, mit 94%, bei einer Studie von Kaskel et al. mit einem Cutoff-Wert von 0,114 µg/l (1). Bei einem Cutoff-Wert von 0,2 µg/l zeigte sich eine etwas schlechtere Sensitivität von 92% (1). Diese Studie umfasste 570 MelanompatientInnen im Stadium I-IV, bei denen versucht wurde, PatientInnen mit neuen Metastasen von solchen ohne Metastasen zu unterscheiden (1). Bei einer Studie von Krahn, bei der verschiedene, mögliche Tumormarker des Melanoms miteinander verglichen wurden, zeigte sich, dass S100 eine 86%-ige Sensitivität zur Detektion neu aufgetretener Metastasen hatte (1). Dagegen lag die Sensitivität von MIA bei 80%, von LDH bei 48% und von Albumin bei nur 15% (1).

In einer Studie von Gebhardt et al. mit einem Cutoff-Wert von 0,105 µg/l, in der 2664 Blutproben von insgesamt 1113 MelanompatientInnen in den Stadien IB-IV untersucht wurden, konnte eine Sensitivität von 55% gezeigt werden (13). Die Spezifität des S100-Wertes betrug 88% (13). Bei PatientInnen mit hoher Tumorlast betrug die Sensitivität sogar 84%, die Spezifität 89% (13). Es wurde gezeigt, dass die Sensitivität des S100-Wertes umso höher war, je zeitnäher die Messung zur Diagnose der Metastasierung erfolgte (13). Bei

einer Messung binnen 90 Tagen vor Progression betrug die Sensitivität 73%, fand die Messung binnen 30 Tagen vor Progression statt, betrug die Sensitivität dagegen 89% (13).

1.4.7 Empfehlungen der S100-Bestimmung beim malignen Melanom laut S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Malignen Melanoms Version 2.0 - Juli 2016

Die Bestimmung des S100-Wertes ist bei MelanompatientInnen, sowohl bei der initialen Ausbreitungsdiagnostik, als auch in der Nachsorge des malignen Melanoms empfohlen (1).

Bei Primärdiagnose wird geraten, den S100-Wert ab Stadium IB zu bestimmen (1). Die Empfehlungen für die Häufigkeit und den Zeitrahmen der S100-Abnahmen in der Nachsorge des malignen Melanoms richten sich nach dem jeweiligen Stadium (1). So wird für das Stadium IB-IIIB in der Nachsorge die S100-Bestimmung alle drei Monate, für eine Dauer von drei Jahren nach Diagnosestellung, empfohlen (1). Für die Stadien IIC-IV wird die Bestimmung des S100-Wertes alle drei Monate in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung, sowie alle sechs Monate im 4. und 5. Jahr nach Diagnosestellung empfohlen (1).

Laut Thomas L. beträgt die positive Lead time des S100 beim Melanom 5-23 Wochen, das bedeutet, dass der S100-Wert bis zu 23 Wochen vor apparativem Nachweis von Metastasen bereits erhöht sein kann (12). S100 kann auch zum Therapiemonitoring beim bereits metastasierten Melanom verwendet werden (12). Dabei zeigt sich häufig ein deutlicher Abfall eines initial hohen S100-Wertes auf zum Teil Normwerte bei gutem Therapieansprechen, während bei mangelndem Therapieansprechen der Wert sogar noch ansteigen kann (12). So erhält man im Verlauf unter Umständen ein „sägeblattartiges“ Muster (12).

2 Material und Methoden

Für die Diplomarbeit wurden Daten von 391 MelanompatientInnen, welche bei Erstdiagnose im Stadium IB-IIIC waren, retrospektiv ausgewertet. Die Grundlage des PatientInnenkollektivs, welches für die Diplomarbeit ausgewertet wurde, stellten alle MelanompatientInnen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikum Graz dar, bei denen in der Zeit vom 01.01.2003-31.12.2013 die Erstdiagnose eines malignen Melanoms gestellt wurde und die sowohl einen Eintrag in der „Melanomdatenbank“, als auch zumindest einen S100-Wert hatten. Die Daten dieser PatientInnen wurden vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation aus dem Medocs exportiert und für die Diplomarbeit in einer Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt. Dieser erste Datensatz beinhaltete noch rund 1000 PatientInnen aller Stadien (0-IV). Nach diversen Korrekturen und Bereinigungen der Daten, sowie Ausschluss der nicht die Einschlusskriterien erfüllenden PatientInnen, reduzierte sich die Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Personen auf 391. Alle in der Datenbank eingetragenen Melanome waren nach der AJCC-Klassifikation 2009 klassifiziert. Die Diplomarbeit wurde mit Microsoft Word erstellt. Alle Berechnungen erfolgten mit Microsoft Excel.

2.1 Ursprung der Daten

Die Daten für die Diplomarbeit wurden von MitarbeiterInnen des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Information aus dem Medocs ausgehoben und als Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt. Der erste Datensatz, welcher noch Daten von rund 1000 MelanompatientInnen enthielt, setzte sich aus zwei Excel-Tabellen zusammen. Eine enthielt die Daten aus der „Melanomdatenbank“ und „Basisdaten“ wie Geschlecht, Geburtsdatum etc. zu den jeweiligen PatientInnen. Die andere Excel-Tabelle beinhaltete Informationen zu den S100-Werten.

Da pro Patient unterschiedlich viele S100-Werte vorlagen (zum Teil > 60 Werte/PatientIn), war die Datenstruktur der Excel-Tabelle mit den Laborwerten im Long-Format, die Tabelle mit den Tumordaten dagegen im Wide-Format.

Aufgrund der unterschiedlichen Formate und der teils komplexen Datenstruktur wurden beide Excel-Tabellen von MitarbeiterInnen des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Information der Medizinischen Universität Graz zu einer Tabelle zusammengefügt. Diese Tabelle war ebenfalls im Long-Format. Die zur Verfügung gestellten Daten stammten zum größten Teil aus der „Melanomdatenbank“. Ein kleinerer Teil der Daten, wie Labordaten und „Basisdaten“, wurden direkt der Krankenakte entnommen.

Die im Folgenden durchgeführten Datenkorrekturen erfolgten ebenfalls zum Teil durch Abgleich der Excel-Daten mit den Einträgen in der „Melanomdatenbank“ und zum Teil durch direkten Vergleich mit der Krankenakte.

2.1.1 Melanomdatenbank

Die „Melanomdatenbank“, aus der ein großer Teil der verwendeten Daten stammt, ist eine SAP-Datenbank und ins Medocs eingegliedert. In diese Datenbank wurden von mir, einer Studienkollegin, sowie mehreren MitarbeiterInnen des Universitätsklinikums für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikum Graz, über einen Zeitraum von mehreren Jahren, die Daten von MelanompatientInnen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikum Graz eingepflegt. Zum Zeitpunkt des Datenexportes waren Daten von etwa 2500 MelanompatientInnen in der Datenbank eingetragen. In erster Linie handelt es sich dabei um Befunde von PatientInnen bei denen ab dem 01.01.2003 die Erstdiagnose eines malignen Melanoms gestellt wurde. Die dort eingetragenen Befunde stammen aus den Krankenakten der jeweiligen PatientInnen. Die Stadieneinteilungen der Melanome in der Datenbank erfolgte, soweit aus den vorliegenden Krankenakten möglich, nach den Kriterien der AJCC 2009 Klassifikation. Datumsangaben sind, bis auf das Sterbedatum, mit ersten des jeweiligen Monats angegeben.

2.2 Bestimmungsmethode der verwendeten S100-Werte

Die verwendeten S100-Werte wurden im Labor des LKH-Univ. Klinikum Graz mit dem „Elecsys® S100“-Test der Firma Roche bestimmt (14). Dieser Test ist ein „ECLIA“ („ElektroChemieLumineszenz ImmunoAssay“). „Elecsys® S100“, enthält monoklonale Maus-Antikörper und ist ein immunologischer In-vitro-Test mit dem sowohl S100A1B ($\alpha\beta$) als auch S100BB ($\beta\beta$) quantitativ bestimmt werden kann (14). Laut Herstellerangaben eignet sich dieser Test sowohl „zur Unterstützung beim Management von Patienten mit malignem Melanom“, als auch „zur Unterstützung beim Management von Patienten nach einer potentiellen Hirnschädigung ...“, nicht jedoch zur Diagnose des malignen Melanoms (14).

2.2.1 Testverfahren

Laut Angaben des Herstellers soll als Probe nur Serum verwendet werden, welches entweder mit Standard-Probeentnahmeröhren oder mit Röhrchen die Trenngel enthalten entnommen wurde (14). Es wird dezidiert darauf hingewiesen, dass für diesen Test weder Plasma, noch hitzeinaktivierte Proben, noch mit Azid stabilisierte Proben verwendet werden sollen (14). Für Proben die Präzipitate enthalten, wird angegeben, dass diese vor dem Testen zentrifugiert werden müssen (14).

Das Testverfahren erfolgt nach dem Sandwichprinzip (14). Dabei werden bei der ersten Inkubation 20 μ l Probe, ein biotinylierter, monoklonaler, S100-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter, ebenfalls S100-spezifischer monoklonaler Antikörper zusammengefügt (14). Diese bilden einen Sandwichkomplex, welcher bei der zweiten Inkubation durch die Zugabe von streptavidin-beschichteten Mikropartikeln an die Festphase gebunden wird (14).

Im nächsten Schritt wird der Komplex in die Messzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel per magnetischer Wirkung an der Elektrodenoberfläche fixiert (14). Danach werden mittels ProCell ungebundene Substanzen entfernt. Anschließend wird eine Spannung angelegt, um die Chemilumineszenzemission zu induzieren, welche über einen

Photomultiplier gemessen wird (14). Die Ergebnisse werden mit Hilfe einer Kalibrationskurve ermittelt (14). Die Dauer des Tests beträgt 18 Minuten (14).

2.2.2 Mögliche Störeinflüsse

Folgende Faktoren können einen Einfluss auf das Testergebnis haben:

- Monoklonale Maus-Antikörper, wenn diese dem/der Patienten/in aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen verabreicht wurden (14).
- Sehr hohe Antikörpertiter gegen Streptavidin oder Ruthenium (14).

Allerdings sind „S100 Elecsys®“ Substanzen beigesetzt, die diese Einflüsse reduzieren sollen (14).

Folgende Faktoren haben keinen Einfluss auf das Testergebnis: „18 häufig verwendete Pharmaka“, wobei keine genauen Angaben gemacht werden, um welche Pharmaka bzw. Substanzgruppen es sich handelt (14). Weiters: Ikterus, Hämolyse, Lipämie, Rheumafaktoren bis 1000 IU/ml und Biotin (14). Dennoch sollte bei Patienten, welche mit > 5mg Biotin/Tag behandelt werden die Probenentnahme frühestens 8 Stunden nach Biotin-Gabe durchgeführt werden (14). Laut Hersteller kommt es bei diesem Messverfahren zu keinem High-Dose-Hook-Effekt (14).

2.2.3 Messbereich:

Der Messbereich für S100 im Serum von „S100 Elecsys®“ reicht von 0,005 – 39 µg/L (14). Werte, die darüber oder darunter liegen, befinden sich außerhalb der Nachweisgrenze und werden im Laborbefund mit <0,005 µg/L bzw. >39 µg/L angegeben (14). Sollte eine detailliertere Aufschlüsselung von Werten >39 µg/L nötig sein, so kann diese mittels Verdünnung laut Herstellerangaben erfolgen (14).

2.3 Verwendete Daten

Von den rund 1000 MelanompatientInnen, deren Daten in Excel exportiert wurden, erfüllten 391 PatientInnen die Einschlusskriterien und wurden für die Diplomarbeit ausgewertet.

Informationen aus der „Melanomdatenbank“:

- Diagnose-AJCC-Stadium und -Datum
- Progressionsstadium und -Datum, wenn zutreffend
- Tumordicke nach Breslow
- Das AJCC Stadium und Datum von Zweit- und weiteren Melanomen, wenn zutreffend
- Lokalisation des Melanoms
- Letztkontaktdatum, wenn nicht verstorben
- Sterbedatum, wenn verstorben

Laborwerte:

- S100-Wert und Datum

Basisdaten:

- Patienten-ID
- Geschlecht
- Geburtsdatum

2.4 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien der PatientInnen

Einschlusskriterien für PatientInnen:

- Erstdiagnose eines malignen Melanoms ab dem 01.01.2003
- Alter bei Diagnose ≥ 18 Jahre
- Stadium bei Erstdiagnose IB-IIIC nach der AJCC-2009-Klassifikation

- Mindestens ein S100-Wert vorhanden, nach dessen Bestimmung zumindest 120 Tage Nachbeobachtungszeit aufgezeichnet wurden oder eine Metastasierung eingetreten ist
- Eintrag in der „Melanomdatenbank“
- Ausreichende Datenlage

Ausschlusskriterien für PatientInnen:

- Alter < 18 Jahre bei Erstdiagnose, da bei Kindern andere Grenzwerte für S100 gelten
- Stadium 0, IA, I, IV (AJCC 2009) oder „unbekannt“ bei Erstdiagnose
- Fehlerhafte, unklare oder unvollständige Datenlage in der „Melanomdatenbank“, sofern nicht später in der Excel-Tabelle korrigiert bzw. vervollständigt

2.4.1 Spezielle Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für PatientInnen in der nichtprogredienten Gruppe:

- Keine bekannte Metastasierung innerhalb der Nachbeobachtungszeit
- S100-Wert mit mindestens 120 Tagen Nachbeobachtungszeit
- Bei primär Stadium III, PatientInnen mit S100-Wert nach Entfernung der letzten Metastasen

Ausschlusskriterien für PatientInnen in der nichtprogredienten Gruppe:

- Fragliche Progression innerhalb der Nachbeobachtungszeit
- Bei PatientInnen im Stadium IIIA-IIIIC: S100-Werte die noch vor Metastasektomie bestimmt wurden
- PatientInnen welche im Primärstadium III nicht tumorfrei waren

Einschlusskriterien für PatientInnen in der progredienten Gruppe:

- Zumindest ein gesicherter Progress im Sinne einer Metastasierung

Ausschlusskriterien für PatientInnen in der progredienten Gruppe:

- Metastasierung nicht sicher vom Melanom, sondern verdächtig auf Metastasen eines anderen Malignoms, etwa bei fehlender histologischer Sicherung bei anamnestisch bekanntem Zweitmalignom

Sonderfall Zweitmelanom:

Ein Teil der PatientInnen hatte im Laufe der Nachbeobachtungszeit einen oder mehrere weitere Primärtumore entwickelt. Diese, im Beobachtungsverlauf diagnostizierten Melanome, werden im Folgenden als Zweitmelanome bezeichnet. Das Auftreten eines Zweitmelanoms führte, je nach Tumordicke und Metastasierungsstatus des jeweiligen Tumors, unter Umständen zu einer Änderung des Tumorstadiums, in dem sich der/die PatientIn befand. Um diese PatientInnen nicht aus der Auswertung ausschließen zu müssen und sie einer Subgruppe korrekt zuordnen zu können, wurde berechnet, in welchem Stadium sie sich zum jeweiligen Zeitpunkt der S100-Bestimmung befanden. Dazu wurde jeweils das höchste Stadium herangezogen, in dem sich der/die PatientIn zum Zeitpunkt der Blutabnahme befand.

