

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln Klinik und Poliklinik
für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. Christiane Bruns

Evaluation der operativen Intervention gegen konservative Therapie bei pulmonaler Metastasierung des malignen Melanoms

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Abraham Goitom

promoviert am 07.04.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln sowie das
Jahr der Erstellung 2026.

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt zunächst meinem Doktorvater und Betreuer **Herrn PD Dr. med. Georg Schlachtenberger** für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Anleitung anfertigen zu dürfen, sowie für seine fachliche Expertise, seine stetige Unterstützung, das entgegengebrachte Vertrauen und die wertvolle Hilfe bei der Aufbereitung der statistischen Daten.

Mein Dank gilt ebenfalls **Univ.-Prof. Dr. Thorsten Wahlers** und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie für das Bereitstellen eines Arbeitsplatzes sowie den gewährten Zugang zu den Computersystemen der Uniklinik Köln.

Des Weiteren gilt mein Dank **Univ.-Prof. Dr. Esther von Stebut-Borschitz**, Leiterin der Klinik für Dermatologie der Uniklinik Köln, für die Unterstützung dieser Arbeit sowie **Univ.-Prof. Dr. Cindy Franklin** für ihre wertvolle Mitarbeit als Ansprechpartnerin und das Bereitstellen der dermatologischen Patientendaten.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden – für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihren unerschütterlichen Rückhalt in allen Phasen des Studiums und dieser Dissertation.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1. Allgemein	9
2.2. Malignes Melanom	9
2.3. Metastasen	11
2.4. Konservative Therapie	12
2.5. Metastasektomie	18
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Patientenkollektiv	23
3.2. Statistische Analyse	25
4. ERGEBNISSE	27
4.1. Patientencharakteristika	27
4.1.1. Geschlecht, Alter und Body Mass Index der Patienten	27
4.1.2. Aktivitätsindices der Patienten	27
4.1.3. Komorbiditäten der Patienten	28
4.2. Krankheitscharakteristika	28
4.2.1. Histologie	28
4.2.2. Staging und Grading	29
4.2.3. Therapieverfahren des Primarius	31
4.2.4. Beschreibung der Metastasen	33
4.3. Therapie der Metastasen	38
4.4. Komplikationen	39
4.5. Überlebensanalyse	41

4.5.1.	Patienten mit konservativer Therapie	42
4.5.2.	Patienten mit operativer Therapie	42
4.6.	Prognostische Parameter	43
4.6.1.	Einfluss Tumorcharakteristika	43
4.6.2.	Einfluss Komorbiditäten	45
4.6.3.	Einfluss Metastasenanzahl	45
4.6.4.	Einfluss Chemotherapie	46
5.	DISKUSSION	47
5.1.	Diskussion	47
5.2.	Limitationen	52
5.3.	Fazit	53
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54
7.	ANHANG	59
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	60
8.1.	Publikationen	60

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Protoonkogen)
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval / Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CUP	Cancer of Unknown Primary / Krebs unbekanntem Ursprungs
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
HPV	Humanes Papillomvirus
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
KFI	Krankheitsfreies Intervall
LDH	Laktatdehydrogenase
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
UICC	Union internationale contre le cancer
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie

1. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Analyse und Gegenüberstellung zweier unterschiedlicher Therapieansätze zur Behandlung pulmonaler Metastasen bei Patienten mit malignem Melanom. Untersucht wurden die Langzeitverläufe nach kurativer Metastasentherapie, wobei das Augenmerk insbesondere auf dem Gesamtüberleben sowie dem krankheitsfreien Intervall (KFI) lag. Zusätzlich wurde der Einfluss verschiedener klinischer und pathologischer Parameter auf das Überleben unabhängig von der gewählten Therapieform evaluiert.

Zwischen Januar 2012 und Januar 2020 wurden insgesamt 87 Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Metastasen eines malignen Melanoms am Universitätsklinikum Köln behandelt. Die Versorgung erfolgte entweder in der Klinik für Dermatologie unter der Leitung von Prof. Dr. Esther von Stebut-Borschitz oder in der Abteilung für Herzchirurgie, Thoraxchirurgie und Intensivmedizin (Leitung: Prof. Dr. Thorsten Wahlers).

49 der eingeschlossenen Patienten erhielten eine operative Resektion der pulmonalen Metastase, während 38 Patienten ausschließlich konservativ mittels Chemo-, Immun-, zielgerichteter oder Strahlentherapie behandelt wurden. Die Verlaufsbeobachtung erfolgte mithilfe klinischer Dokumentation und bildgebender Nachsorge.

Die Analyse ergab ein signifikant verlängertes 5-Jahres-Überleben in der operativ behandelten Kohorte im Vergleich zur konservativen Gruppe (44,4 % vs. 14,4 %; $p = 0,02$). Auch das krankheitsfreie Intervall fiel in der chirurgisch behandelten Subgruppe mit durchschnittlich 41,7 Monaten länger aus als bei den konservativ therapierten Patienten (31,6 Monate). Die 1- und 3-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich hingegen weniger deutlich und erreichten keine statistische Signifikanz. Auffällig war zudem, dass in der operierten Subgruppe häufiger Patienten mit singulären, größeren Metastasen und einem insgesamt günstigeren N-Status behandelt wurden. In der konservativen Gruppe hingegen wiesen mehr Patienten multiple Herde und ungünstigere Ausgangsbedingungen auf. Zudem waren Patienten der chirurgischen Gruppe häufiger in einem besseren Allgemeinzustand, gemessen an ASA-Score und Komorbiditäten.

Besonders ausgeprägt war der Überlebensvorteil nach chirurgischer Therapie bei Patienten ohne BRAF-Mutation ($p = 0,02$). Darüber hinaus war ein erhöhter LDH-Wert bei Diagnosestellung mit einer früheren Metastasierung assoziiert, ebenso wie ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Primäresektion und ein fortgeschrittener N-Status.

Komplikationen nach operativen Eingriffen traten vergleichsweise selten auf, wobei minimalinvasive Verfahren wie die Keilresektion deutlich geringere Komplikationsraten aufwiesen als anatomische Resektionen. Innerhalb von 30 Tagen nach Therapie verstarb kein Patient.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine sorgfältig ausgewählte Patientengruppe mit pulmonalen Metastasen eines malignen Melanoms von einer operativen Therapie deutlich profitieren kann. Vor dem Hintergrund moderner systemischer Therapien erscheint die Rolle der Metastasektomie nach wie vor bedeutsam, erfordert jedoch eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung und sollte in zukünftigen Studien weiter differenziert untersucht werden.

2. Einleitung

2.1. Allgemein

Krebserkrankungen zählen seit langer Zeit zu den größten medizinischen Herausforderungen, mit denen sich moderne Gesellschaften konfrontiert sehen. Insbesondere in Deutschland führt der demografische Wandel mit einer zunehmend alternden Bevölkerung dazu, dass sich jedes Jahr mehr Menschen mit der Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen konfrontiert sehen. Das mittlere Erkrankungsalter bei Krebs liegt in Deutschland mit rund 69 Jahren deutlich unterhalb der durchschnittlichen Lebenserwartung von 78 Jahren bei Männern und 83 Jahren bei Frauen. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose einer Krebserkrankung beträgt rund 69 Jahre. Diese Altersverteilung zeigt sich auch in der Häufigkeit neu auftretender Krebsfälle (Inzidenzrate).¹ Im Jahr 2018 erkrankten 498.000 Menschen in Deutschland neu an Tumorerkrankungen, während Fachleute für das Jahr 2022 einen Anstieg auf 510.000 Menschen voraussagen. Auch wenn die Krebsforschung und somit die spezifische Behandlung jeglicher Form von Tumorerkrankungen in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht hat, bleibt die Tumorerkrankung mit 230.242 Todesfällen im Jahr 2019 die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahr 2018 lebten 1,6 Millionen Krebskranke in Deutschland, was ca. 2 % der Bevölkerung ausmachte.² Umso wichtiger ist es, mit hoher Intensität an den Therapiemöglichkeiten unterschiedlicher Krebserkrankungen zu forschen.