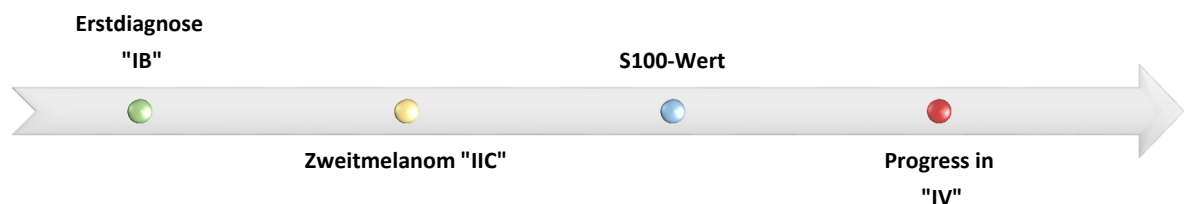


Abbildung 1: Hier sind der Verlauf und die S100-Werte eines/einer progredienten PatientIn dargestellt. Der Pfeil markiert den zeitlichen Verlauf. Der S100-Wert würde dem Progress in ein Stadium IV aus dem Stadium IIC zugeordnet werden

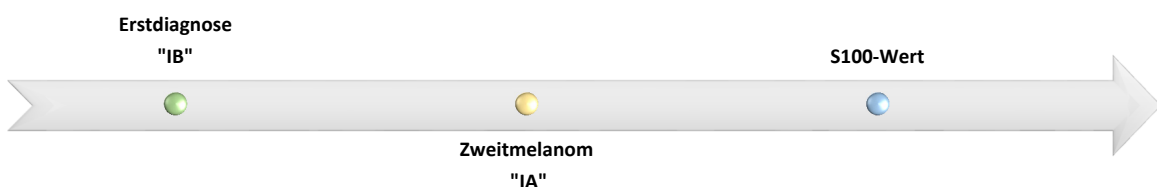


Abbildung 2 Hier sind der Verlauf und die S100-Werte eines/einer nichtprogredienten PatientIn dargestellt. Der Pfeil markiert den zeitlichen Verlauf. Der S100-Wert würde dem Stadium IB zugeordnet werden

2.5 Erste Arbeitsschritte

Der erste Datensatz mit etwa 1000 PatientInnen wurde auf grobe Fehler überprüft und bereinigt. Die Daten von PatientInnen, welche fehlerhafte oder unvollständige Einträge hatten wurden verworfen. Wenn nur einzelne Informationen fehlten oder unklar waren, wurden diese in der Patientenakte gesucht und korrigiert bzw. ergänzt. Außerdem wurden die Daten auf Plausibilität geprüft. Bei den PatientInnen, die nach der Erstdiagnose ein Stadium III oder IV eingetragen hatten, wurde kontrolliert, ob es sich dabei jeweils um ein weiteres Melanom („Zweitmelanom“) oder eine Metastasierung des bereits bekannten Primärtumors handelte.

Anschließend wurde der Datensatz, welcher nun nur noch Daten von etwa 700 PatientInnen enthielt, zur weiteren Bearbeitung an das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation übergeben. Dort wurden weitere Plausibilitätsüberprüfungen sowie Bereinigungen durchgeführt sowie eine Umstrukturierung der Daten vorgenommen.

Anschließend wurden alle PatientInnen, die nicht im Stadium IB-IIIC waren, aus dem Datensatz entfernt. Somit enthielt der Datensatz noch etwa 400 PatientInnen, bei denen die weiteren Korrekturen durchgeführt wurden. Diese Daten wurden überprüft, ergänzt und wo nötig korrigiert. Anhand der folgenden Kriterien wurden die Korrekturen entweder der „Melanomdatenbank“ oder direkt der Krankenakte entnommen.

Korrekturen anhand der Datenbankeinträge:

- Bei PatientInnen, die bei Erstdiagnose im Stadium IB-IIIC waren und bei denen kein Progress in der Excel-Tabelle eingetragen war und alle S100-Werte im Normbereich lagen ($\leq 0,105 \mu\text{g/l}$), wurde überprüft ob eventuelle doch ein Progress oder fraglicher Progress in der Datenbank vermerkt war und dies gegebenenfalls korrigiert

Korrekturen anhand der Krankenakten:

- Bei PatientInnen die in der Excel-Tabelle bei Erstdiagnose im Stadium IIIA-IIIC waren:

- Das Datum, zumindest auf den Monat genau, bei welchem nach Erstdiagnose die letzten Metastasen chirurgisch entfernt wurden, wurde in einer neuen Spalte hinzugefügt. Dies entspricht meist einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation, oder falls danach noch Metastasen vorhanden waren, einer Lymphadenektomie. Dadurch sollte zwischen S100-Werten, welche zu einem Zeitpunkt entstanden bei denen noch Metastasen vorlagen, und jenen bei denen der/die PatientIn tatsächlich tumorfrei war, unterschieden werden können.
 - Weiters wurde die Variable „tumorfrei“ bzw. „nicht tumorfrei“ eingeführt. Da dies in der Datenbank nicht notiert war, wurden dazu die Patientenakten gesichtet und PatientInnen, welche im Stadium III nicht tumorfrei waren, gesondert markiert.
 - Alle Krankenakten wurden nochmals gesichtet und offensichtliche Fehler korrigiert.
- PatientInnen, die in der Excel-Tabelle zumindest eine Progression eingetragen hatten:
- Es wurde bei allen das Datum der Progression/en korrigiert, in dem Sinne, dass anstelle des ersten des Monats, das exakte Datum, bei welchem die jeweilige Progression das erste Mal erkannt oder vermutet wurde, als Progressionsdatum eingetragen wurde. Dies erfolgte, um bei den späteren Berechnungen unterscheiden zu können, ob der erste Hinweis auf eine Metastasierung ein auffälliger S100-Wert oder eine andere Untersuchung oder Symptomatik gewesen war.
 - Das Progressionsstadium wurde kontrolliert und wo nötig korrigiert.
 - Wenn ein/eine PatientIn nach erfolgter Progression wieder tumorfrei war und zu einem späteren Zeitpunkt erneut Metastasen, bei identem Tumorstadium auftraten, so wurde dies als neuerliche Progression gewertet. Traten jedoch neue Metastasen auf, ohne Änderung des Tumorstadiums, bei PatientInnen die zwischen den jeweiligen Metastasierungen nicht metastasenfrem waren, so wurde das nicht als weitere Progression gewertet.

- Kamen PatientInnen nach vorher bereits erfolgter Progression, durch eine weitere Metastasierung in ein höheres Tumorstadium, so wurde dies auch dann als neuer Progress gewertet, wenn sie davor nicht metastasenfrem waren.
- Bei PatientInnen, bei denen zumindest ein pathologischer S100-Wert ($> 0,105 \mu\text{g/l}$) vorlag, ohne, dass ein Progress eingetragen war, wurde die Krankenakte auf eine eventuell doch stattgehabte Metastasierung hin durchsucht und fehlerhafte Daten gegebenenfalls korrigiert.

2.6 Berechnungen

2.6.1 Auswertung des PatientInnenkollektivs

Der Datensatz wurde deskriptiv ausgewertet. Neben den Zeiträumen in denen die Daten erhoben wurden, erfolgte eine Berechnung des Geschlechterverhältnisses, sowie eine Berechnung der Stadienverteilung der PatientInnen bei Erstdiagnose. Weiters wurde untersucht, wie viele PatientInnen innerhalb der Nachbeobachtungszeit zumindest einmal progredient waren und wie viele mindestens ein weiteres Melanom (Zweitmelanom) hatten. Jede Form der Metastasierung im weiteren Verlauf nach der Erstdiagnose eines Melanoms wurde dabei als Progress gewertet.

Des Weiteren erfolgten Berechnungen zur Tumordicke des Erstmelanoms, sowohl für das gesamte PatientInnenkollektiv, als auch für progredienten- und nichtprogrediente PatientInnen, getrennt. Auch die Verteilung der Lokalisation der Primärtumore wurde für das gesamte PatientInnenkollektiv, als auch nach Geschlechtern getrennt, ausgewertet und graphisch dargestellt.

Anschließend wurden Berechnungen durchgeführt, die sich auf die erste Progression der PatientInnen bezogen. So wurde untersucht, ob der Anteil der Progredienten in den einzelnen Ausgangsstadien oder je nach Geschlecht oder Alter unterschiedlich war und bei wie vielen der erste Progress in ein Stadium III oder ein Stadium IV erfolgte.

In einem weiteren Rechenschritt wurde untersucht, welche Metastasen bei den PatientInnen bei der ersten Progression vorlagen. Dazu wurde zwischen folgenden Metastasen unterschieden: Hautmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Einzelorganmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder Multiorganmetastasen. Die Einteilung in diese Kategorien erfolgte, um etwa PatientInnen bei denen die Metastasen durch eine klinische Untersuchung oder eine Sonographie erkannt werden konnten (Hautmetastasen und Lymphknotenmetastasen), von solchen mit anderen Fernmetastasen unterscheiden zu können. Bei diesen PatientInnen wurde dann wiederum zwischen solchen mit niedrigerer- (Einzelorganmetastasierung) und solchen mit höherer Tumorlast (Multiorganmetastasierung) unterschieden. Es wurde verglichen, wie häufig welche Metastasierung bei Männern und Frauen auftrat.

Anschließend wurde das Alter der PatientInnen bei Erstdiagnose berechnet. Dies wurde sowohl für alle PatientInnen, als auch für Männer und Frauen getrennt durchgeführt. Außerdem wurde das Alter bei Erstdiagnose auch für die einzelnen Stadien berechnet.

Danach folgten Berechnungen zum Alter der PatientInnen bei Erstdiagnose. Auch diese Berechnungen wurden sowohl für alle, als auch für Männer und Frauen sowie für die einzelnen Stadien getrennt durchgeführt. Des Weiteren wurde die Nachbeobachtungszeit, von Erstdiagnose bis Letztkontakt, sowie bei den Progredienten, die Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Progress berechnet.

2.6.2 Berechnungen zu den S100-Werten

Für die Berechnungen zu den S100-Werten wurde erst errechnet, wie viele S100-Werte im Datensatz enthalten waren und wie viele Werte pro Patient gemessen wurden. Hierzu wurden Minimum, Mittelwert, Median und Maximum der Messungsanzahl pro PatientIn bestimmt und sowohl für alle, als auch für Progrediente und Nichtprogrediente getrennt ermittelt. Anschließend wurde untersucht, wie viele Werte bei den PatientInnen vor der Progression bestimmt wurden und wie viele bei den Nichtprogredienten bis 150 Tage vor Beobachtungsende bestimmt wurden. Das sind die Werte, mit denen nach der ersten Metastasierung gesucht wurde. Bei diesen S100-Werten wurden die Zeitabstände zwischen den einzelnen Messungen berechnet.

Anschließend wurde untersucht, wie sich die S100-Serumlevel in Abhängigkeit des zeitlichen Abstandes der Messung zur ersten Progression verhielten. Dazu wurden die Werte von progredienten PatientInnen in vier Gruppen eingeteilt. In einer Gruppe waren Werte, welche mehr als vier Monate (> 120 Tage) vor Progression bestimmt wurden, in der zweiten Gruppe waren Werte, die drei bis vier Monate (60-120 Tage) vor Progression bestimmt wurden, in der dritten Gruppe jene, die ein bis zwei Monate (0-60 Tage) vor Progression bestimmt wurden und in der vierten Gruppe Werte, die bis zwei Wochen (1-14 Tage) nach Progression bestimmt wurden. Diese Gruppen wurden mit den Werten der nichtprogredienten PatientInnen verglichen. Für die Berechnungen wurde zum Teil mehr als ein S100-Wert pro PatientIn verwendet. Messungen die bei Progredienten bereits nach Metastasektomie erfolgten, wurden nicht mitberechnet.

Anschließend wurden Minimum, Mittelwert, Median und Maximum der S100-Serumlevel, welche bei Progredienten 90 Tage vor, bis 14 Tage nach Progression bestimmt wurden, mit denen von Nichtprogredienten verglichen. Dieser Vergleich erfolgte sowohl für alle-, als auch für die rein pathologischen S100-Serumlevel.

Anschließend wurde untersucht, wie viele der progredienten PatientInnen, verglichen mit denen die nichtprogredient waren, in der gesamten Nachbeobachtungszeit zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert hatten. Außerdem wurde ermittelt, wie viele von denen, die in ein Stadium III progredient waren und wie viele von denen, die in ein Stadium IV progredient waren, zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert hatten.

2.6.3 Sensitivität und Spezifität des S100-Wertes

Die Auswertungen zur Sensitivität und Spezifität des S100-Wertes wurden in Form einer retrospektiven Beobachtungsstudie durchgeführt. Es wurden die S100-Werte der progredienten Gruppe mit denen, der nichtprogredienten Gruppe verglichen. Die nichtprogrediente Gruppe war definiert als „PatientInnen bei denen in einer mindestens 120 tägigen Nachbeobachtungszeit keine Metastasen festgestellt wurden“. Trat innerhalb der Nachbeobachtungszeit eine Metastasierung auf, so wurden die PatientInnen der „progredienten“ Gruppe zugeordnet.

Für jede Gruppe wurden die S100-Werte der PatientInnen jeweils in erhöhte- (S100-Wert $> 0,105 \mu\text{g/l}$) und normale (S100-Wert $\leq 0,105 \mu\text{g/l}$) Werte aufgeteilt. Anschließend wurden die Werte der beiden Gruppen miteinander verglichen und Sensitivität und Spezifität berechnet. Pro Patient wurde dabei immer nur ein S100-Wert in die Auswertungen aufgenommen.

Für die Berechnungen von Sensitivität und Spezifität des S100-Wertes wurde von den nichtprogredienten PatientInnen der erste gemessene Wert für die Berechnungen herangezogen. Bei den Progredienten wurde jener S100-Wert ausgewertet, der in einem Zeitraum von 90 Tagen vor, bis 14 Tage nach Diagnose der ersten Progression gemessen wurde. Bei Mehrfachmessungen wurde jener S100-Wert genommen, der der Diagnose der Progression am nächsten lag. Werte die nach Metastasektomie bestimmt wurden und Werte die vor Tumorfreiheit bei PatientInnen im Stadium III unmittelbar nach der Erstdiagnose bestimmt wurden, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Berechnungen erfolgten sowohl für alle PatientInnen, als auch gesondert für PatientInnen, die in ein Stadium III progredient waren und PatientInnen die in ein Stadium IV progredient waren. Ebenso wurde die Sensitivität bei Progression in Einzelorganmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und Multiorganmetastasen berechnet.

Einschlusskriterien für S100-Wert aus der nichtprogredienten Gruppe:

- Bei PatientInnen, welche primär im Stadium IB-IIIC waren, wurde jeweils der erste gemessene S100-Wert in die Auswertungen miteinbezogen
- Bei PatientInnen, die primär im Stadium IIIA-IIIC waren, wurde der erste gemessene S100-Wert nach Metastasektomie verwendet

Einschlusskriterien für S100-Werte bei der progredienten Gruppe:

- Der S100-Wert, der innerhalb von 90 Tagen vor, bis 14 Tage nach Progression bestimmt wurde und dem Progression am nächsten lag, wurde in die Auswertungen miteinbezogen

2.6.4 Retrospektive Analyse der S100-Werte zur Früherkennung von Metastasen im untersuchten PatientInnenkollektiv

In den letzten, für diese Arbeit durchgeführten Berechnungen wurde versucht, auf der Basis der vorliegenden Daten zu ermitteln, wie sich die S100-Bestimmung zur Früherkennung von Metastasen in der Nachsorge von MelanompatientInnen bei dem untersuchten PatientInnenkollektiv in der Praxis tatsächlich bewährt hat. Um diese Frage zu beantworten, wurde in einem ersten Schritt untersucht, bei wie vielen der 130 progredienten PatientInnen der erste Progress tatsächlich aufgrund eines pathologischen S100-Wertes gefunden wurde und nicht etwa ein anderes diagnostisches Verfahren oder eine Symptomatik der erste Hinweis auf eine Metastasierung waren.

Dazu wurde ermittelt, wie viele PatientInnen überhaupt in einem Zeitraum von 0-90 Tagen vor dem Progress eine S100-Wert Bestimmung hatten. Anschließend wurde untersucht, wie viele der übrigen PatientInnen mehr als 90 Tage vor Progress eine S100-Wert Bestimmung hatten und bei wie vielen die erste S100-Wert Bestimmung erst durchgeführt wurde, nachdem bereits Metastasen gefunden worden waren. Anschließend wurde ermittelt, bei wie vielen PatientInnen der S100-Wert 1-90 Tage vor Progress gemessen erhöht war. Diese PatientInnen wurden definiert als jene, bei denen ein erhöhter S100-Wert der erste Hinweis auf einen Progress war. Daraufhin wurde analysiert, welche Art der Metastasierung bei diesen PatientInnen vorlag und aus welchem Stadium heraus der Progress erfolgte.

Bei den Nichtprogredienten wurde untersucht, bei wie vielen der 261 PatientInnen zumindest einmal ein falsch erhöhter S100-Wert gemessen wurde, um zu schauen, wie viele PatientInnen durch einen solchen Wert unter Umständen verunsichert wurden bzw. bei wie vielen PatientInnen dadurch möglicherweise unnötige Folgeuntersuchungen gemacht worden sind.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des PatientInnenkollektivs

Für diese Arbeit wurden die Daten von 391 PatientInnen, die bei Erstdiagnose im Stadium IB-IIIC waren, ausgewertet. Die Erstdiagnose der 391 PatientInnen war zwischen Jänner 2003 und November 2013. Die S100-Werte wurden zwischen März 2005 und November 2015 bestimmt. Beobachtungsende war zwischen Mai 2006 und Oktober 2016. 46% (n=180) der PatientInnen waren Frauen, 54% (n=211) der PatientInnen waren Männer (siehe Abbildung 3).

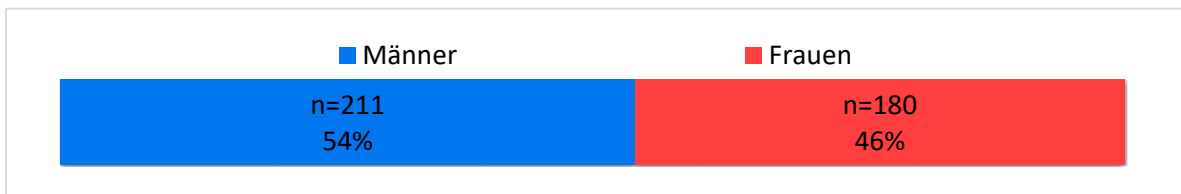


Abbildung 3: Geschlechterverhältnis beim untersuchten PatientInnenkollektiv

Von den 391 PatientInnen, deren Daten für diese Diplomarbeit ausgewertet wurden, hatten 130 (33%) innerhalb der Beobachtungszeit zumindest einmal eine Progression. (siehe Abbildung 4)



Abbildung 4: Anteil an progredienten PatientInnen

32 (8%) PatientInnen hatten zumindest ein Zweitmelanom. Bei drei PatientInnen erfolgte dadurch eine Einstufung in ein höheres Stadium. Weitere zwei waren zeitgleich progredient. Bei den restlichen 27 PatientInnen bewirkte das Zweitmelanom keine Stadienänderung, da das Zweitmelanom in einem niedrigeren Stadium war als das Erstmelanom.

Die 391 PatientInnen verteilten sich bei Erstdiagnose wie folgt auf die einzelnen Stadien: 123 PatientInnen waren im Stadium IB, 70 im Stadium IIA, 48 im Stadium IIB, 34 im Stadium IIC, 45 im Stadium IIIA, 47 im Stadium IIIB und 19 im Stadium IIIC. Zwei PatientInnen waren in einem nicht genauer definierten Stadium II und drei in einem Stadium III (siehe Abbildung 5).

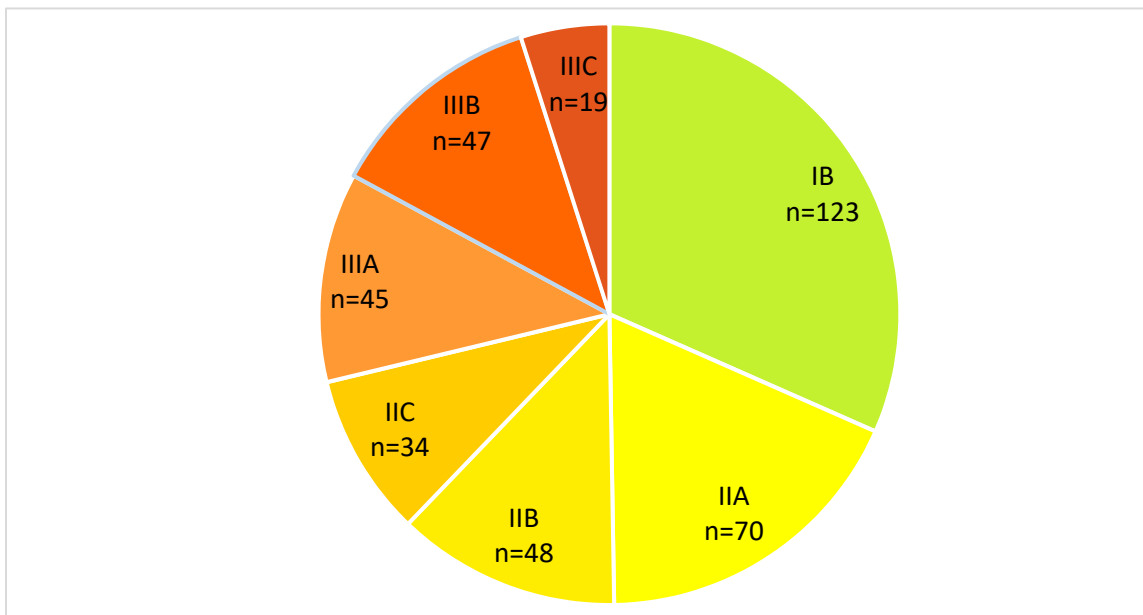


Abbildung 5: Verteilung der Erstdiagnosestadien (exklusive den fünf PatientInnen mit nicht näher definiertem Stadium II und III)

Die Tumordicke des Erstmelanoms betrug im untersuchten PatientInnenkollektiv zwischen 0,18-50 mm. Im Mittel waren die Primärtumore 3,18mm dick, der Median lag bei 2,0 mm. (siehe Tabelle 2).

Tumordicke nach Breslow	
Minimum	0,18 mm
Mittelwert	3,18 mm
Median	2,00 mm
Maximum	50,00 mm
Anzahl	390 PatientInnen*

Tabelle 2: Tumordicke nach Breslow bei allen PatientInnen. *Ein/e PatientIn hatte kein Primum, daher wurden hier nur Werte von 390 PatientInnen berechnet

Die Lokalisation der Primärtumore verteilte sich wie folgt: 173 PatientInnen hatten das Erstmelanom am Rumpf, 166 an den Extremitäten und 48 im Kopf-Halsbereich. Bei vier war die Lokalisation mit „sonstige“ angegeben. Während Melanome im Kopf-Halsbereich bei Männern und Frauen etwa gleich häufig waren (n=26, 54% vs. n=22, 46%), waren Melanome am Rumpf bei Männern mit 124 (70%) wesentlich häufiger als bei Frauen (n=49, 30%). Genau umgekehrt war es bei Melanomen an den Extremitäten. Diese waren bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern (n=106, 64% vs. n=60, 36%). (siehe Tabelle 3).

	Männer	Frauen	Gesamt
Rumpf	124	49	173
Extremitäten	60	106	166
Kopf/Hals	26	22	48
Sonstige	1	3	4
Gesamt	211	180	391

Tabelle 3: Lokalisation des Erstmelanoms, nach Geschlecht getrennt und gesamt

Die Lokalisationen des Erstmelanoms sind in Abbildung 6 nach Geschlecht getrennt, graphisch dargestellt.

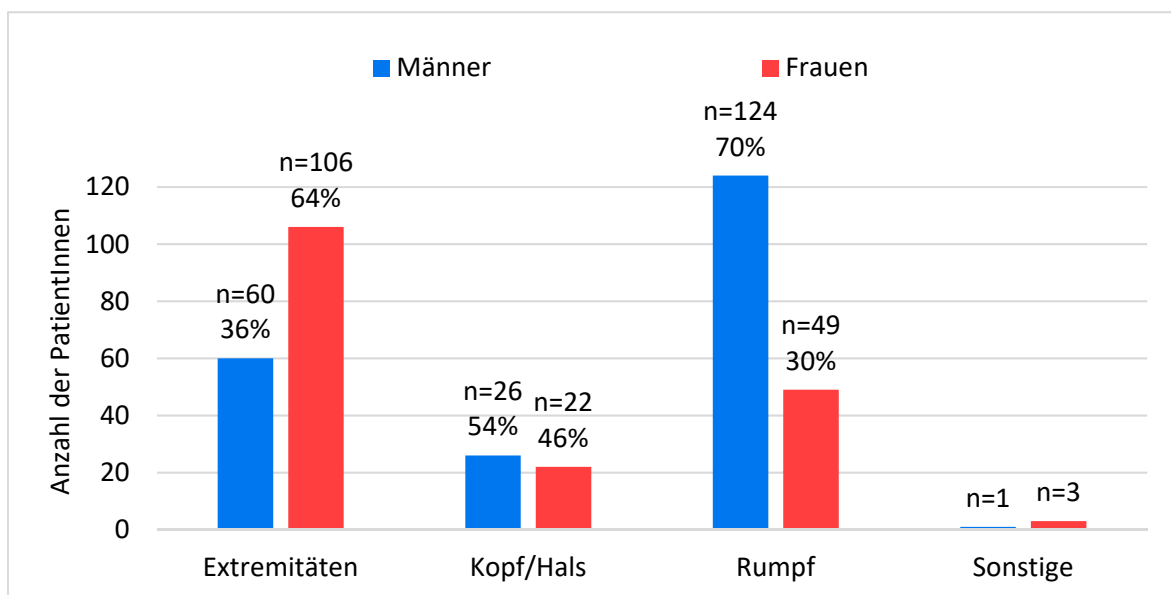


Abbildung 6: Lokalisationen des Erstmelanoms nach Geschlecht getrennt

3.2 Progressionsbezogene Berechnungen

130 (33%) PatientInnen wurden im Verlauf der gesamten Nachbeobachtungszeit zumindest einmal progredient, 261 PatientInnen (67%) waren nie progredient (siehe Abbildung 7). Dabei erfolgte der erste Progress bei 45% (n=58) der 130 PatientInnen in ein Stadium III, bei 55% (n=72) in ein Stadium IV. Insgesamt entwickelten 103, der 130 progredienten PatientInnen, im Laufe der Nachbeobachtungszeit Fernmetastasen und damit einen Progress in Stadium IV. Die übrigen 27 PatientInnen hatten über die gesamte Zeit nur lokoregionale Metastasen (Stadium III).

Der Anteil jener PatientInnen, die metastasierten, war bei Männern und Frauen, mit 34% (n=71) vs. 33% (n=59), fast gleich hoch. Bei PatientInnen, die jünger als 45 Jahre waren, entwickelten 26% (n=18) Metastasen, bei den 45-65 Jährigen, 36% (n=50) und bei über 65 Jahren, 34% (n=62) (siehe Abbildung 7).