2.2. Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist eine weit verbreitete Tumorerkrankung der Haut. Es befindet sich in der Häufigkeit der diagnostizierten Fälle hinter Brust-, Prostata-, Lungen-, Darm- und Blasen Tumoren an vierter Stelle bei Frauen bzw. an fünfter Stelle bei Männern.³ Die Inzidenz der Erkrankung steigt weltweit mit einer starken Tendenz an. Somit ist es laut der World Health Organization die in der Inzidenzzahl am schnellsten steigende Tumorerkrankung weltweit. Das maligne Melanom gehört zu den aggressiven und potenziell tödlichen Tumoren. Auch wenn sie nur einen kleinen Teil der diagnostizierten Hauttumoren ausmachen, sind sie für ca. 75 % der durch Hauttumore ausgelösten Todesfälle verantwortlich.⁴

Die Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. 22.000 Personen. Dabei erkranken Männer und Frauen in etwa gleich häufig. Der Großteil aller Melanome wird in einem noch frühen Stadium entdeckt. Trotz seiner hohen Aggressivität weist das maligne Melanom in frühen Stadien eine vergleichsweise gute Prognose auf, mit einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 93 % bei Männern und 94 % bei Frauen.³

Melanome können im Auftreten und Aussehen stark variieren. Meist fallen sie in Form von dunklen oder schwarzen Flecken auf. Sie können jedoch auch ein Farbspektrum von Grau, Dunkelgrau, Blaugrau, Blau-Violett bis Rötlich annehmen sowie flach, erhaben oder knotig sein. Bei den Melanomtypen unterscheidet man zwischen dem superfiziell spreitenden Melanom, nodulärem Melanom, Lentigo-maligna-Melanom, akral lentiginösem Melanom und dem Schleimhautmelanom. Innerhalb dieser Klassifizierung findet sich das superfiziell spreitende Melanom mit einem Anteil von ca. 60 % am häufigsten wieder. Dieses befällt primär am häufigsten Rücken, Brust, Arme und Beine.⁵

Zur Früherkennung haben gesetzlich Krankenversicherte bereits ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf ein Melanom-Screening beim Haus- oder Hautarzt.⁶ Hier wird der gesamte Körper nach Auffälligkeiten untersucht und diese unter dem Auflichtmikroskop genauer betrachtet. Die Diagnose wird letztendlich nur nach pathologischer Untersuchung einer Biopsie gestellt.⁷ Der Großteil der malignen Melanome wird so früh erkannt, dass sie operativ entfernt werden können. Ein Problem besteht hier dennoch, da es mit den heute verfügbaren Methoden nicht möglich ist, nachzuweisen, ob nach der operativen Entfernung minimale Tumorreste im Gewebe verblieben sind, die sich zu einem späteren Zeitpunkt ausbreiten und sogar streuen.⁵

Zu den wichtigsten externen Einflussfaktoren bei der Entstehung eines malignen Melanoms zählt die Belastung durch ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung). Diese gilt sowohl für wiederkehrende intensive Sonnenbelastung als auch für künstliche Bestrahlung im Solarium. Vor allem häufige Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter erhöhen das Risiko, zu erkranken, enorm. Zu den weiteren Risikofaktoren gehören neben der genetischen Disposition auch ein heller Hauttyp, eine hohe Anzahl an angeborenen Pigmentmalen und eine Erkrankung am malignen Melanom in der Vergangenheit.^{8,9}

Der Outcome der Erkrankung hängt maßgeblich von der Tumordicke, welche durch den T-Status definiert wird, und damit auch vom Stadium der Erkrankung ab. So liegt das Gesamtüberleben von Erkrankten im Stadium IA (oberflächliches Melanom) nach 5 Jahren bei 99 %. Je tiefer das Melanom bei der Erstdiagnose bereits eingedrungen ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass dieses bereits über Blut- und Lymphgefäße im Körper gestreut ist. In diesem Fall haben Erkrankte prognostisch einen deutlich schlechteren Outcome.⁵

Auch die Behandlung hängt stark vom Tumorstadium des diagnostizierten Melanoms ab. Primär wird jedoch immer versucht, den Tumor komplett zu resezieren. Darauf folgend bestehen die Optionen einer Lymphadenektomie, einer adjuvanten Radiotherapie oder einer adjuvanten medikamentösen Therapie.¹⁰ Die Behandlung der niedrigen Tumorstadien ist bereits sehr effektiv ist, was sich auch in der hohen relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 90–95 % bemerkbar macht. Dennoch sinken die Überlebensraten enorm, sobald der Tumor Metastasen gebildet hat.^{8,11}

2.3. Metastasen

Nach der AJCC-Klassifikation hat das primäre Melanom ab dem Tumorstadium IIIA Fernmetastasen gebildet. Beim malignen Melanom erfolgt die Metastasierung vor allem über die Blut- oder Lymphbahnen.¹² Man unterscheidet zwischen den regionären Lymphknotenmetastasen, welche durch den N-Status definiert werden, und den Fernmetastasen, welche erst ab dem Stadium IV beobachtet werden und durch den M-Status definiert werden können.¹³ Als aggressiver Tumor metastasiert das maligne Melanom vergleichsweise früh in andere Organe, jedoch hängt die Wahrscheinlichkeit der Streuung auch maßgeblich vom T- und N-Status, sowie vom Therapie- und Immunstatus und weiteren Faktoren des Erkrankten ab.¹⁴ So bilden sich bei 30 % der Patienten mit einem malignen Melanom Fernmetastasen.¹⁵

Trotz der therapeutischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte geht ein metastasiertes malignes Melanom mit einer schlechteren Prognose einher.¹⁶ Bereits eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten senkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 30–40 % ab, wohingegen eine Fernmetastasierung die Überlebensrate noch viel drastischer absinken lässt.¹⁷ Umso wichtiger ist die rechtzeitige Diagnostik des malignen Melanoms. Grundsätzlich kann das Melanom in jedes Organ streuen, jedoch infiltriert es typischerweise Lunge, Leber, Haut oder Gehirn.¹⁸ Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind über 80 % der metastasierten Melanome initial in nur ein Organ gestreut.¹⁹

Melanome, welche isolierte Lungenmetastasen verursachen, werden als M1b klassifiziert und haben eine intermediäre Prognose in der 1-Jahres-Überlebensrate. Verglichen zu den M1b-Melanomen haben die M1c-Melanome, welche in andere viszerale Organe gestreut sind, eine schlechtere Prognose. Unabhängig vom Ort der Metastase wird ein Malignom auch dann als M1c-Malignom eingestuft, wenn der Serum-LDH-Wert über die oberen Grenzwerte des Normalbereichs hinaus erhöht ist. Somit ist er neben dem Ort und der Anzahl der Metastasen einer der prädiktivsten Faktoren für ein verkürztes Überleben.²⁰

Metastasen diverser Primarien setzen sich sehr häufig in der Lunge ab, da diese sehr reich durchblutet ist und über eines der dichtesten Kapillarnetze des Blutkreislaufs verfügt (Woodard et al. 1998).²¹ Auch bei den Melanompatienten ist die Lunge am häufigsten von Metastasen betroffen. Im Krankheitsverlauf zeigen sich bei bis zu 30 % der Patienten pulmonale Metastasen. Diese Lungenknoten können entweder bereits bei der Erstdiagnose vorhanden sein oder mit einem Tumorprogress zusammenhängen.¹⁵

Sobald sich Fernmetastasen gebildet haben, gab es für eine lange Zeit nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten.¹⁹ Da sich in den letzten 10 Jahren das Verständnis der

Erkrankung stetig besserte, die Präzision der diagnostischen Verfahren – insbesondere die CT-Diagnostik – einen Aufschwung erlebte und immer mehr innovative therapeutische Substanzen zugänglich wurden, nahm die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms neue Dimensionen der onkologischen Therapie an.²² Die medizinische Behandlung des metastasierten malignen Melanoms lässt sich seither in drei große Kategorien einteilen: chirurgische Metastasektomie, Strahlentherapie und medikamentöse Therapie. Letztere lässt sich wiederum in weitere Gruppen unterteilen.¹⁰

So hat sich beim oligometastasierten Melanom die Gesamtprognose aufgrund einer besseren systemischen Krankheitskontrolle verbessert, was wiederum zu praxisverändernden Indikationen für die Metastasektomie bei Melanompatienten führt.¹⁰ Trotz dieser Fortschritte besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an der Identifizierung von Patienten, die von einer pulmonalen Metastasektomie profitieren können. So sind die Langzeit-Überlebensraten der Patienten mit pulmonalen Metastasen nach malignem Melanom am niedrigsten – verglichen mit pulmonalen Metastasen anderer Tumorentitäten.^{23,24} Obwohl die Lunge ein häufiger Ort für das Ansiedeln von Melanommetastasen ist, gibt es nur sehr wenige Forschungsdaten über prognostische Faktoren, mit denen man die Patienten herausfiltern kann, die am ehesten von Metastasektomien profitieren würden. Daher erfordert die chirurgische Behandlung von Lungenmetastasen des malignen Melanoms noch heute eine individuelle Therapieentscheidung.¹⁵

Aus diesem Grund gibt es auch bis heute keine internationalen Konsensrichtlinien, wie Lungenmetastasen der Malignome zu behandeln sind. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensraten bei der R0-Resektion signifikant ansteigen. Trotzdem sollten Metastasektomien vorher immer in Tumorkonferenzen vorgestellt und mit den Fachärzten der Thoraxchirurgie, Dermatologie, Radiologie und Pathologie diskutiert werden.^{10,25}

Die hierin angedeuteten Therapiemöglichkeiten der medikamentösen/konservativen Therapie, der Strahlentherapie und der operativen Metastasektomie werden in den folgenden Abschnitten näher betrachtet.

2.4. Konservative Therapie

Die Therapieentscheidung hängt maßgeblich vom erfassten Tumorstadium ab. Zuerst wird immer versucht, den Primärtumor ohne Tumorreste zu exzidieren. Abhängig vom Tumorstadium schließt sich dann die adjuvante Therapie in Form einer medikamentösen oder Strahlentherapie an. Welches Adjuvans für welchen Patienten geeignet ist, ist immer eine individuelle Entscheidung und hängt von Faktoren wie Begleiterkrankungen, möglichen

Nebenwirkungen und dem Mutationsstatus des Tumors ab.^{5,10} Auch im fortgeschrittenen Tumorstadium hat man neben bzw. nach der chirurgischen Behandlung mehrere Möglichkeiten, die Fernmetastasen zu therapieren. Fortschritte in der medikamentösen Therapie haben die Behandlung fortgeschrittener Melanome in den letzten Jahren deutlich verbessert, insbesondere durch zielgerichtete und immunmodulierende Ansätze. Immer mehr Optionen bieten sich an, Patienten individuell und weitaus schonender zu behandeln.²² Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten lassen sich grob in drei Subgruppen unterteilen: die Chemotherapie, die zielgerichtete Therapie und die Immuntherapie.¹⁰ Trotz der enormen Fortschritte in der Entwicklung spezifischer Therapeutika ist das Ansprechen auf diese Medikamente von begrenzter Dauer, und somit ist auch die Wirkung oftmals beschränkt. Angesichts dieser Faktoren bleiben Chemotherapeutika in Form von Kombinationstherapien noch heute ein wichtiger Teil der Melanombehandlung.

Obwohl die Chemotherapie bisher in Studien keinen Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt hat, spielt sie eine klare Rolle in der Symptomkontrolle von Melanompatienten. Alkylanzien gehören zu der Gruppe von Zytostatika, welche über eine DNA-Schädigung zur Apoptose der Zellen führen. Vor allem Dacarbazin und Temozolomid waren lange Zeit der Standard in der Behandlung fortgeschrittener Melanome und werden auch heute noch verwendet, auch wenn der Überlebensvorteil nie in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden konnte. Dacarbazin hat eine Ansprechrate von 10–20 % und geht mit einem mittleren progressionsfreien Intervall von drei bis sechs Monaten einher. Als aggressives Zytostatikum kann Dacarbazin zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Knochenmarksuppression in Form von Leukopenie und Anämie führen. Temozolomid konnte keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Dacarbazin nachweisen. Somit verfügen diese Zytostatika über eine ähnliche Wirksamkeit und ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Beide Arzneimittel sind vor allem vorteilhaft bei der Behandlung von Hirnmetastasen, da sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Das Ausmaß der Nebenwirkungen beider Substanzen – hier vor allem die Knochenmarksdepression zu nennen – ist im Allgemeinen dosis- und zeitabhängig. Aus diesem Grund sollte bei hohen Dosen oder langer Exposition immer eine Anti-Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Prophylaxe sowie möglicherweise andere opportunistische Infektionsprophylaxen in Erwägung gezogen werden. Der Hauptvorteil von Temozolomid gegenüber Dacarbazin liegt in der einfachen Dosierung angesichts der oralen Applikation.^{10,26} Weitere wirksame Alkylanzien sind die Nitrosoharnstoffe. Zu dieser Gruppe gehören Arzneimittel wie Nimustin, Carmustin und Lomustin. Zwar sind diese Stoffe weitaus toxischer und führen zu häufigeren und stärkeren Nebenwirkungen als die zuvor genannten Alkylanzien, jedoch verringern sie vor allem das Risiko für das Fortschreiten von Metastasen des zentralen Nervensystems. Neben den Alkylanzien sind auch Taxane und Vinca-Alkaloide eine wirksame Alternative. Diese weisen jedoch eine ähnliche Ansprechrate und ein geringeres

progressionsfreies Intervall auf und sind somit kein Standard-Chemotherapeutikum in der Melanombehandlung.²⁷ Die Chemotherapie wird oftmals in Kombination mit der Immun- oder zielgerichteten Therapie angewandt, auch wenn diese Kombinationen noch keinen signifikanten Vorteil aufzeigen konnten.²⁶

Der neue Ansatz der zielgerichteten Therapie hat die Behandlung des malignen Melanoms bereits revolutioniert. So kommt es, dass Therapien, die auf die Mutationen des B-RAF-Proto-Onkogens Serin/Threonin-Kinase (BRAF) V600 (Val600) abzielen, indem ausgewählte BRAF-Inhibitoren mit Mitogen-aktivierten Proteinkinase(MEK)-Inhibitoren kombiniert werden, sowohl das Ansprechen als auch das Gesamtüberleben bereits deutlich verbessert haben. Die Häufigkeit von Mutationen kann je nach Melanomtyp stark variieren. BRAF-Mutationen sind am häufigsten in kutanen Melanomen sonnengeschädigter Haut oder Schleimhaut wiederzufinden. Die bekanntesten Arzneimittel aus der Gruppe der BRAF-Inhibitoren sind Dabrafenib und Trametinib. Die kombinierte Anwendung dieser Stoffe als Adjuvanz zeigte bei Melanompatienten des Stadiums III im Vergleich zum oralen Placebo nicht nur einen signifikanten Anstieg des progressionsfreien Intervalls, sondern auch einen Gesamtüberlebensvorteil. Bemerkenswerterweise fand man keine unerwarteten Toxizitäten nach adjuvanter Anwendung von BRAF-Inhibitoren. So erstreckt sich das Nebenwirkungsprofil über Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Hautausschlag. Weitere Studien zum Vergleich von Vemurafenib, einem weiteren Vertreter der BRAF-Inhibitoren, mit Placebo als Adjuvanz zeigten jedoch keine günstigen Therapieergebnisse für eine Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren. Ganz anders sieht der Outcome beim metastasierten Melanom im Stadium IV aus. So zeigten einige Studien in diesem Stadium eine Ansprechrate von 50–70 %. Auch wenn ein vollständiges Ansprechen nur bei 16 % der Patienten beobachtet werden konnte, lag die Krankheitskontrollrate bei über 90 % und somit profitierten anfangs fast alle Patienten von den BRAF- + MEK-Inhibitoren. Die Kombinationstherapie hat sich zu einem etablierten Standard entwickelt, da das mediane progressionsfreie Intervall von 7–9 Monaten mit BRAF-Hemmern als Monotherapie auf 11–14,9 Monate gestiegen ist. Auch konnte die Zugabe von MEK-Hemmern den negativen Effekt der Hauttoxizität weitaus lindern. Derzeit haben sich vor allem zwei BRAF-MEK-Hemmer auf dem Markt etabliert: Vemurafenib + Cobimetinib und Dabrafenib + Trametinib. Während die Wirksamkeit dieser Kombinationen gut vergleichbar ist, unterscheiden sich ihre Pharmakokinetik und ihr Toxizitätsprofil in einigen Punkten. So ist Vemurafenib + Cobimetinib beispielsweise mit erhöhter Lichtempfindlichkeit verbunden, während Dabrafenib + Trametinib häufiger zu Fieber führt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der BRAF-/MEK-Inhibitoren gehören Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Arthralgie, Fatigue, Lichtempfindlichkeit, Fieber und Hautausschläge. Einen sehr großen Vorteil bieten BRAF-Inhibitor-basierte Therapien vor allem durch ein sehr schnelles Ansprechen – unabhängig von Tumorlast und Lokalisation der Metastasierung. Außerdem konnten bei Hirnmetastasen