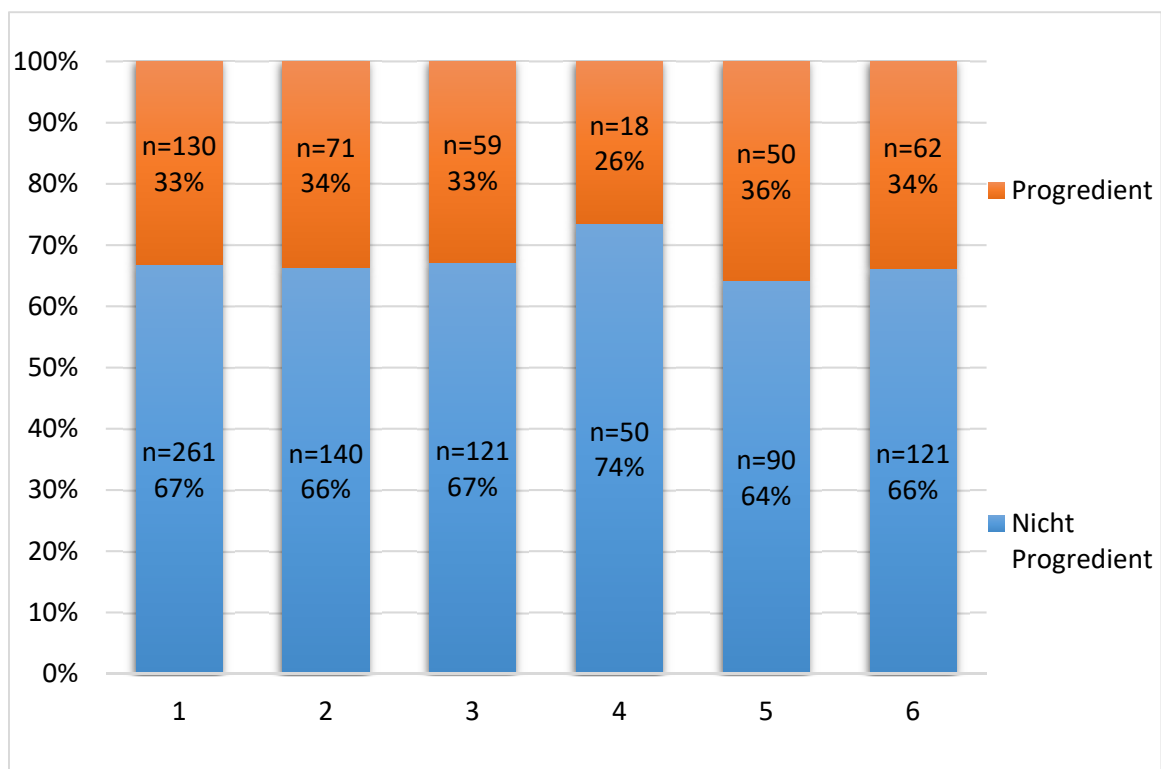


Abbildung 7: Verhältnis von progredienten zu nichtprogrediente PatientInnen bei allen PatientInnen, sowie nach Geschlecht und Alter getrennt

Eine graphische Darstellung des Verhältnisses von progredienten zu nichtprogredienten PatientInnen in den jeweiligen Ausgangsstadien ist in Abbildung 8 dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass der Anteil der metastasierten PatientInnen, von 17% (n=21) im Stadium IB, auf 57% (n=20) im Stadium IIC, ansteigt. Im Stadium IIIA waren 33% (n=15) progredient, bis zum Stadium IIIC stieg der Anteil der Progredienten auf 79% (n=15). Hier wurden die fünf PatientInnen mit unbestimmtem Stadium II und III nicht miteingerechnet.

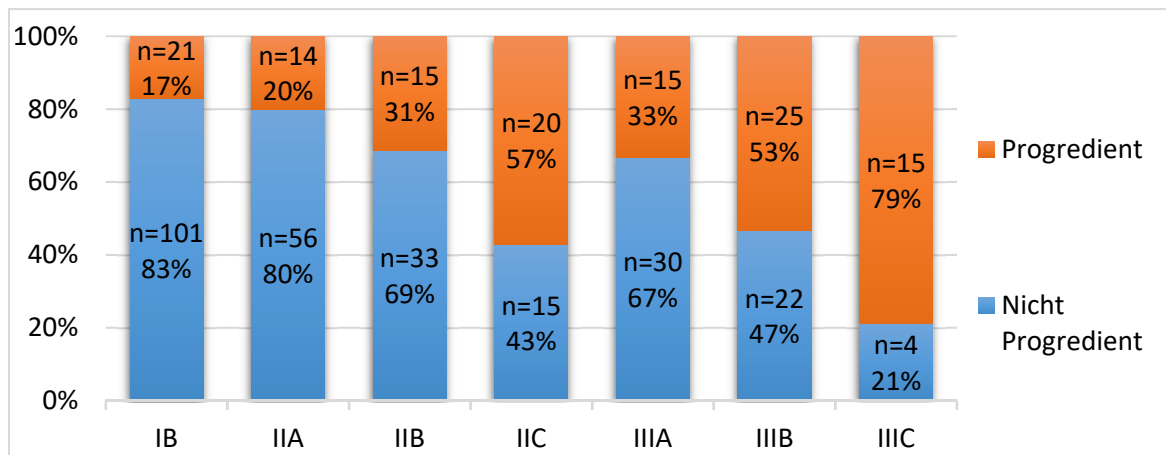


Abbildung 8: Verhältnis von Progredienten zu Nichtprogredienten in den einzelnen Stadien

In Abbildung 9 ist das Stadium der ersten Progression nach den einzelnen Ausgangsstadien aufgeschlüsselt. Der Anteil der PatientInnen, die beim ersten Progress in ein Stadium IV progredient wurden, beträgt bei den Stadien IB-III A zwischen 43% und 53%. Im Stadium IIIB beträgt der Anteil 64%, im Stadium IIIC, 73%. Hier wurden die fünf PatientInnen mit unbekanntem Stadium II und III nicht miteingerechnet.

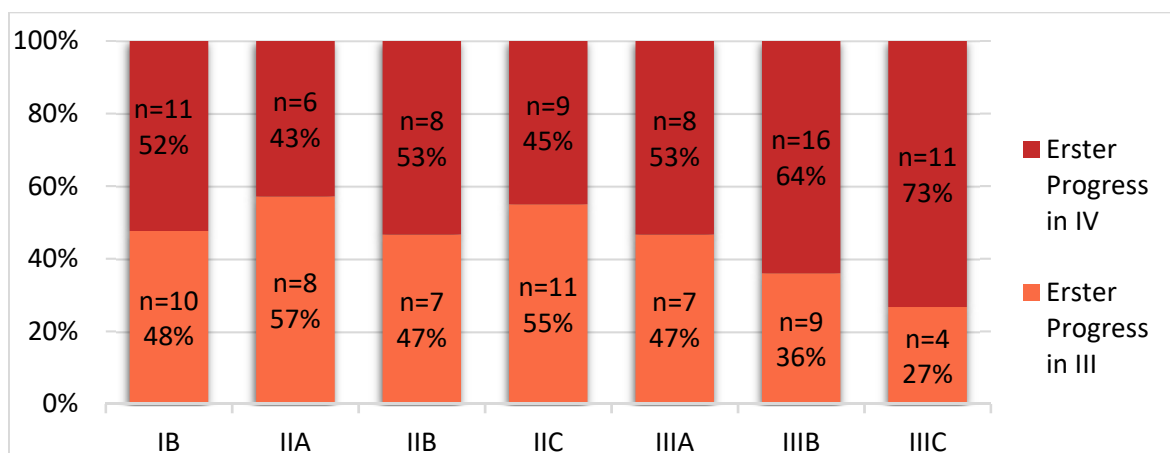


Abbildung 9: Erster Progress in Stadium III oder IV je nach Stadium vor dem Progress

Sieht man sich das Stadium nach der ersten Progression bei den einzelnen Geschlechtern an (Abbildung 10), so hatten 35% (n=25) der Männer beim ersten Progress eine lokoregionäre Metastasierung in ein Stadium III. Bei den Frauen betrug der Anteil jener, die in ein Stadium III metastasierten, 56% (n=33). Bei 65% (n=46) der Männer wurden bei der ersten Progression bereits Fernmetastasen diagnostiziert (Stadium IV). Bei den Frauen nur bei 44% (n=26).

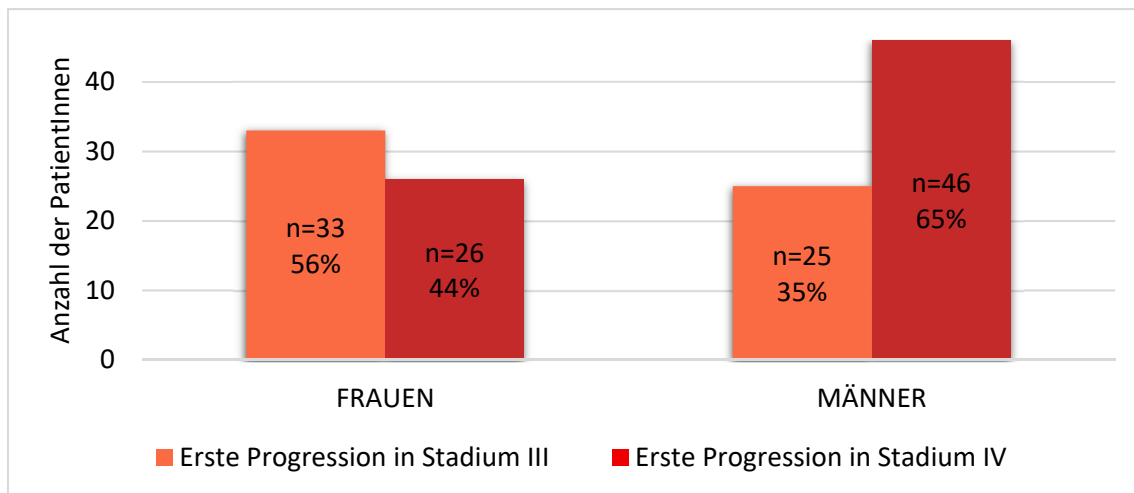


Abbildung 10: Erste Progression in Stadium III oder IV, nach Geschlecht

Von den 130 progredienten PatientInnen, hatten 36 (28%) beim ersten Progress Hautmetastasen, 35 (27%) eine Multiorganmetastasierung, 31 (24%) eine Einzelorganmetastasierung mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und 28 (22%) hatten nur Lymphknotenmetastasen (siehe Tabelle 4).

Metastasen	Frauen	Männer	Gesamt
Haut	21	15	36
Multiorgan	14	21	35
Einzelorgan (+/- Lymphknoten)	11	20	31
Lymphknoten	13	15	28
Gesamt	59	71	130

Tabelle 4: Lokalisation der Metastasen beim ersten Progress, nach Geschlecht und gesamt

Von den 130 PatientInnen die Metastasen entwickelten, waren 59 (45%) Frauen und 71 (55%) Männer. Bei den Frauen hatten 21 (35%) beim ersten Progress Hautmetastasen, 14 (24%) eine Multiorganmetastasierung, 11 (19%) eine Einzelorganmetastasierung und 13 (22%) Lymphknotenmetastasen. Bei den Männern hatten 15 (21%) Hautmetastasen, 21 (30%) Multiorganmetastasen, 20 (28%) Einzelorganmetastasen und 15 (21%) hatten Lymphknotenmetastasen.

Wie in Abbildung 11 dargestellt, waren bei den untersuchten PatientInnen Hautmetastasen beim ersten Progress häufiger bei Frauen als bei Männern zu finden. Reine Lymphknotenmetastasen waren bei Männern und Frauen etwa gleich häufig anzutreffen. Dagegen zeigte sich ein deutlicher Geschlechtsunterschied beim Vorliegen von Einzelorganmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und bei Multiorganmetastasen. In diesen beiden Gruppen waren Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen.

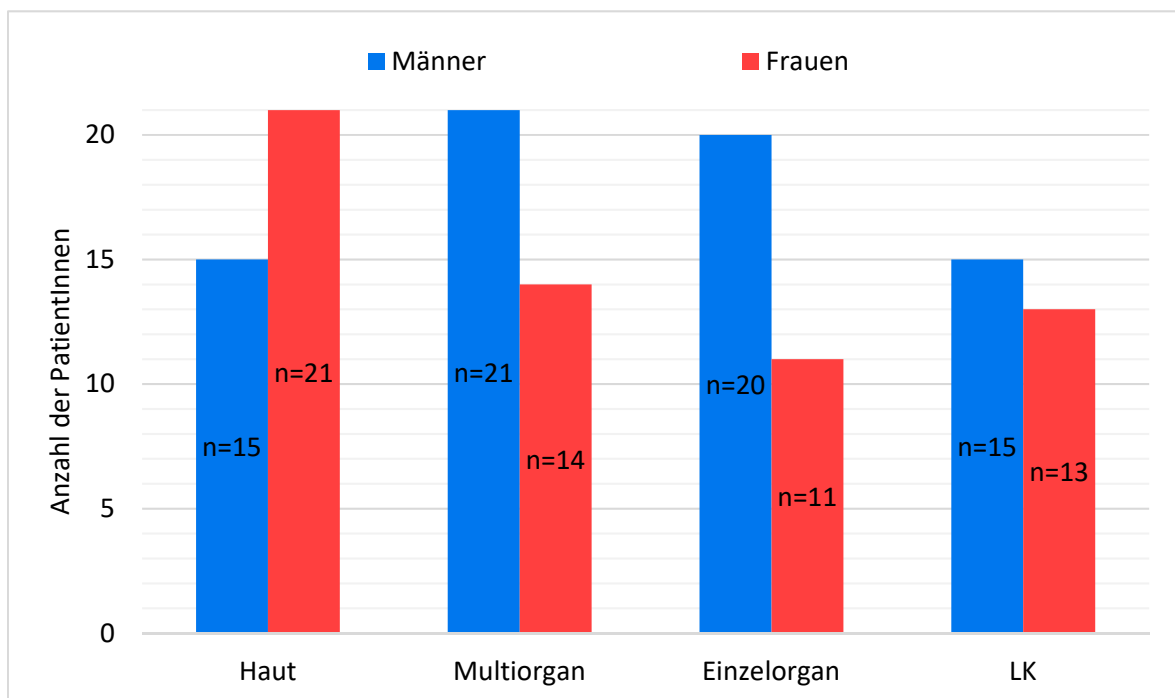


Abbildung 11: Lokalisationen der Metastasen bei Erstdiagnose einer Progression im Vergleich von Männern und Frauen

Die Tumordicke des Erstmelanoms lag bei den Nichtprogredienten zwischen 0,18 -15 mm und bei den progredienten PatientInnen bei 0,7-50 mm. Sowohl Minimum, Mittelwert, Median als auch Maximum der Tumordicke waren in der Gruppe der Progredienten höher als bei den Nichtprogredienten (siehe Tabelle 5).

Tumordicke nach Breslow in mm	Nichtprogrediente	Progrediente
Minimum	0,18 mm	0,70 mm
Mittelwert	2,46 mm	4,62 mm
Median	1,80 mm	2,75 mm
Maximum	15,00 mm	50,00 mm

Tabelle 5: Tumordicke nach Breslow bei den nichtprogredienten und den progredienten PatientInnen

3.3 Berechnungen zu Alter und Zeitabständen

Das Alter der PatientInnen bei Erstdiagnose lag zwischen 21,1 und 95,2 Jahren. Im Mittel waren die PatientInnen bei Erstdiagnose 61,1 Jahre alt (Median 63,7). Bei Frauen lag das Alter zwischen 27,8 und 93,5 Jahren. Im Mittel waren sie bei Erstdiagnose 60,7 Jahre alt. Der Median lag bei Frauen bei 61,2 Jahren. Die Männer waren bei Erstdiagnose zwischen 21,1 und 95,2 Jahre alt (Mittelwert 61,5 Jahre, Median 64,8 Jahre). Siehe Tabelle 6.

Alter bei Erstdiagnose	Alle IB-IIIC inkl. II und III	Männer	Frauen
Minimum	21,1 Jahre	21,1 Jahre	27,8 Jahre
Mittelwert	61,1 Jahre	61,5 Jahre	60,7 Jahre
Median	63,7 Jahre	64,8 Jahre	61,2 Jahre
Maximum	95,2 Jahre	95,2 Jahre	93,5 Jahre
Anzahl der PatientInnen	391 PatientInnen	211 Patienten	180 Patientinnen

Tabelle 6: Alter bei Erstdiagnose alle und nach Geschlecht getrennt

Tabelle 7 zeigt das Alters bei Erstdiagnose in den verschiedenen Stadien. Auch hier wurden die fünf PatientInnen mit unbestimmtem Stadium II oder III nicht mitgerechnet. Man sieht, dass das mittlere Alter bei Erstdiagnose von 59,0 Jahren im Stadium IB, auf 70,2 Jahre im Stadium IIC ansteigt. Im Stadium IIIA liegt das Ersterkrankungsalter im Mittel bei 53,1 Jahren, im Stadium IIIB bei 60,5 Jahren und im Stadium IIIC bei 57,7 Jahren. Ähnlich verhält es sich mit dem Median. Dieser steigt von 60,3 Jahren im Stadium IB auf 70,8 Jahren im Stadium IIC. Im Stadium IIIA liegt er bei 51,0 Jahren, im Stadium IIIB bei 65,3 und im Stadium IIIC bei 57,4 Jahren.

Alter bei Erstdiagnose	Stadium IB	Stadium IIA	Stadium IIB	Stadium IIC	Stadium IIIA	Stadium IIIB	Stadium IIIC
Minimum	23,0	28,1	35,2	39,5	29,1	21,1	30,2
Mittelwert	59,0	63,0	68,0	70,2	53,1	60,5	57,7
Median	60,3	66,7	67,0	70,8	51,0	65,3	57,4
Maximum	89,8	87,6	95,2	90,0	86,1	89,4	83,2
Anzahl der PatientInnen	123	70	48	34	45	47	19

Tabelle 7: Alter bei Erstdiagnose nach Stadien

Die 391 PatientInnen, deren Daten für diese Diplomarbeit verwendet wurden, wurden zwischen 0,4 und 11,6 Jahre nachbeobachtet. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungszeit 4,3 Jahre (Median 3,8 Jahre). Siehe Tabelle 8.

Zeiten	Nachbeobachtungszeit in Jahren
Minimum	0,4
Mittelwert	4,3
Median	3,8
Maximum	11,6
Anzahl der PatientInnen	391

Tabelle 8: Nachbeobachtungszeit in Jahren

Bei den 130 progredienten PatientInnen betrug die Zeit zwischen Diagnose und erster Progression zwischen 2- und 128 Monate bzw. 0,2-10,7 Jahre. Im Schnitt wurden sie 2,4 Jahre (Median 1,9 Jahre) nach Erstdiagnose erstmalig progredient. Siehe Tabelle 9.

Zeiten	Zeit Diagnose bis Progress in Jahren	Zeit Diagnose bis Progress in Monaten
Minimum	0,2	2
Mittelwert	2,4	29
Median	1,9	23
Maximum	10,7	128
Anzahl der PatientInnen	130	130

Tabelle 9: Zeit zwischen Erstdiagnose und Progression in Jahren und Monaten

Die Abstände zwischen Erstdiagnose und Progression sind, nach Stadien aufgeschlüsselt, in Tabelle 10 dargestellt. Die angegebenen Stadien entsprechen den Stadien bei Erstdiagnose. Die fünf PatientInnen, die in einem nicht näher definierten Stadium II und III waren, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Im Median nahm die Zeit zwischen Erstdiagnose und Progression vom Stadium IB mit 3,4 Jahren, bis zum Stadium IIC auf 1,3 Jahre ab. Im Stadium IIIA betrug sie 2,7 Jahre und nahm auch da wieder bis Stadium IIIC auf 0,8 Jahre ab. Ähnlich verhielt sich der Mittelwert, welcher von 4,0 Jahren im Stadium IB, auf 2,0 Jahre im Stadium IIB abnahm. Er betrug im Stadium IIC 2,3 Jahre und im Stadium IIIA 2,9 Jahre. Im Stadium IIIC war die Zeit zwischen Erstdiagnose und Progression mit 1,1 Jahren im Mittel am kürzesten.

	Stadium IB	Stadium IIA	Stadium IIB	Stadium IIC	Stadium IIIA	Stadium IIIB	Stadium IIIC
Minimum (Jahre)	0,3	0,5	0,4	0,3	0,5	0,1	0,2
Mittelwert (Jahre)	4,0	2,2	2,0	2,3	2,9	2,0	1,1
Median (Jahre)	3,4	2,2	1,5	1,3	2,7	1,4	0,8
Maximum (Jahre)	10,6	4,0	5,0	10,4	6,7	6,7	5,6
Anzahl der progredienten PatientInnen	22	14	15	19	15	25	15

Tabelle 10: Zeit Erstdiagnose bis Progress in Jahren, aufgeschlüsselt nach Stadien

3.4 S100 bezogene Ergebnisse

3.4.1 Anzahl der S100-Bestimmungen und Zeitabstände

Insgesamt waren im Datensatz 2400 S100-Werte vorhanden. Pro PatientIn waren es 1-62 Werte. Der Mittelwert lag bei 9 Messungen pro PatientIn, der Median bei fünf Messungen pro PatientIn (siehe Tabelle 11).

	Alle	Nichtprogredient	Progredient
Minimum	1	1	1
Mittelwert	9	4	12
Median	5	3	8
Maximum	62	26	62
Anzahl der S100-Messungen	2400	947	1453

Tabelle 11: Minimum, Mittelwert, Median und Maximum der Anzahl der S100-Messungen pro PatientIn

Rechnet man nur die Werte, welche bei den Nichtprogredienten gemessen wurden und addiert dazu jene Werte, die von den Progredienten vor der ersten Progression gemessen wurden, so kommt man auf gesamt 1138 S100-Werte. Am Tag der Progression selbst gemessene Werte sind hier inkludiert. Diese 1138 S100-Werte sind jene Werte, die bestimmt wurden, um eine erste Metastasierung zu erkennen. Die Abstände zwischen den Messungen betragen zwischen 0 und 62,3 Monate (0-5,2 Jahre). Im Mittel wurden bei den PatientInnen, die S100-Werte im Abstand von 6,5 Monaten bestimmt, der Median lag bei 3,4 Monaten. Im Stadium IB-IIB wurden die Werte im Mittel im Abstand von 7,2 Monaten bestimmt (Median 3,9 Monate) und im Stadium IIC-IIIC im Abstand von 5,9 Monaten (Median 3,3). Siehe Tabelle 12.

	Alle	IB-IIB	IIC-IIIC
Minimum	0,0	0,0	0,0
Mittelwert	6,5	7,2	5,9
Median	3,4	3,9	3,3
Maximum	62,3 (5,1 Jahre)	62,3 (5,1 Jahre)	45,4 (3,7 Jahre)

Tabelle 12: Zeitabstände zwischen den S100-Bestimmungen in Monaten. Alle und nach Stadien aufgeschlüsselt

3.4.2 S100-Werte im zeitlichen Verlauf zur Progression

Im Folgenden wurde untersucht, wie sich die S100-Werte von progredienten PatientInnen im zeitlichen Verlauf zur Progression verhalten. Diese Werte wurden mit denen von nichtprogredienten PatientInnen verglichen. Die S100-Werte der progredienten PatientInnen wurden dabei zeitlich aufgliedert, je nachdem wie weit der Zeitpunkt der S100-Bestimmung, von der Diagnose der ersten Progression entfernt war. Bei den Werten die 1-14 Tage nach Progression gemessen wurden, wurden jene Werte nicht miteingerechnet, die bereits nach chirurgischer Entfernung der Metastasen gemessen worden sind. Zum Teil wurden mehrere Werte pro PatientIn mitgerechnet, sodass die Zahlen in den Balken, der Anzahl der gemessenen S100-Werte entspricht und nicht der Anzahl der PatientInnen, bei denen sie bestimmt wurden.

Bei den Nichtprogredienten waren von 948 gemessenen Werten 7% (n=64) erhöht. Bei den progredienten PatientInnen war der Prozentsatz der pathologisch erhöhten S100-Werte umso höher, je näher der Messzeitpunkt an der Diagnose der Metastasierung war. Von den 142 S100-Werten, die mehr als vier Monate vor Progress gemessen wurden, waren 6% (n=9) erhöht. Von den 20 Werten, die 3-4 Monate vor Progress gemessen wurden, waren 10% (n=2) pathologisch. Von den 30 Werten die 1-2 Monate vor Progress gemessen wurden, waren 50% (n=15) erhöht, bei den 29 Werten, die 1-14 Tage nach Progress gemessen wurden, 48% (n=14) Siehe Abbildung 12.

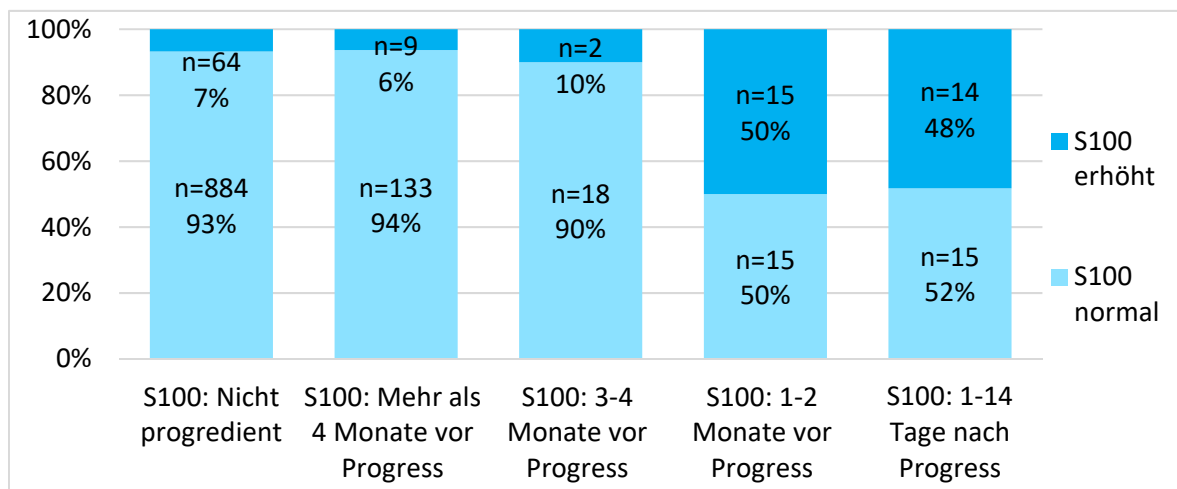


Abbildung 12: Anteil der erhöhten (0,105µg/l) S100-Werte bei progredienten PatientInnen in Abhängigkeit des zeitlichen Abstandes der Messung zur Progression, verglichen mit S100-Werten nichtprogredienter PatientInnen

Vergleicht man die Höhe der S100-Serumlevel von nichtprogredienten PatientInnen (Minimum: 0,009 µg/l, Mittelwert: 0,061 µg/l, Median: 0,049 µg/l, Maximum: 2,880 µg/l) mit den S100-Serumleveln von progredienten PatientInnen, deren Werte 90 Tage vor, bis 14 Tage nach Progress bestimmt wurden, so kommt man bei den Progredienten auf folgende Werte: Minimum: 0,023 µg/l, Mittelwert: 0,497 µg/l, Median: 0,088 µg/l, Maximum: 7,080 µg/l. Während bei den Nichtprogredienten Minimum, Mittelwert und Median im Normbereich (< 0,105 µg/l) lagen, ist bei den Progredienten Minimum und Median im Normbereich, der Mittelwert jedoch mit 0,497 µg/l deutlich über dem Grenzwert von 0,105 µg/l. Das Maximum ist bei beiden Gruppen im pathologischen Bereich. Bei der progredienten Gruppe ist der Maximalwert mit 7,080 µg/l deutlich höher als der Maximalwert in der nichtprogredienten Gruppe (2,880 µg/l) (siehe Tabelle 13).

	S100-Serumlevel nichtprogredienter PatientInnen	S100-Serumlevel progredienter PatientInnen 90 Tage vor, bis 14 Tage nach Progress gemessen
Minimum	0,009 µg/l	0,023 µg/l
Mittelwert	0,061 µg/l	0,497 µg/l
Median	0,049 µg/l	0,088 µg/l
Maximum	2,880 µg/l	7,080 µg/l
Anzahl der Werte	947	71

Table 13: Höhe der S100-Serumlevel die bei Progredienten 90 Tage vor, bis 14 Tage nach Progress bestimmt wurden, verglichen mit den S100-Serumleveln von Nichtprogredienten (Normwert <0,105µg/l)

Im Folgenden wurden nur die pathologischen S100-Werte der Progredienten und Nichtprogredienten miteinander verglichen und Minimum, Mittelwert, Median und Maximum für beide Gruppen berechnet. Bei den Progredienten waren sowohl Minimum, als auch Mittelwert, Median und Maximum höher als in der nichtprogredienten Gruppe (siehe Tabelle 14).

	Pathologische S100-Serumlevel bei Nichtprogredienten	Pathologische S100-Serumlevel bei Progredienten
Minimum	0,106 µg/l	0,116 µg/l
Mittelwert	0,228 µg/l	1,095 µg/l
Median	0,134 µg/l	0,358 µg/l
Maximum	2,880 µg/l	7,080 µg/l
Anzahl der S100-Werte	64	30

Tabelle 14: Vergleich der pathologischen (>0,105µg/l) S100-Serumlevel von progredienten PatientInnen mit denen von nichtprogredienten PatientInnen. Bei den Progredienten wurden jene Werte gezählt, die 90 Tage vor, bis 14 Tage nach dem ersten Progress bestimmt wurden

3.4.3 Anteil der erhöhten S100-Werte bei progredienten- im Vergleich zu nichtprogredienten PatientInnen

Die folgende Grafik (Abbildung 13) zeigt, wie viele PatientInnen in der Gruppe der Progredienten verglichen mit der Gruppe der Nichtprogredienten, innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert hatten. Hierbei wurde jedoch nicht berücksichtigt, wann die Werte abgenommen wurden und ob die progredienten PatientInnen zur Zeit der Blutabnahme tatsächlich Metastasen hatten oder nicht. Dunkelblau dargestellt sind die PatientInnen, die zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert hatten, hellblau diejenigen, bei denen nie ein erhöhter Wert gemessen wurde. So hatten 75% (n=97) der Progredienten zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert. Bei den Nichtprogredienten waren es lediglich 10% (n=27). Bei 234 der 261 nichtprogredienten PatientInnen war der S100-Wert immer richtig negativ. Die Zahlen (n=) in den Balken entsprechen der Anzahl der PatientInnen.