intrakranielle Ansprechraten von bis zu 55 % beobachtet werden. Vorsichtig sollte man jedoch bei gleichzeitiger Anwendung einer Strahlentherapie sein, da in diesen Fällen eine stark erhöhte Toxizität beobachtet werden konnte. Ein Hauptproblem in der BRAF-/MEK-Therapie sind die Resistenzmechanismen, die im Therapieverlauf häufiger identifiziert werden können. Darüber hinaus hat sich das fortgeschrittene kutane Melanom zu einem Prototyp für die Erprobung von checkpoint-modulierenden Wirkstoffen entwickelt, was die Medizin auf eine langfristige Eindämmung des Tumors und eine mögliche Heilung hoffen lässt. Diese Erwartungen wurden vor allem durch den klinischen Erfolg mit zielgerichteten Wirkstoffen und Antikörpern gestützt, die das programmierte Zelltodprotein 1 blockieren, was zu einer Verlängerung der rückfallfreien, fernmetastasenfreien und der Gesamtüberlebenszeit führt. Zu den wichtigsten Vertretern der Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung des fernmetastasierten Melanoms gehören der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sowie die PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab. Das Melanom ist die Hauptindikation für Checkpoint-Inhibitoren aufgrund der überlegenen Wirksamkeit gegenüber den konventionellen Chemotherapeutika. Studien zeigten bereits den Anstieg der 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit metastasiertem Melanom auf etwa 20 % nach Ipilimumab-Behandlung. Weitere Studien wiesen entzündliche, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach. Unter Ipilimumab kann es vor allem zur Kolitis, Dermatitis, Hepatitis und Thyreoiditis kommen. Nivolumab und Pembrolizumab konnten in weiteren Studien Ipilimumab und Chemotherapeutika in Bezug auf die Wirksamkeit übertreffen – bei geringeren Toxizitätsraten und somit weniger Therapieabbrüchen. Ein hoher Expressionsgrad von PD-L1 ist mit einer besseren Wirksamkeit von PD-1-Inhibitoren assoziiert. Typische immunvermittelte Nebenwirkungen dieser Substanzen betreffen dabei vorrangig pulmonale und endokrine Organe, insbesondere die Lunge und die Schilddrüse. Da die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab einer Monotherapie der jeweiligen zielgerichteten Therapie überlegen ist, ist auch die Kombination zugelassen. Unter der Kombination kommt es jedoch gehäuft zu behandlungsbedingten Nebenwirkungen dritten und vierten Grades sowie Therapieabbrüchen. So scheint eine Kombinationstherapie wirksamer bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren, jedoch bedingt diese eine intensivere Überwachung. Neben Dabrafenib/Trametinib hat sich nun also auch Nivolumab seit dem Jahr 2018 als Behandlungsstandard bei fortgeschrittenen Melanomen etabliert.²²

Als weiterer vielversprechender Ansatz bei der Behandlung des metastasierten Melanoms gilt heute die Immuntherapie. Diese kann wiederum in drei Subgruppen unterteilt werden: biologische Medikamente, Impfstrategien und adaptive Zelltherapie.

Die häufigsten Vertreter der biologischen Immuntherapie sind hochdosiertes Interleukin-2 (IL-2) und Interferone. Diese werden häufig in Kombination mit stereotaktischer Strahlentherapie, Impfstoffen oder CTLA-4-Antikörpern verwendet.

Impfstoffe gegen Melanomzellen stellen eine aktive, spezifische Immuntherapie dar, die auf der Verwendung von Melanomzellen des Patienten oder von Spendern aus resezierten Tumoren basiert. Neben dieser Art von Impfstoffen finden auch dendritische-zellen-basierte Impfstoffe, peptidbasierte Impfstoffe und vektorbasierte Impfstoffe Anwendung. Jedoch konnte bisher nur eine begrenzte Wirksamkeit beobachtet werden.

Bei der adaptiven Zelltherapie (ACT) werden Lymphozyten aus dem Blut oder dem Tumor des Patienten *in vitro* selektiert und aktiviert. Die verarbeiteten Lymphozyten werden dann dem Patienten infundiert, um eine Immunantwort gegen die Krebszellen hervorzurufen. Auch wenn diese Therapie noch weiterer Validierung bedarf, konnten bereits gute Ergebnisse beobachtet werden. Am häufigsten werden periphere Blutlymphozyten, tumorinfiltrierende Lymphozyten oder lymphokinaktivierte Killerzellen verwendet. Der jüngste Erfolg von ACT-Strategien deutet an, dass T-Zell-spezifische Therapien im Zusammenhang mit einer Reinfusion nach einer lympho-/myeloablative Therapie wirksamer sein könnten.²⁸ Diese Therapien erfordern die Entwicklung eines spezifischen individuellen Therapieplans sowie wochenlange Zellkulturen, qualifiziertes Personal und Patientenvorbereitung.²⁹

Da die medizinische Forschung in dem Gebiet der Immuntherapie bei Malignomen immer größere Fortschritte macht, könnten personalisierte Malignomtherapien in einem multimodalen Behandlungskonzept auch zukünftig für ein immer besser werdendes Überleben des fortgeschrittenen Melanoms sorgen.

Der letzte zu nennende nicht-invasive Therapieansatz des Melanoms ist die Radiotherapie. Die Strahlentherapie wird konventionell mit 2 Gy pro Behandlung durchgeführt.³⁰ Die Primärbestrahlung wird regelmäßig bei In-situ-Melanomen (Lentigo-maligna-Melanomen), die ungeeignet für eine operative Therapie sind, angewandt. Hier werden in etwa 85 bis 95 % der Fälle mit der Bestrahlung eine langfristige Rezidivfreiheit erreicht. Auch empfiehlt die S3-Leitlinie, den Einsatz zur lokalen Kontrolle bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren oder desmoplastischen Melanomen, die mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 1 cm reseziert wurden, zu erwägen. Hier erreichten postoperativ bestrahlte Patienten eine langfristige lokale Tumorkontrolle von 91 bis 100 %. Für die postoperative Radiotherapie des Primärtumors beim malignen Melanom, mit Ausnahme des desmoplastischen Subtyps, existieren bislang nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und zum klinischen Outcome. Auch wenn der positive Einfluss auf die Überlebenszeit bisher nicht belegt werden konnte, wird bei Lymphknotenmetastasen und dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren die Radiotherapie adjuvant nach Lymphadenektomie zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstationen empfohlen. Dies hängt mit dem Erreichen der

Symptomfreiheit und der damit verbundenen gesteigerten Lebensqualität zusammen. Bei dieser Indikation soll die Strahlentherapie mit 50 bis 60 Gy in konventioneller Fraktionierung erfolgen. Bei einer Bestrahlung mit weniger als 50 Gy wurden deutlich höhere Rezidivraten beobachtet (35 % vs. 80 %). Als Risikofaktoren für ein Rezidiv der regionären Lymphknotenstationen sind vor allem ein Kapseldurchbruch, die Anzahl betroffener Lymphknoten und die Größe der Lymphknotenmetastasen zu nennen. Bei diesen Faktoren konnte der größte Einfluss auf das Überleben und die Rezidivrate nachgewiesen werden. Des Weiteren sollte man auch in der palliativen Situation des fernmetastasierten Melanoms die Radiotherapie unter Berücksichtigung der persönlichen Bedürfnisse des Patienten zur Symptomkontrolle in Erwägung ziehen. Selbst Einzeldosen über 3 Gy konnten in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle eine ähnliche Wirksamkeit erzielen, sodass auch hier auf konventionelle Fraktionierung gesetzt wird. Aus diesem Grund sollten Nebenwirkungen durch niedrige Einzeldosen möglichst geringgehalten werden. Die kumulativen Dosen sollten jedoch mindestens 30 Gy erreichen. Auch wenn die Datenlage zur Radiatio beim fernmetastasierten Melanom bisher noch unzureichend ist, empfiehlt die S3-Leitlinie, bei Metastasen, welche ungeeignet für eine operative Entfernung sind, die Bestrahlung zu erwägen.¹⁰

Die stereotaktische Radiotherapie stellt eine Besonderheit in der Strahlentherapie dar. Hierbei handelt es sich um eine hochpräzise Methode, um kleine Tumore oder Metastasen effektiv und schonend zu therapieren. So können bei dieser Methode hohe Einzeldosen gezielt appliziert und somit Risikoorgane geschont werden.³¹ Nach exakter Lokalisierung des Zielvolumens durch Markierungen erfolgt die Strahlenapplikation über einen Linearbeschleuniger, wobei moderne Bildgebungsverfahren und computerbasierte Planungssysteme die präzise Ausrichtung der Bestrahlung unterstützen.³²

Vor allem bei kranialer und pulmonaler Metastasierung nimmt die stereotaktische Bestrahlung eine besondere Stellung ein. Bei Patienten mit Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren zeigen sich nach stereotaktischer Strahlentherapie Ein-Jahres-Überlebensraten von rund 80 % und Zwei-Jahres-Überlebensraten von etwa 68 %.³³ Auch wenn das Malignom häufiger als strahlenresistent bezeichnet wird, konnten Studien die Wirksamkeit der stereotaktischen Bestrahlung von Lungenmetastasen unabhängig vom Primarius nachweisen.³⁴ Die Vorteile dieser Therapie sind jedoch nur mit Vorsicht zu genießen. So sind unerwünschte Wirkungen häufig zu beobachten. Mit 85 % erkrankten mehr als vier Fünftel der behandelten Patienten an einer Pneumonitis als Folge einer hohen Strahlenbelastung.³³

Auch wenn sich die konservativen Therapiemöglichkeiten in der Behandlung des malignen Melanoms stetig weiterentwickeln, ist der Outcome in der primär konservativen Behandlung des metastasierten Melanoms gering. Die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms bedarf

immer eines individuellen Therapieschemas. Die operative Therapie sollte in Erwägung gezogen und gegebenenfalls von konservativen Therapieansätzen begleitet werden. So findet die konservative Therapie beim fernmetastasierten Melanom vor allem in der adjuvanten Behandlung Anwendung.¹⁰

2.5. Metastasektomie

Die chirurgische Metastasektomie ist beim Therapieren von pulmonalen Metastasen jeglicher Primarien nicht wegzudenken. So wird bis heute ein längeres postoperatives Überleben beobachtet – verglichen mit Patienten unter konservativen Therapieansätzen.²³ Trotzdem bleibt die Behandlung von Lungenmetastasen ein Sonderfall. Dieser wird immer im Einzelfall interdisziplinär in Form von Tumorboards diskutiert, um individuelle Therapieschemata zu erstellen. Aus diesem Grund gibt es bisher keine offiziellen Leitlinien zur Behandlung von pulmonalen Metastasen, welche vorgeben, welche Patienten von einer pulmonalen Metastasektomie profitieren würden und zu welchem Zeitpunkt diese indiziert wäre. Einzelne entscheidende Faktoren für die Therapieentscheidung haben sich mit der Zeit jedoch schon herauskristallisieren können.³⁵ So sind die Voraussetzungen für diesen chirurgischen Eingriff unter anderem: ausreichende kardiopulmonale Reserven, um die Behandlung zu kompensieren, die Möglichkeit einer R0-Resektion der Lungenmetastase ohne Tumorreste zu hinterlassen sowie eine vorausgegangene kurative Behandlung des Primärtumors.³⁶ Die S3-Leitlinie empfiehlt beispielsweise, das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom im Stadium I oder II mit einer kurativen R0-Resektion des Herdes in Form einer Lappenresektion mit vollständiger ipsilateraler Lymphknotendissektion zu behandeln, sofern der Patient über ausreichende kardiopulmonale Reserven verfügt. Nach erfolgreicher radikaler Resektion wird im Anschluss eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und in geeigneten Fällen kombiniert mit Vinorelbin empfohlen.¹⁰

Die Diagnostikverfahren erlebten in den letzten Jahren einen enormen technologischen Fortschritt. Vor allem die bildgebenden Verfahren, wie die CT-Diagnostik, lassen immer kleinere Tumorherde lokalisieren und dementsprechend rechtzeitig Therapieverfahren einleiten.³⁷ So kommt es, dass jährlich immer mehr pulmonale Metastasektomien durchgeführt werden – und auch für die Zukunft wird mithilfe diagnostischer künstlicher Intelligenz ein Anstieg der an Patienten durchgeführten pulmonalen Metastasektomien prognostiziert.³⁸

Die chirurgische Behandlung pulmonaler Metastasen bietet mehrere operative Therapieansätze. Therapiestandard mit einem Einsatz in mehr als 65 % der Fälle war in der

Vergangenheit die monolaterale offene Thorakotomie. Auch die Sternotomie fand häufig Anwendung.^{23,39,40}

Heutzutage steigt vor allem die Anzahl an durchgeführten minimalinvasiven, videoassistierten Eingriffen – auch bekannt als „VATS“ (Video-assisted thoracoscopic surgery).⁴¹ Bei der VATS wird das Operationsgebiet primär durch das Thorakoskop betrachtet, welches minimalinvasiv eingeführt wird. Das Verfahren verdankt sein Dasein der fortschreitenden technischen Entwicklung, die die Chirurgie in den letzten Jahrzehnten erlebte.⁴² In den letzten 15 Jahren konnte ein enormer Anstieg durchgeführter VATS-Operationen beobachtet werden. Heute wird bereits der größte Teil – bis zu 74 % – der Metastasektomien mit diesem Verfahren behandelt.^{38,40,43} Der hohe Stellenwert der VATS hat seine berechtigten Gründe: So konnten gegenüber den offenen Verfahren wider Erwarten keine Nachteile, sondern sogar bessere Überlebensraten beobachtet werden.^{44,45} Auch geringere Komplikationsraten und ein besseres kosmetisches Ergebnis – durch die minimal gehaltene Narbe – sind hier zu nennen. Ein Nachteil dieses minimalinvasiven Verfahrens besteht darin, dass dem Operateur die Möglichkeit zur manuellen Palpation der Lunge fehlt. Kleine, im CT nicht sichtbare Metastasen, bleiben unter Umständen also unentdeckt. Dieser Mangel wird in den folgenden Jahren durch die stetige Entwicklung der CT-Genauigkeit minimiert.^{46,47}