Unterteilt man die Gruppe der Progredienten noch einmal in jene, die zumindest einmal in ein Stadium IV progredient wurden und jene, die immer nur in ein Stadium III progredient waren, so zeigt sich, dass von denen, die nur in ein Stadium III progredient waren, 44% (n=12) zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert hatten. Bei denen, die in ein Stadium IV progredient wurden, wiesen 83% (n=85) zumindest einmal einen erhöhten S100-Wert auf (siehe Abbildung 13).

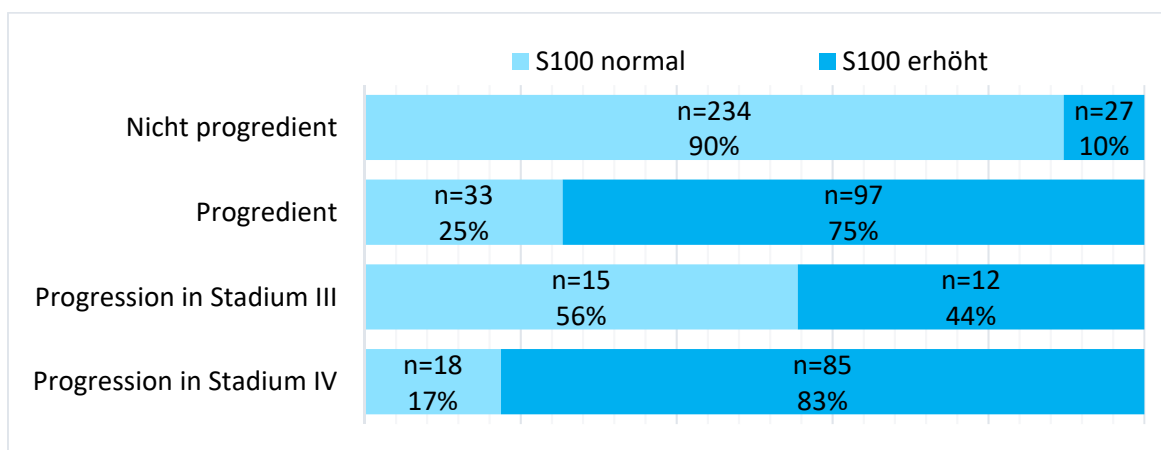


Abbildung 13: Zumindest ein erhöhter S100-Wert (>0,105µg/l) innerhalb der Nachbeobachtungszeit, bei Nichtprogredienten und Progredienten. Zumindest ein erhöhter S100-Wert bei denen die nur in ein Stadium III progredient wurden, verglichen mit denen die zumindest einmal in ein Stadium IV progredient wurden

3.4.4 S100: Sensitivität und Spezifität

Im Folgenden wurde von den nichtprogredienten PatientInnen der erste Wert für die Berechnungen herangezogen (n=261). Bei den Progredienten wurde jener S100-Wert ausgewertet, der in einem Zeitraum von drei Monaten vor, bis 14 Tage nach Diagnose der ersten Progression gemessen wurde. Da nur 59 PatientInnen zumindest eine Messung des S100-Wertes in diesem Zeitraum hatten, wurde hier nur mit Werten von diesen 59 progredienten PatientInnen gerechnet. Bei Mehrfachmessungen wurde der S100-Wert genommen, der der Diagnose der Progression am nächsten lag. Die restlichen 71, der gesamt 130 progredienten PatientInnen, hatten entweder keinen S100-Wert aus diesem Zeitraum, oder der Wert wurde erst nach Metastasektomie bestimmt.

Stadium IB-IIIC	Jede Art Progression vs. keine Progression	Progression in III vs. keine Progression	Progression in IV vs. keine Progression	Progression in Einzelorgan vs. keine Progression	Progression in Multiorgan vs. keine Progression
Anzahl aller Progredienten	59	30	29	21	17
Davon Anzahl falsch negativ	36	24	12	17	1
Davon Anzahl richtig positiv	23	6	17	4	16
Anzahl aller Nichtprogredienten	261	261	261	261	261
Davon Anzahl richtig negativ	250	250	250	250	250
Davon Anzahl falsch positiv	11	11	11	11	11
Anzahl aller Positiven	34	17	28	15	27
Anzahl aller Negativen	286	274	262	267	251
Anzahl PatientInnen gesamt	<u>320</u>	<u>291</u>	<u>290</u>	<u>282</u>	<u>278</u>

Tabelle 15: Anzahl der PatientInnen und Anzahl der positiven und negativen S100-Werte in den einzelnen Gruppen

Die Sensitivität der S100-Werte, die in einem Zeitraum von drei Monate vor, bis 14 Tage nach Progression gemessen wurden, betrug für alle Arten der Metastasierung 39%. Unterteilt man die Progredienten in Gruppen: Progression in Stadium III und Stadium IV, so zeigt sich, dass bei lokoregionären Metastasen die Sensitivität nur 20% betrug, wogegen sie bei Fernmetastasen bei 59% lag. In Bezug auf die Art der vorliegenden Metastasen zeigte sich, dass bei einer Einzelorganmetastasierung mit oder ohne Lymphknotenmetastasen die Sensitivität bei 19% lag, wogegen sie bei einer Multiorganmetastasierung 94% betrug. Die Sensitivität des S100-Wertes beim Vorliegen von reinen Haut- oder Lymphknotenmetastasen wurde hier nicht gesondert berechnet. Die Spezifität des S100-Wertes betrug im untersuchten PatientInnenkollektiv 96% (Tabelle 16).

	Jede Art von Progression (n=59)	Progression in Stadium III (n=30)	Progression in Stadium IV (n=29)	Progression in Einzelorgan (n=21)	Progression in Multiorgan (n=17)
SENSITIVITÄT	39%	20%	59%	19%	94%
SPEZIFITÄT (n=261)	96%				

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität bei jeder Art von Progression, sowie für Progression in Stadium III, Stadium IV, Einzelorgan und Multiorgan

Von den 261 Proben der nichtprogredienten PatientInnen, waren 250 (96%) richtig negativ und 11 (4%) falsch positiv. Von den 59 Proben der Progredienten, waren 23 (39%) richtig positiv und 36 (61%) falsch negativ. Von den 59 progredienten PatientInnen, waren 30 bei der ersten Progression in ein Stadium III progredient. Davon war der S100-Wert bei 6 (20%) richtig positiv und 24 (80%) falsch negativ. Die übrigen 29 PatientInnen waren in ein Stadium IV progredient. Bei ihnen waren 17 (59%) S100-Werte richtig positiv und 12 (41%) falsch negativ (siehe Tabelle 15).

Bei der ersten Progression hatten 21 PatientInnen eine Einzelorganmetastasierung mit oder ohne Lymphknotenmetastasen. Von diesen hatten 4 (19%) einen richtig positiven und 17 (81%) einen falsch negativen S100-Wert. 17 PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Progression eine Multiorganmetastasierung. Bei ihnen waren 16 (94%) Proben richtig positiv und 1 (6%) falsch negativ (siehe Tabelle 15).

3.4.5 Retrospektive Analyse der S100-Wert Bestimmungen bei Progredienten

Wie in Abbildung 14 dargestellt, hatten 50% (n=65) der PatientInnen, die progredient wurden, zumindest eine S100-Wert Bestimmung, die vor dem ersten Progress, oder am Tag der Progression selbst, stattfand. 28% (n=37) hatten die Messung dabei innerhalb von 90 Tagen vor Progression und 22% (n=28) mehr als 90 Tage vor Progress. Bei 50% (n=65) der progredienten PatientInnen lag gar kein S100-Wert bis zur Diagnose einer Progression vor, sondern erst danach. Damit lag bei insgesamt 93 (72%) der 130 progredienten PatientInnen kein S100-Wert zur „richtigen Zeit“ vor, also binnen 90 Tagen vor Progression. Dies war bei 5 PatientInnen dadurch begründet, dass sie bereits vor der Einführung des S100-Wertes erstmalig progredient wurden, also in den Jahren 2003 und 2004. Für die übrigen 88 PatientInnen wurde nicht untersucht, warum kein S100-Wert zum „richtigen Zeitpunkt“ vorlag. Es ist auch nicht genau bekannt, warum bei 50% der PatientInnen die erste S100-Wert Bestimmung erst nach Diagnose einer Progression erfolgte. Mögliche Gründe hierfür werden im Diskussionsteil genannt.

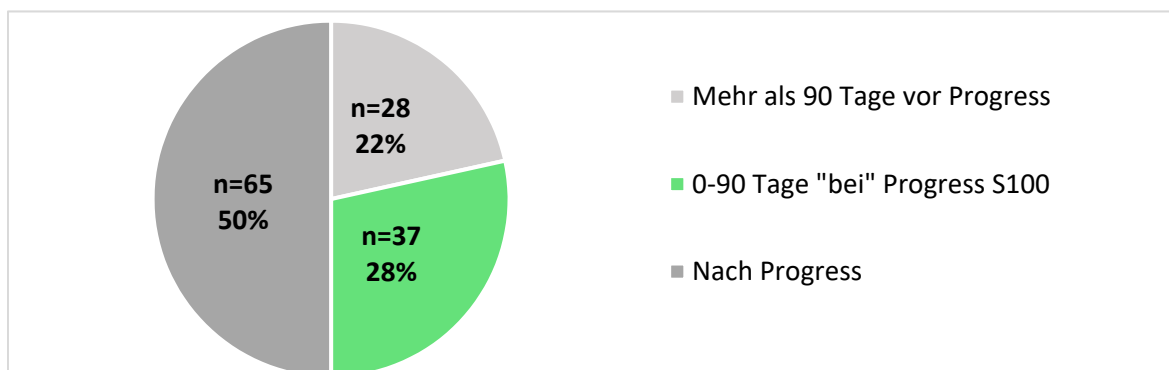


Abbildung 14: S100-Werte bei Progredienten PatientInnen > 90 Tage vor Progress, 0-90 Tage vor Progress und nach Progress

Von den 37 PatientInnen, die einen S100-Wert binnen 90 Tagen vor Progress hatten, war dieser bei 14 richtig positiv und bei 23 falsch negativ. Siehe Abbildung 15.

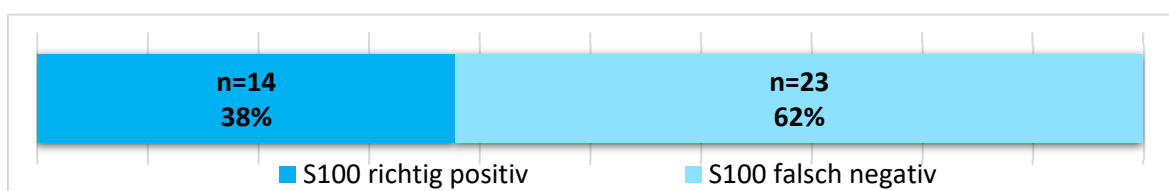


Abbildung 15: Anteil der richtig positiven und falsch negativen PatientInnen bei denen der S100-Wert binnen 90 Tagen vor dem Progress bestimmt wurde.

Im Folgenden wurde berechnet, bei wie vielen PatientInnen der erste Progress tatsächlich anhand eines pathologisch erhöhten S100-Wertes erstmalig erkannt wurde. Von den 14 (38%) PatientInnen, die einen erhöhten S100-Wert binnen 90 Tagen vor Progression hatten, wurde bei 6 PatientInnen die Progression bereits am selben Tag Anhand einer Bildgebung oder Symptomatik detektiert. Bei den übrigen 8 PatientInnen war der S100-Wert der erste Hinweis auf eine Metastasierung. Bei 23 (62%) der 37 PatientInnen, die binnen 90 Tagen vor Progression einen S100-Wert hatten, war dieser trotz Metastasierung unauffällig.

Somit war bei 8 (6%) der 130 progredienten PatientInnen ein erhöhter S100-Wert der erste Hinweis auf Metastasen. Bei den übrigen 122 (94%) PatientInnen wurde die erste Metastasierung entweder auf Grund von Symptomen oder anhand anderer Untersuchungen erstmalig erkannt (siehe Abbildung 16). Demgegenüber wurde bei 27 (10%) der 261 nichtprogredienten PatientInnen zumindest einmal ein falsch erhöhter S100-Wert gemessen. Bei den übrigen 234 (90%) nicht-progredienten PatientInnen, war der S100-Wert immer im Normbereich.

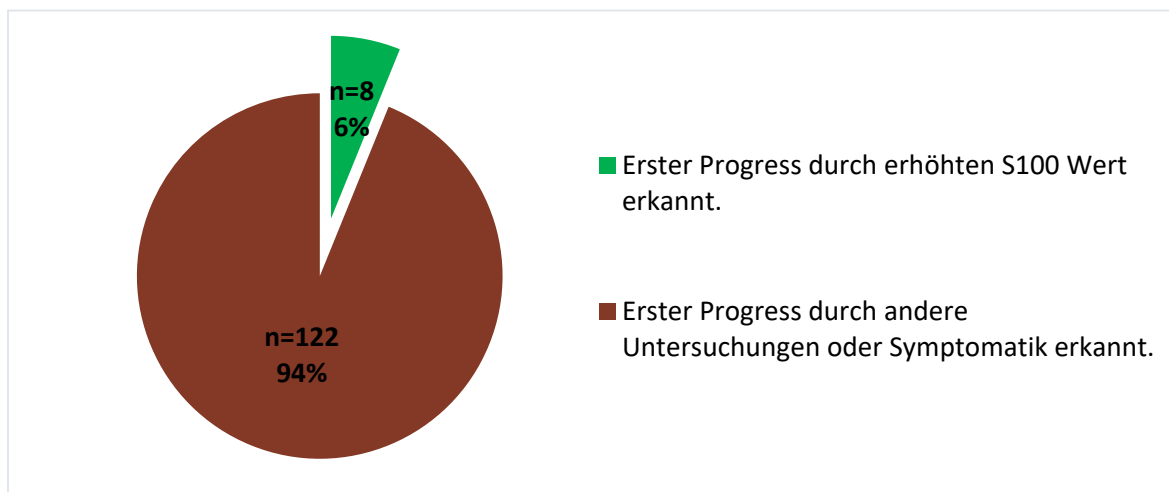


Abbildung 16: Zeigt wie die Metastasen bei der ersten Progression erstmalig entdeckt wurden. Erhöhter S100-Wert versus andere Diagnostika und/oder Symptome

Bei den 8 PatientInnen, bei denen ein erhöhter S100-Wert der erste Hinweis auf eine Metastasierung war, konnten in der Bildgebung folgende Metastasen nachgewiesen werden: Bei sechs PatientInnen lag eine Multiorganmetastasierung vor, ein/e PatientIn hatte Lymphknotenmetastasen und eine/r hatte Hirnmetastasen (siehe Tabelle 17).