Seit einigen Jahren stellt auch die roboterassistierte thorakoskopische Chirurgie (RATS) eine bedeutende Fortentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken dar. Bei dem Verfahren wird ein Roboter eingesetzt, der mehrere Instrumente trägt und durch den Chirurgen kontrolliert wird. Die Instrumente werden über kleine Inzisionen in die Thoraxhöhle eingebracht. Durch den ausgezeichneten Bewegungsumfang des Roboters auf der einen Seite und die hochauflösende, dreidimensionale Darstellung des Operationsgebietes auf der anderen Seite ist mithilfe dieser Technik äußerst präzises Operieren möglich. Insbesondere bei der Entfernung von Lungenmetastasen kann die RATS von Vorteil sein, da die präzise Platzierung von Instrumenten in der Nähe empfindlicher Strukturen wie Gefäße oder Nerven eine höhere Sicherheit für den Patienten gewährleistet. Darüber hinaus geht diese Technik mit einer schnellen Genesung und geringen postoperativen Schmerzen einher, da sie zu den minimalinvasiven Verfahren gehört.^{48,49}

Des Weiteren kann man die pulmonale Metastasektomie anhand der Menge des entfernten Lungengewebes unterteilen. Ziel des Eingriffs ist es, einen möglichst großen Anteil an gesundem Lungengewebe zu erhalten, während der Mindestabstand zum Tumor eingehalten werden muss. Im Großteil der Fälle wird die kleinstmögliche Menge an Gewebe durch Eukleation oder Keilresektion entfernt. Falls die Konfiguration der Metastasen dies nicht zulässt, entscheidet man sich zwischen den Optionen der anatomischen Segmentektomie, Lobektomie oder Pneumektomie.^{23,40,50}

Bei der Enukleation wird ein abgegrenztes tumoröses Gewebe entfernt, ohne in das umliegende Gewebe einzugreifen. Bei der Keilresektion wird hingegen ein wenig mehr Gewebe entfernt – hier wird ein dreieckiges Lungenareal, darunter auch gesundes Parenchym, abgetrennt. Bei der Segmentektomie wird ein funktionelles Segment der Lunge mitsamt zugehöriger Segmentarterie und -bronchus entfernt, während die Lobektomie die vollständige Resektion eines anatomisch definierten Lungenlappens umfasst. Die radikalste Variante stellt die Pneumektomie dar: Bei diesem Verfahren wird ein kompletter Lungenflügel entnommen. Die Pneumektomie wird nur in den seltensten Fällen zur Metastasektomie angewandt.

Aufgrund der Vor- und Nachteile werden die Verfahren in unterschiedlichen Situationen benötigt. Bei nicht-anatomischen Resektionen besteht das Risiko, dass tumoröses Gewebe im Lungenparenchym verbleibt, was eine vollständige R0-Resektion gefährden kann. Sie werden daher vorrangig bei kleinen, gut abgrenzbaren Metastasen eingesetzt. Im Gegensatz dazu sind anatomische Resektionen, etwa Segmentektomien oder Lobektomien, insbesondere bei größeren Metastasen indiziert, um eine sichere Tumorfreiheit auch bei höherem Parenchymverlust zu gewährleisten. Auch kann man die Operationen anhand des verwendeten Werkzeugs unterteilen. Optionen sind hier die Verwendung eines Skalpells, von Strom oder Laser. Es lässt sich beobachten, dass die Anwendung von Laser oder Strom den Vorteil mit sich bringt, verletzte Blutgefäße auf der Stelle veröden zu können und so Blutungen zu minimieren.

Mittlerweile wird bei der pulmonalen Metastasektomie eine R0-Resektion in 54–100 % der Fälle erreicht.⁵¹ Dabei kommt es unabhängig vom gewählten Werkzeug zu einer durchschnittlichen Komplikationsrate von 5 bis 16 %.^{36,40,43} Komplikationen nach dem pulmonalen Eingriff variieren interindividuell stark. So kann es unter anderem zu Pneumonien, Atelektasen, Pneumothoraces, aber auch zu Kreislaufversagen, Schlaganfällen oder Nierenversagen kommen.²³ Nach der Operation kann die postoperative stationäre Liegedauer ebenfalls sehr unterschiedlich sein. Im Durchschnitt verweilen Patienten 4 bis 13 Tage stationär. Mit einer Rate von 1 % liegt das perioperative Versterben nach der pulmonalen Metastasektomie jedoch in einem niedrigen Bereich. Dieser Aspekt lässt sich vor allem darauf zurückführen, dass das Verfahren sicher ist und mit einer niedrigen Komplikationsquote einhergeht.^{38,40}

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate nach pulmonaler Metastasektomie liegt unabhängig vom Primarius bei 44 bis 71 %.^{43,52} Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate liegt dann noch bei 41,5 %.³⁶ Pulmonale Metastasen des malignen Melanoms wiesen bisher jedoch die niedrigsten Langzeitüberlebensraten nach Metastasektomie auf.²⁴ Auch wenn die pulmonale Metastasektomie die Überlebensrate von Patienten mit Melanom im Vergleich zu Patienten ohne Resektion verbessert, kann man in Studien durchschnittlich

bereits nach zwei Jahren nur ein Überleben von etwa 54 % beobachten. Da sich Melanommetastasen häufig in der Lunge ansiedeln, ist es umso wichtiger, prognostische Faktoren für die Indikationsstellung der Metastasektomie bei pulmonalen Melanommetastasen herauszuarbeiten. Bei Melanompatienten mit begrenzten Metastasenherden kann die vollständige Resektion die Metastasenkaskade so verändern, dass alle wachstums- und streufähigen Tumorzellen eliminiert werden. Darüber hinaus kann eine Operation die Immunfunktion des Patienten durch die Eliminierung von immunsuppressiven Faktoren, die vom Tumor produziert werden, stärken.

Zu den klinisch-pathologischen Prognosefaktoren nach pulmonaler Metastasektomie bei Melanompatienten gehören vor allem die Vollständigkeit der Resektion und die Anzahl maligner Knoten. Patienten mit zusätzlich extrapulmonalen Metastasen weisen ein verringertes Überleben auf. Auch sollten die Tumorgöße und das Geschlecht der Betroffenen berücksichtigt werden. Metastasen, die im Durchmesser größer als 2 cm sind, aber auch das männliche Geschlecht werden mit einem kürzeren postoperativen Überleben assoziiert. Neoadjuvante systemische Therapien haben entgegen langjährigen Vermutungen keinen Einfluss auf das Überleben nach der Metastasektomie. Im Gegensatz dazu gehört die adjuvante Immuntherapie mittlerweile zum Behandlungsstandard, da die Anwendung von Arzneimitteln wie Nivolumab nach chirurgischer Therapie mit einem signifikant längeren Überleben verbunden ist.¹⁵

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Therapieformen und individuelle Faktoren retrospektiv untersucht. Die Arbeit hatte zum Ziel, unterschiedliche Behandlungsansätze für Patienten mit pulmonalen Metastasen eines malignen Melanoms hinsichtlich ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf zu analysieren und mögliche Vorteile einzelner Therapien herauszuarbeiten.

Bislang fehlen prospektiv-randomisierte Studien, die den Nutzen einer operativen Entfernung pulmonaler Metastasen direkt gegenüber einer unbehandelten Patientengruppe evaluieren. Aus diesem Grund gibt es keine zweifelsfreien Belege für den Vorteil der Metastasektomie gegenüber dem Nicht-Behandeln. Diese Art der Studie ist jedoch nicht durchführbar. Weniger problematisch ist der Vergleich des operativen Ansatzes mit den konservativen Therapien, um die Effektivität der Metastasektomie zu bewerten. Dies war das Verfahren der vorliegenden Arbeit.