Lokalisation der Metastasen	Anzahl der PatientInnen
Hirnmetastasen	1
Lymphknotenmetastasen	1
Multiorganmetastasen	6
Gesamtergebnis	8

Tabelle 17: Verteilung der Metastasenlokalisationen bei den PatientInnen, bei denen die erste Metastasierung anhand eines erhöhten S100-Wertes erstmals erkannt wurde

Die acht PatientInnen waren vor der Progression in folgenden Stadien: Eine/r war im Stadium IIB, zwei waren im Stadium IIC, zwei im Stadium IIIA, zwei im Stadium IIIB und ein/r im Stadium IIIC (siehe Tabelle 18).

Stadium vor der Progression	Anzahl der PatientInnen
IIB	1
IIC	2
IIIA	2
IIIB	2
IIIC	1
Gesamtergebnis	8

Tabelle 18: Stadium vor Progression bei den PatientInnen, bei denen ein erhöhter S100-Wert der erste Hinweis auf eine Metastasierung war

Es wurden 1138 S100-Werte von 391 PatientInnen bestimmt und dadurch bei 8 von 130 progredienten PatientInnen eine Metastasierung diagnostiziert. Somit haben im untersuchten PatientInnenkollektiv 0,7% der durchgeführten Bestimmungen des S100-Wertes tatsächlich zur Diagnose einer Metastasierung geführt.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Eignung des S100-Wertes zur Früherkennung von Metastasen in der Nachsorge des malignen Melanoms retrospektiv auszuwerten. Die dazu verwendeten Daten stammten von insgesamt 391 MelanompatientInnen des Universitätsklinikums für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikum Graz, bei denen zwischen 2003 und 2013 erstmalig eine Melanomerkrankung diagnostiziert wurde. Alle untersuchten PatientInnen hatten bei Diagnosestellung ein Melanom im Stadium IB-IIIIC nach der AJCC 2009 Klassifikation.

Als Hauptfragestellung sollte untersucht werden, in wie weit sich die Bestimmung des S100-Wertes in der Praxis wirklich bewährt hat. Zusätzlich erfolgte eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität des S100-Wertes. Außerdem wurden weitere Berechnungen durchgeführt, die unter anderem einen Überblick über die verwendeten Daten verschaffen sollten.

Mit einem Geschlechterverhältnis von 54% Männern zu 46% Frauen waren etwas mehr Männer als Frauen im untersuchten PatientInnenkollektiv. Dieses ist in den Krebsregisterdaten des Robert Koch Institut aus dem Jahr 2012 in etwa gleich hoch angegeben (15). Ein möglicher Grund für den Unterschied könnte sein, dass im hier untersuchten PatientInnenkollektiv erst PatientInnen ab Stadium IB aufgenommen wurden. Das heißt, alle PatientInnen mit dünneren Melanomen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Da Frauen bei Diagnosestellung häufiger dünnere Tumore haben als Männer (16), könnte dies also ein Grund für den Unterschied sein. Auch in einer Studie aus Deutschland bei der PatientInnen ab Stadium IB eingeschlossen wurden, waren ebenfalls etwas mehr Männer als Frauen (58,5% versus 41,5%) zu finden (13).

Bei der Lokalisation der Primärtumore konnten deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen gezeigt werden. So waren Melanome an den Extremitäten bei Frauen mit 64% wesentlich häufiger zu finden als bei Männern (36%), wogegen Melanome am Rumpf wesentlich häufiger bei Männern (70%) als bei Frauen (30%) vorlagen. Dieser Unterschied wird auch in der Literatur postuliert (7).

Von den 391 PatientInnen wurden 130 (33%) im Laufe der Nachbeobachtungszeit progredient. Allerdings war die Beobachtungszeit der einzelnen PatientInnen unterschiedlich lang. Die in der Literatur beschriebene schlechtere Prognose für Männer (16) konnte hier, anhand der Häufigkeit einer Progression versus keiner Progression, zwischen Männern (34% progredient) und Frauen (33% progredient) nicht gezeigt werden. Sehr wohl lässt sie sich aber anhand der hier gefundenen unterschiedlichen Metastasierungsmuster zwischen den Geschlechtern vermuten. Bei Frauen wurden bei der ersten Progression in erster Linie Metastasen gefunden, die laut Literatur (16) mit einer besseren Prognose assoziiert sind. Bei Männern dagegen erfolgte die erste Metastasierung eher viszeral. 35% der Frauen hatten beim ersten Progress Hautmetastasen, aber nur 21% der Männer. Dagegen hatten Männer bei der ersten Progression sowohl häufiger Einzelorgan- (28%) als auch Multiorganmetastasen (30%) als Frauen, von denen 19% Einzelorgan- und 24% Multiorganmetastasen aufwiesen. Lymphknotenmetastasen waren bei Frauen (22%) und Männern (21%) etwa gleich häufig zu finden. Laut den Angaben in der Literatur haben PatientInnen mit Haut und Lymphknotenmetastasen eine bessere Prognose als jene mit viszeralen Metastasen (16). Bei PatientInnen mit viszeralen Metastasen haben wiederum jene mit Einzelorganmetastasen eine bessere Prognose als solche mit Multiorganmetastasen (16). Möglicherweise ist der hier gezeigte Unterschied im Metastasierungsmuster ein Grund für die, in der Literatur beschriebene schlechtere Prognose bei männlichen Patienten im Stadium IV (16).

Bei der Untersuchung der Progression, bezogen auf die einzelnen Stadien, zeigte sich, dass von Stadium IB-IIC der Anteil der PatientInnen die progredient wurden von 17% im Stadium IB auf 57% im Stadium IIC anstieg. Im Stadium IIIA betrug er mit nur 33% wieder etwas weniger und stieg dann bis zum Stadium IIIC auf 79% an. Hier ist wieder zu beachten, dass nicht genau untersucht wurde innerhalb welchen Zeitraumes diese Progression erfolgte und dass die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zum Teil sehr klein waren. In den Leitlinien werden die Metastasierungsraten bei PatientInnen im Stadium IIC mit 44,3% angegeben, im Stadium III mit 51% (1). Auch in der Literatur wird erwähnt, dass PatientInnen im Stadium IIC ein Metastasierungsrisiko haben, welches mit PatientInnen in einem frühen Stadium III vergleichbar ist (1). Die in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen Tumorstadium und Prognose (1) zeigt sich auch in den hier untersuchten Daten,

wie etwa die bessere Prognose bei PatientInnen im Stadium IIIA verglichen zum Stadium IIC (1).

Die, im weiteren berechneten Zusammenhänge zwischen Ausgangsstadium und Progression in ein Stadium III oder Stadium IV, sind aufgrund geringer Fallzahlen mit Vorbehalt zu betrachten. Der Unterschied zwischen einer Progression in Stadium III und Stadium IV je nach Geschlecht zeigte wieder, dass Männer beim ersten Progress eher in ein höheres Tumorstadium progredient wurden als Frauen. Dies lässt sich mit den Beschreibungen in der Literatur vereinbaren, in denen dem männlichen Geschlecht eine schlechtere Prognose postuliert wird (16).

Bei den Berechnungen zur Tumordicke der progredienten und nichtprogredienten PatientInnen zeigte sich, dass PatientInnen, die progredient waren, im Schnitt eine höhere Tumordicke hatten als diejenigen, die nichtprogredient wurden. Es ist bekannt, dass die Tumordicke beim Melanom einen wichtigsten prognostischen Parameter, insbesondere bei noch nicht metastasierten Melanomen, darstellt (7,1,16).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der untersuchten PatientInnen lag bei 61,1 Jahren. Wobei Frauen mit 60,7 Jahren im Schnitt etwa 1 Jahr jünger waren als Männer (61,5 Jahre). Im Median betrug der Altersunterschied zwischen Frauen und Männern sogar 3,5 Jahre (61,2 Jahre vs. 64,8 Jahre). Laut Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institutes erkrankten Frauen im Schnitt mit 59 Jahren und Männer mit 67 Jahren an einem Melanom (15). Allerdings sind dies Berechnungen aus allen Tumorstadien und nicht wie hier nur für die die Stadien IB-IIIC, was ein möglicher Grund für den Unterschied zwischen den Werten in dieser Arbeit und den Werten in der Literatur sein könnte.

Bei der Aufschlüsselung des Alters bei Erstdiagnose auf die einzelnen Stadien zeigte sich, dass das mediane Ersterkrankungsalter mit steigender Tumordicke vom Stadium IB mit 60,3 Jahren bis Stadium IIC auf 70,8 Jahre anstieg. Damit erkrankten PatientInnen im Stadium IB im Median mehr als 10 Jahre früher als PatientInnen im Stadium IIC. Daraus könnte man schließen, dass PatientInnen mit dickeren Tumoren und damit schlechterer Prognose, möglicherweise erst später zum Arzt gegangen sind. Oder, dass Melanome in höherem Alter schneller wachsen und älteren PatientInnen deshalb bereits bei Diagnose

dickere Tumore hatte. Diese Ergebnisse würden sich auch mit den Angaben in der Literatur decken, wo ebenfalls von dickeren Primärtumoren und schlechterer Prognose bei älteren- im Vergleich zu jüngeren PatientInnen berichtet wird (16). Laut den Angaben in der Literatur ist das Alter auch unabhängig von der Tumordicke ein Risikofaktor für eine schlechtere Prognose (16). Dies gilt insbesondere für PatientInnen > 60 Jahren (16). Als mögliche Ursache dafür wird in Expertenkreisen die, mit zunehmendem Alter sinkende Leistung des Immunsystems vermutet (16). Der Zusammenhang zwischen Alter und Prognose konnte jedoch in erster Linie nur für die Stadien I und II gezeigt werden (16). Im Stadium III ist der Einfluss des Alters auf die Prognose umstritten (16). In den hier untersuchten Daten waren die PatientInnen im Stadium IIIA im Median um 14,3 Jahre jünger als PatientInnen im Stadium IIIB, aber auch die PatientInnen im Stadium IIIC waren 7,9 Jahre jünger als PatientInnen im Stadium IIIB. Somit konnte auch in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen Alter und Prognose je nach Tumorstadium bei Erstdiagnose bei PatientInnen im Stadium III festgestellt werden. Allerdings sind im Stadium IIIC nur 19 PatientInnen untersucht worden.

Bei den Berechnungen zum rezidivfreien Überleben konnte gezeigt werden, dass sich die Zeitspanne zwischen Diagnose und Progression vom Stadium IB bis Stadium IIC von im Median 3,4 Jahren auf 1,3 Jahre verkürzte. Auch bei PatientInnen im Stadium III, hatten jene mit dem niedrigsten Stadium (IIIA), das längste rezidivfreie Überleben (2,7 Jahre) und jene mit dem höchsten Stadium (IIIC), das Kürzeste (0,8 Jahre). Somit wurden PatientInnen mit steigendem Tumorstadium nicht nur häufiger, sondern auch früher progredient. Allerdings zeigte sich auch hier, dass PatientInnen im Stadium IIIA, also in einem frühen Stadium III eine bessere Prognose hatten als jene im Stadium IIC, also in einem hohen Stadium II. Dieser Zusammenhang wird auch in der Literatur beschrieben (1).

Beim Vergleich der S100-Werte von progredienten PatientInnen mit denen von nichtprogredienten PatientInnen zeigte sich, dass die Werte der progredienten PatientInnen sowohl im Minimum als auch in Mittelwert, Median und Maximum höher waren als die der nichtprogredienten PatientInnen. Minimum und Median lagen aber bei beiden Gruppen im Normbereich. Der niedrigste S100-Wert betrug bei den Progredienten

0,023 µg/l und war damit deutlich unter dem Grenzwert von 0,105 µg/l. Folglich lässt sich auch bei sehr niedrigen S100-Werten eine Metastasierung nicht ausschließen.

Beim Vergleich der rein pathologischen Werte der beiden Gruppen zeigte sich, dass bei den tatsächlich progredienten PatientInnen die pathologischen S100-Werte höher waren als bei den Nichtprogredienten. Daraus könnte man schließen, dass sehr hohe pathologische S100-Werte eine Metastasierung wahrscheinlicher erscheinen lassen als niedrigere Werte. Allerdings war das Minimum bei den progredienten PatientInnen fast gleich hoch, wie bei den nichtprogredienten und das Maximum auch bei den nichtprogredienten mit 2,880 µg/l 27mal so hoch, wie der unterste pathologische Grenzwert. Somit sind auch deutlich erhöhte S100-Werte keine Garantie für eine Metastasierung, können aber sehr wohl ein Indiz dafür sein.

Der, in dieser Arbeit untersuchte Zusammenhang zwischen der Höhe des S100-Wertes im zeitlichen Abstand zur Diagnose einer Metastasierung zeigte, dass bei den hier untersuchten Blutwerten erst ab 2 Monaten vor Diagnose der Metastasen auch tatsächlich deutlich häufiger erhöhte S100-Werte bei den progredienten Patientinnen gefunden werden konnten. Werte, die mehr als 60 Tage vor Diagnose der Progression bestimmt wurden, waren deutlich seltener erhöht. In den Leitlinien ist der kürzeste Abstand zwischen den Bestimmungen des S100-Wertes 3 Monate. Würde man die Abstände auf 2 Monate reduzieren, könnten zwar wahrscheinlich bei mehr PatientInnen Metastasen gefunden werden, allerdings gilt dies in erster Linie für PatientInnen mit hoher Tumorlast und es würde sich damit wahrscheinlich auch die absolute Anzahl falsch positiver S100-Wert Messungen erhöhen. Der Zusammenhang zwischen Sensitivität des S100-Wertes im zeitlichen Abstand zur Diagnose einer Metastasierung wurde auch in der Studie von Gebhardt et al. gezeigt (13).

In dieser Arbeit, wie auch in anderen Arbeiten (13) hat sich gezeigt, dass der S100-Wert die höchste Sensitivität bei PatientInnen mit hoher Tumorlast hat. Bei niedriger Tumorlast ist der S100-Wert häufig falsch negativ. Auch die PatientInnen, deren erster Progress anhand eines hohen S100-Wertes erstmalig diagnostiziert wurde, hatten zum größten Teil eine hohe Tumorlast. Die Sensitivität des S100-Wertes betrug für alle Arten der Metastasierung gerade einmal 39%. Gebhardt et al. geben bei identem Cutoff-Wert (0,105 µg/l) in ihrer

Arbeit eine Sensitivität des S100-Wertes von 55% an (13). Bei hoher Tumorlast geben sie eine Sensitivität des S100 von 84% an (13). Diese betrug bei den, für die Diplomarbeit ausgewerteten PatientInnen mit hoher Tumorlast 94% und war damit etwas besser als in der Arbeit von Gebhardt et al. Allerdings wurde in den beiden Arbeiten „hohe Tumorlast“ etwas unterschiedlich definiert. Bei PatientInnen mit Einzelorganmetastasen und PatientInnen mit lokoregionärer Metastasierung zeigte sich die schlechteste Sensitivität mit 19% bzw. 20%. Beim Vorliegen von Fernmetastasen betrug die Sensitivität 59%. Das heißt aber, dass damit immer noch 41% der fernmetastasierten PatientInnen falsch negativ waren und dadurch vom S100-Wert nicht als metastasiert erkannt wurden. Bei den Berechnungen zur Sensitivität sollte berücksichtigt werden, dass die PatientInnenanzahl, insbesondere in den Untergruppen, gering war.