Die Studie basiert auf den Daten von 87 Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2012 und Januar 2020 an zwei Fachkliniken des Universitätsklinikums Köln, der Herzchirurgie sowie der Dermatologie, wegen pulmonaler Metastasen eines malignen Melanoms behandelt wurden. Zur Therapie dieser Metastasen haben sich 49 Patienten primär einer Operation unterzogen und 38 Patienten einer konservativen Therapie im Rahmen der Chemo-, zielgerichteten, Immun- und Strahlentherapie in der Klinik für Dermatologie.

Die Untersuchung konzentrierte sich auf den Zusammenhang zwischen den eingesetzten Therapieformen und dem Überleben der Patienten sowie auf zusätzliche Einflussgrößen mit prognostischer Bedeutung.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

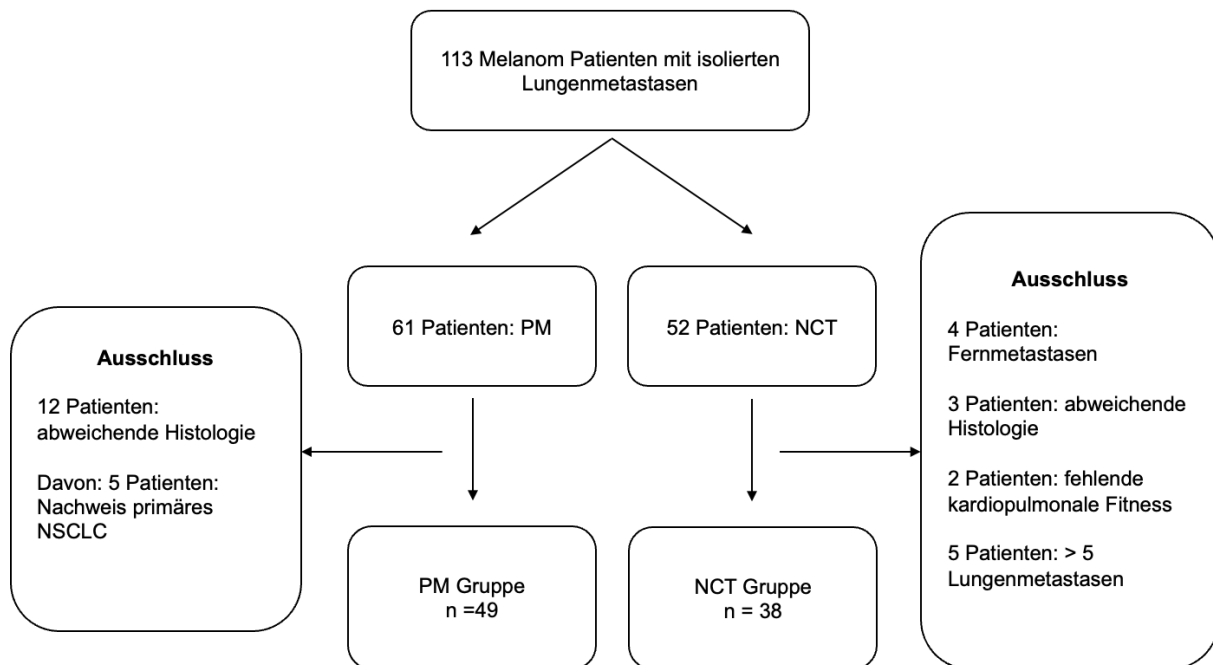
Für diese Dissertation wurden insgesamt 87 Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen sich nach einem malignen Melanom pulmonale Metastasen entwickelten. Die Versorgung erfolgte abhängig vom Behandlungsfokus entweder an der Klinik für Dermatologie (Prof. Dr. Esther von Stebut-Borschitz) oder in der Abteilung für Herz-, Thoraxchirurgie und intensivmedizinische Versorgung (Prof. Dr. Thorsten Wahlers) des Universitätsklinikums Köln.

Die jeweiligen Kliniken stellten sämtliche für die Auswertung erforderlichen Patientenakten bereit. Die für die Auswertung relevanten Patientenakten wurden zunächst gesichtet. Im Anschluss erfolgte eine gezielte Extraktion medizinisch bedeutsamer Inhalte, unter anderem aus Arztbriefen, Tumorboards, pathologischen Befunden und Operationsprotokollen.

Patienten, bei denen kein klar identifizierbarer Primärtumor vorlag oder deren histologischer Befund kein malignes Melanom ergab, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Hierzu zählen beispielsweise auch das „Cancer-of-unknown-primary-Syndrom“, bei welchem der Primärtumor unbekannt bleibt, auch wenn pulmonale Rundherde detektiert wurden, oder pulmonale Metastasen anderer Primarien als das maligne Melanom. Patienten, die der Therapie nicht zustimmten oder vor deren Start verstarben, wurden zusätzlich von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen zwar ein malignes Melanom diagnostiziert, jedoch keine eindeutige histopathologische Bestätigung der pulmonalen Raumforderung als metastatische Manifestation des Primärtumors erbracht werden konnte. Dies Ausgeschlossen wurden auch alle Raumforderungen in der Lunge, bei denen es sich entweder um eigenständige Primärtumoren oder entzündlich bedingte Veränderungen handelte. Läsionen ohne eine durch Biopsie gesicherte Metastasenbestätigung, trotz entsprechender klinischer oder radiologischer Hinweise, blieben ebenfalls unberücksichtigt. Darüber hinaus wurden Patienten mit weiteren Fernmetastasen ausgeschlossen. Zuletzt wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits mehr als vier pulmonale Metastasen gebildet hatten. Der Primärtumor wurde bei allen Patienten ohne Tumorreste reseziert.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten aus den ursprünglich 244 in Betracht gezogenen Fällen, die im Untersuchungszeitraum an der Uniklinik Köln behandelt worden waren, insgesamt 87 Patienten in die finale Analyse aufgenommen werden.

Die Patienten wurden in zwei Studiengruppen aufgeteilt, die miteinander verglichen werden sollten. Die eine Gruppe bestand aus 49 Patienten, welche eine operative Behandlung der Lungenmetastase erhalten hatten. Die andere Gruppe umfasste 38 Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten – die sogenannte „konservative Therapie“.



Der Zeitraum, in welchem die Patienten aufgrund der Metastase behandelt wurden, erstreckt sich von 2012 bis 2020. Im Studienarm der Patienten, die einer operativen Behandlung unterzogen wurden, fand die Operation zwischen 2012 und 2020 statt. Bei den konservativ behandelten Patienten lag der Behandlungszeitraum zwischen 2014 und 2020. Berücksichtigt wurden alle Patienten, bei denen ein pathologisch nachgewiesenes malignes Melanom diagnostiziert wurde. Eingeschlossen wurden die Patienten nur dann, wenn die Lungenmetastasen nachweislich vom beschriebenen Primarius abstammten, kurativ behandelt wurden und die Behandlung an der Uniklinik Köln stattgefunden hat.

Bei allen Patienten wurden im Zuge der Datenerhebung Parameter wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Zeitpunkt des Therapiebeginns bei pulmonalen Metastasen sowie das posttherapeutische Überleben systematisch erfasst. Um den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten zu Therapiebeginn zu bewerten, wurden sowohl der ASA-Score nach Saklad, Taylor und Rovenstein als auch der ECOG-Performance-Status dokumentiert.

Vor Beginn der Metastasenbehandlung wurden folgende Komorbiditäten erfasst: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Adipositas, andere Tumorerkrankungen, Zustand nach Apoplex und medikamentöse Immunsuppression. Zur Spezifizierung des Primarius wurden folgende Parameter berücksichtigt: Tumorgöße in Millimetern, die histopathologische Differenzierung in superfiziell spreitendes Melanom, noduläres Melanom, Lentigo-maligna-Melanom, akral-lentiginöses Melanom und seltenere Pathologien wie das amelanotische Melanom, das TNM-Stadium, histologische Marker wie BRAF und PDL-1 sowie lokale Infiltration von weiteren Hautarealen oder Lymphknoten.

Die Metastasen wurden – neben derselben histopathologischen Gliederung wie die der Primarien – kategorisiert nach ihrer Anzahl, Größe in Zentimetern, Lokalisation (nach Seite des Lungenflügels und Lungenlappen) sowie dem LDH-Blutspiegel zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose.