Die, in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse decken sich weitestgehend mit denen in der Literatur, wie etwa die Aussage, dass die Sensitivität für hohe Tumorlasten besser ist als für niedrige und, dass die Sensitivität umso höher ist, je zeitnäher die Untersuchung zur Feststellung der Metastasierung erfolgte. Unterschiede sind in erster Linie auf die unterschiedliche Durchführung der Studien, die unterschiedlichen Kriterien in der Auswahl der Messzeitpunkte im Abstand zur Diagnose der Metastasen und der unterschiedlichen Kategorien von Metastasen zu sehen.

Die Spezifität des S100-Wertes bei den hier untersuchten PatientInnen betrug 96% und war damit vergleichbar mit den Angaben in der Literatur, wo dem S100-Wert bei einem Cutoff-Wert von 0,100 µg/l eine Spezifität von 94% und bei 0,110 µg/l eine Spezifität von 95% attestiert wird (9). In einer Arbeit von Gebhardt et al. wird die Spezifität des S100-Wertes mit einem Cutoff-Wert von 0,105 µg/l bei MelanompatientInnen mit 88-90% angegeben (13).

Im untersuchten PatientInnenkollektiv wurden retrospektiv betrachtet 1138 S100-Werte von 391 PatientInnen vor einer ersten Progression bestimmt. Somit waren dies jene S100-Werte, die mit dem Ziel der Detektion einer ersten Metastasierung durchgeführt wurden. Retrospektiv betrachtet wurde dadurch bei 8 von 130 progredienten PatientInnen eine Metastasierung aufgrund eines erhöhten S100 Wert erstmalig entdeckt. 6 der 8 PatientInnen waren zu diesem Zeitpunkt bereits multiorganmetastasiert. Bei PatientInnen

mit Multiorgan- bzw. Lymphknotenmetastasen ist fraglich, ob nicht bei allen oder zumindest einigen ebenfalls Lymphknotenmetastasen vorgelegen haben, die eventuell ebenso durch eine körperliche Untersuchung oder Sonographie entdeckt werden hätten können. Außerdem ist in Anbetracht der hohen Tumorlast ebenfalls fraglich, ob bei diesen Patientinnen die Metastasen nicht ohnehin kurze Zeit später aufgrund einer Symptomatik evident geworden wären.

Die Frage, ob die S100 Untersuchung durch die Detektion der Metastasen diesen 8 PatientInnen tatsächlich einen Vorteil, etwa im Sinne einer Lebensverlängerung oder ähnlichem, gebracht hat, lässt sich an dieser Stelle nicht beantworten, da dies in dieser Arbeit nicht gezielt untersucht wurde. Aufgrund der ausgeprägten Metastasierung ist bei diesen PatientInnen von einer deutlich reduzierten Lebenserwartung und einem palliativen Therapiesetting auszugehen. Eine Ausnahme bildet hier eventuell noch der/die PatientIn mit reinen Lymphknotenmetastasen.

Bei 27 der 261 nichtprogredienten PatientInnen wurden innerhalb der Nachbeobachtungszeit zumindest einmal ein falsch positiver S100-Wert gemessen. Ein falsch positiver Befund zieht nicht nur unnötige Folgeuntersuchungen nach sich, sondern kann für den/die PatientIn eine immense psychische Belastung bedeuten, da es das Wiederauftreten einer potentiell tödlichen Erkrankung heißen kann. Andererseits hatten 234 gesunde PatientInnen immer einen richtig negativen S100-Wert. Somit war der S100-Wert für sie eine weitere Bestätigung dafür, dass ihre Melanomerkrankung nicht wieder aufgetreten ist. Den übrigen 122 progredienten PatientInnen, bei denen die Metastasierung nicht mittels S100-Wert gefunden wurde, hat sie routinemäßige Bestimmung des S100-Wertes in Hinblick auf die Detektion von Metastasen keinen Vorteil gebracht. Bei 6 dieser 122 PatientInnen war er zumindest gleichzeitig mit einer Bildgebung oder Symptomatik erhöht, aber nicht der einzige/erste Hinweis auf eine Metastasierung.

Die S100-Untersuchungen sollten bei den PatientInnen leitliniengerecht durchgeführt worden sein. Die S100-Werte zur Detektion von Metastasen wurden im Median im Abstand von 3,4 Monaten bestimmt. Im Mittel waren es immer noch 6,5 Monate. Dies entspricht auch prinzipiell den Empfehlungen in den Leitlinien (1), wobei bei dem hier untersuchten

PatientInnenkollektiv nicht untersucht wurde, in welchem Abstand zur Erstdiagnose die Untersuchungen erfolgten.

Mögliche Gründe, warum der S100-Wert nur bei so wenigen PatientInnen tatsächlich zum Erkennen der Metastasen geführt hat, sind, dass bei 65 (50%) der progredienten PatientInnen der erste S100-Wert erst nach erkannter Progression bestimmt wurde, somit hätte die Metastasierung gar nicht durch den S100-Wert gefunden werden können, da es vorher keinen S100-Wert gab. Hier ist noch zu beachten, dass bei 5 der 65 PatientInnen die erste Progression in den Jahren 2003 und 2004 auftrat, also vor den ersten S100-Bestimmungen. Wenn man, wie in dieser Arbeit, davon ausgeht, dass ein Zeitraum von bis zu 90 Tagen vor Progression der Zeitraum ist, indem Metastasen mit dieser Methode detektiert werden sollen - das sind die kürzesten empfohlenen S100-Bestimmungsintervalle in der Melanomnachsorge (1) - so hatten lediglich 37 (28%) progrediente PatientInnen innerhalb dieses Zeitraumes vor Progression eine Bestimmung des S100-Wertes. Davon wurden die Metastasen bei 8 PatientInnen auch tatsächlich durch den auffälligen S100-Wert gefunden. Bei 6 war er gleichzeitig mit einer Symptomatik oder Bildgebung positiv und bei den restlichen 23 PatientInnen war der S100-Wert trotz Metastasierung unauffällig. Bei 28 (22%) der 130 progredienten PatientInnen gab es zumindest einen S100-Wert vor der Progression, allerdings lag dieser mehr als 90 Tage zurück und wurde damit als nicht mehr aussagekräftig bewertet. Somit muss man sagen, dass bei 72% (n=93) der PatientInnen die Metastasierung, selbst wenn der Wert auffällig gewesen wäre, gar nicht mittels S100 gefunden werden konnte, da die S100-Bestimmung bei diesen PatientInnen retrospektiv betrachtet zum „falschen“ Zeitpunkt durchgeführt wurde. Der Grund dafür wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht, sodass sich hier nur Mutmaßungen anstellen lassen. Folgende mögliche Ursachen wären für diesen hohen Anteil an PatientInnen, die keine S100-Wert Bestimmung zum „richtigen Zeitpunkt“ hatten denkbar: Möglicherweise waren in den damals gültigen Leitlinien andere S100-Bestimmungsintervalle empfohlen. Insbesondere bei Einführung der S100-Wert Messungen könnte es sein, dass diese noch nicht bei allen PatientInnen regelmäßig bestimmt wurden. Weiters ist es möglich, dass die Metastasen zu einem Zeitpunkt aufgetreten sind, zudem die S100-Wertbestimmung in weiteren Abständen (also etwa nur alle 6 Monate), oder gar nicht mehr empfohlen war, so wie dies auch heute noch bei

PatientInnen deren Erstdiagnose bereits längere Zeit zurückliegt (1), der Fall ist. Ebenso könnte es sein, dass die PatientInnen nicht in den vorgeschriebenen Intervallen zur Nachsorge gekommen sind. Für PatientInnen, welche bereits bei Erstdiagnose im Stadium III waren, könnte auch der Ausschluss der S100-Werte aus der Auswertung, die vor der Operation der Lymphknotenmetastasen bestimmt wurden, der Grund sein.

Bei der Auswertung der Ausgangsstadien, aus denen die PatientInnen progredient wurden, zeigte sich, dass bei keinem/keiner einzigen PatientIn im Stadium IB die Metastasierung anhand eines erhöhten S100-Wertes gefunden wurde. Somit war, retrospektiv betrachtet, die Bestimmung des S100-Wertes zur Detektion von Metastasen, im untersuchten PatientInnenkollektiv zumindest für die PatientInnen im Stadium IB im Hinblick auf die Metastasen-Früherkennung nicht zielführend. Auch im Stadium IIB und IIIC wurde jeweils lediglich bei einem/einer PatientIn die Metastasierung anhand eines auffälligen S100-Wertes diagnostiziert. In den Stadien IIC-IIIB waren es jeweils 2 PatientInnen.

In der hier durchgeführten Untersuchung wurde nur der erste Progress berücksichtigt. Somit beziehen sich die Ergebnisse nur auf PatientInnen, die nach der Erstdiagnose einer Melanomerkrankung noch keinen Progress hatten. Der Einsatz des S100-Wertes bei PatientInnen, die in der Vergangenheit bereits progredient waren, wurde hier nicht untersucht. Außerdem sollte bedacht werden, dass nur ein bestimmter, durch die Ein- und Ausschlusskriterien definierter Teil aller MelanompatientInnen des Universitätsklinikums für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikum Graz, analysiert wurde. Dabei sollte man bedenken, dass zahlreiche PatientInnen aus den unterschiedlichsten Gründen nicht in dieser Arbeit berücksichtigt wurden und die Auswertungen somit nur ein Bild der hier inkludierten PatientInnen widerspiegeln.

Im Laufe der Arbeiten für diese Diplomarbeit hat sich gezeigt, wie schwierig es ist, eine retrospektive Datenauswertung zu machen und dennoch genug Daten für eine aussagekräftige statistische Auswertung zu bekommen. Von den etwa 2500 PatientInnen, welche in der „Melanomdatenbank“ eingetragen waren, erfüllten nur knapp 400 die notwendigen Kriterien für die Diplomarbeit. Da die Anzahl der PatientInnen mit auswertbaren Daten in den einzelnen Kategorien zum Teil gering war, wurde bei vielen Berechnungen auf Auswertungen von Untergruppen weitgehend verzichtet.

Berechnungen des positiven- und negativen prädiktiven Wertes wurden ebenfalls nicht durchgeführt, da diese abhängig von der Prävalenz sind und das Verhältnis von progredienten zu nichtprogredienten PatientInnen, im untersuchten PatientInnenkollektiv, sehr wahrscheinlich nicht dem tatsächlichen Verhältnis entspricht (5).

Aufgrund der hohen Sensitivität bei hoher Tumorlast, scheint die Bestimmung des S100-Wertes durchaus geeignet zu sein, um PatientInnen mit ausgeprägter Metastasierung zu detektieren, sofern die Untersuchung zum „richtigen Zeitpunkt“ durchgeführt wird. Um den „richtigen Zeitpunkt“ zu erhalten, müssten die S100-Wert Bestimmungen in kürzeren zeitlichen Abständen erfolgen, was jedoch auch mit einer erhöhten Anzahl falsch positiver Befunde, und damit weiteren diagnostischen Abklärungen derselben, einhergehen würde. Aufgrund der niedrigen Sensitivität bei geringer Tumorlast, scheint der S100 Wert nur bedingt geeignet, um eine Metastasierung frühzeitig zu finden.

Mit einer Spezifität von 96% war der Test sehr gut in der Lage, gesunde PatientInnen korrekt als solche zu identifizieren. Aufgrund der hohen Spezifität wäre seine Eignung als Bestätigungstest, bei Verdacht auf eine Metastasierung, naheliegend (5). Es wäre zu prüfen, ob ein spezifischerer Einsatz der S100-Testung nicht eventuell zielführender für den/die PatientIn wäre, etwa um einen, in der bildgebenden- oder klinischen Untersuchung bestehenden Verdacht einer Metastasierung zu erhärten, oder eben zu entkräften. Weitere multizentrische prospektive Studien wären notwendig, um diese Fragen zu klären.

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [Internet]. Langversion 2.0. Juli 2016 [zitiert am 31.10.2017]. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf
2. Schrödel A. Der High-Dose-Hook-Effekt. *Biologie in unserer Zeit*. 2011/August; 41 (Ausg. 4):231. DOI:10.1002/biuz.201190059
3. Kretschmer L. Metastasenchirurgie. In Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. *Tumoren der Haut Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010: 360.
4. Pfitzmann R. Pschyrembel online. Resektion [Internet]. 14 November 2017 [zitiert am 02.02.2018]. URL: <https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/R1-Resektion/KOJPJ/doc/>
5. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. Grundlagen der Inneren Medizin. In Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, Hrsg. *Die Innere Medizin Referenzwerk für den Facharzt*. 11 Aufl. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2007: 9.
6. Walther R, Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel online. Signaltransduktion [Internet]. 10 November 2017 [zitiert am 02.02.2018]. URL: <https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/Signaltransduktion/KOPT3/doc/>

7. Roesch A, Berking C. Melanom. In Ruzicka T, Hrsg. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Medizin; 2012: 1710-1725.
8. Thomas L. Tumormarker. In Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012: 1610-1618.
9. Reichenauer S. Luminometrische Bestimmung von Protein S100 bei malignem Melanom [Dissertation]. Tübingen: Medizinische Fakultät Eberhard Karls Universität; 2006.
10. Thomas L. Lactat-Dehydrogenase LDH. In Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012: 123-129.
11. Ulrich A. Zur diagnostischen Wertigkeit des S100B-Proteins und der Neuronenspezifischen Enolase bei leichten Schädel-Hirn-Verletzungen im Kindesalter [Dissertation]. Leipzig: Medizinische Fakultät Universität Leipzig; 2010.
12. Thomas L. S100. In Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012: 1695-1698.
13. Gebhardt C, Lichtenberger R, Utikal J. Eignung und Probleme von Serum S100 als Biomarker zur Verlaufskontrolle bei Hochrisiko-Melanompatienten. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016/Februar; 14(2):158-165. DOI: 10.1111/ddg.50_12727

14. *Firma Roche. S100. Produktbeschreibung. Firma Roche, Medizin; 2004.*
15. *Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Malignes Melanom der Haut [Internet]. 2015 [zitiert am 22.11.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_no_de.html*
16. *Näher H, Enk A. Onkologie, Hämatologie - Daten und Informationen. Prognostische Faktoren beim malignen Melanom [Internet]. 01 Dezember 2006 [zitiert am 22.11.2017]. URL: <http://www.onkodin.de/e2/e55749/e56330/e56331/>*