Im operativen Studienarm erfolgte eine Einteilung der durchgeführten Eingriffe in vier Hauptformen: Keilresektion, Segmentektomie, Lobektomie sowie, in Einzelfällen, Pneumektomie. Auf der anderen Seite wurden im medikamentös behandelten Arm der Studie die genaue Bezeichnung der Chemo- oder Immuntherapie berücksichtigt. Wenn Patienten nach einer Metastasektomie eine adjuvante Behandlung erhielten, wurde diese wiederum untergliedert in Chemo- oder Immuntherapie mit genauer Bezeichnung sowie Radiotherapie mit Angabe der Strahlungsstärke in Gray.

Im operativ behandelten Arm der Studie wurden folgende Nebenwirkungsprofile berücksichtigt: Re-Thorakotomien, Gabe von Fremdblut, die Anlage einer weiteren Thoraxdrainage sowie postoperative Komplikationen wie Pneumonien und Pneumothoraces. Die Patienten, die eine konservative Behandlung in der Dermatologie erhielten, wurden auf Nebenwirkungen der Chemo- und Immuntherapeutika – wie Autoimmun-Pneumonitis, -Hepatitis, -Nephritis oder -Thyreoiditis – geprüft. Auch wurde in diesem Zusammenhang erfasst, ob die medikamentöse Therapie abgebrochen wurde.

Außerdem wurden die Anzahl der Tage auf Intensivstation und die Liegedauer im Krankenhaus in Tagen berücksichtigt. Die ersten 30 Tage nach Entlassung wurden auf eine erneute stationäre Behandlung oder das Versterben des Patienten geprüft.

Der Therapieerfolg wurde retrospektiv erfasst. Hierfür wurden die Gesamtüberlebenszeit nach Beginn der Metastasenbehandlung und das Sterbedatum erhoben.

3.2. Statistische Analyse

Bei der Analyse der Daten kam die IBM-Software SPSS in der Version 27 zum Einsatz. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer lag bei 40 ± 12 Monaten. Zur Aufnahme und Dokumentation der Häufigkeiten wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung als deskriptive Methode verwendet. Die Auswertung des postoperativen 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-

Gesamtüberlebens nach der Behandlung sowie des krankheitsfreien Intervalls (KFI) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Daten zum Gesamtüberleben wurden bis zum 20.12.2022 analysiert.

Für das krankheitsfreie Intervall (KFI) wurde folgende Definition verwendet: Es handelt sich um den Zeitraum zwischen der Resektion des primären malignen Melanoms und der Erstdiagnose von Lungenmetastasen. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. dem exakten Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) des Mittelwerts ausgedrückt und mittels eines ungepaarten Student's t-Tests analysiert.

In allen statistischen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ als Schwelle zur Bewertung statistischer Relevanz festgelegt. Die Analyse der Überlebenskurven, erstellt nach der Kaplan-Meier-Methode, erfolgte mittels Log-Rank-Test zur Prüfung auf statistische Signifikanz.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Geschlecht, Alter und Body Mass Index der Patienten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gesamtkohorte präsentiert. Die zugehörigen Werte der beiden Behandlungsgruppen, zunächst die operativ metastasektomierte, gefolgt von der konservativ medikamentös therapierten Subgruppe, sind jeweils in Klammern aufgeführt.

Insgesamt wurden 87 Patientinnen und Patienten in die Auswertung einbezogen. 49 (56,3 %) unterzogen sich der pulmonalen Metastasektomie, während 38 (43,7 %) eine Chemo- oder Immuntherapie erhielten.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Metastase betrug das Alter der Gesamtkohorte im Durchschnitt $58,7 \pm 14,7$ Jahre ($54,2 \pm 15,2$; $57,9 \pm 11,2$).

Unter den Patienten befanden sich 63,2 % Männer (63,6 %; 72,4 %) und 36,8 % Frauen (36,4 %; 27,6 %).

Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Durchschnitt $27,1 \pm 3,5$ ($26,9 \pm 3,3$; $27,8 \pm 4,1$). Der Unterschied der beiden Subgruppen bezüglich keines dieser Charakteristika war statistisch signifikant.

4.1.2. Aktivitätsindices der Patienten

Zur Einschätzung der Aktivitätsindices werden die ASA-Klassifikation sowie die ECOG-Klassifikation herangezogen. Die prozentuale Verteilung der ASA-Klassifikation in der Gesamtkohorte beträgt für ASA I 4,4 % (2,1 %; 9,5 %), für ASA II 55,9 % (48,9 %; 71,4 %) und für ASA III 39,7 % (48,9 %; 19,0 %).

Hierbei finden sich höhere ASA-Werte in der Subgruppe der metastasektomierten Patienten, mit signifikanten Unterschieden in der Verteilung zwischen den Subgruppen, bezogen auf alle drei Einstufungen. Während metastasektomierte Patienten sich vor allem in ASA II und ASA III befinden (jeweils 48,9 %), befinden sich konservativ behandelte Patienten vor allem in ASA I (9,5 %) und ASA II (71,4 %).

Die prozentuale Verteilung der ECOG-Werte in der Gesamtkohorte zeigte für ECOG 0 einen Anteil von 76,5 % (79,1 %; 73,7 %), für ECOG 1 einen Anteil von 19,8 % (16,3 %; 23,7 %) und für ECOG 2 einen Anteil von 3,5 % (4,7 %; 2,6 %).

Bei der ECOG-Einstufung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Subgruppen. Während die metastasektomierten Patienten im Vergleich einen größeren Anteil in ECOG 0 (79,1 %) und ECOG 2 (4,7 %) einnehmen, befindet sich ein höherer Anteil der konservativ behandelten Patienten in ECOG 1 (23,7 %).

4.1.3. Komorbiditäten der Patienten

In der Gesamtkohorte wiesen nur zwei Patienten eine COPD auf (gesamt 2,3 %; 0 % der metastasectomierten Patienten; 5,3 % der konservativ behandelten Patienten). Bei weiteren drei Patienten der Gesamtkohorte ließ sich ein Asthma bronchiale als Komorbidität nachweisen (gesamt 3,4 %; 4,1 % der metastasectomierten Patienten; 2,6 % der konservativ behandelten Patienten). Ein diagnostizierter Diabetes mellitus fand sich bei insgesamt zehn Patienten (gesamt 11,5 %; PM 12,2 %; KT 10,5 %). Die Adipositas mit einem BMI über 30 konnte bei 11 von 74 Patienten mit angegebenen Daten zu Körpergewicht und -größe beobachtet werden (gesamt 14,9 %; PM 8,5 %; KT 25,9 %). Keiner der untersuchten Patienten wies einen BMI unter 18,5 auf, der auf Untergewicht hingedeutet hätte. Bei 24 Patienten der Gesamtkohorte wurden Tumorerkrankungen abseits maligner Melanome nachgewiesen (gesamt 27,6 %; PM 28,6 %; KT 26,3 %). Vier der Patienten der Gesamtkohorte hatten in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall, wobei sich alle Patienten mit einem Zustand nach Schlaganfall der operativen Metastasectomie unterzogen (gesamt 4,6 %; PM 8,2 %; KT 0 %). Sieben Patienten der Gesamtkohorte standen unter medikamentöser Immunsuppression, wobei sich auch hier alle immunsupprimierten Patienten im Studienarm der operativ versorgten Patienten befanden (gesamt 8,0 %; PM 14,3 %; KT 0 %).

Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen einer COPD, einer Adipositas, einer Schlaganfallanamnese sowie einer bestehenden Immunsuppression durch Medikamente. Während sich Patienten mit COPD und Adipositas vor allem in der konservativ behandelten Kohorte befanden, konnte man in der operativ versorgten Kohorte prozentual häufiger einen Schlaganfall in der Vorgeschichte oder eine Immunsuppression feststellen.

4.2. Krankheitscharakteristika

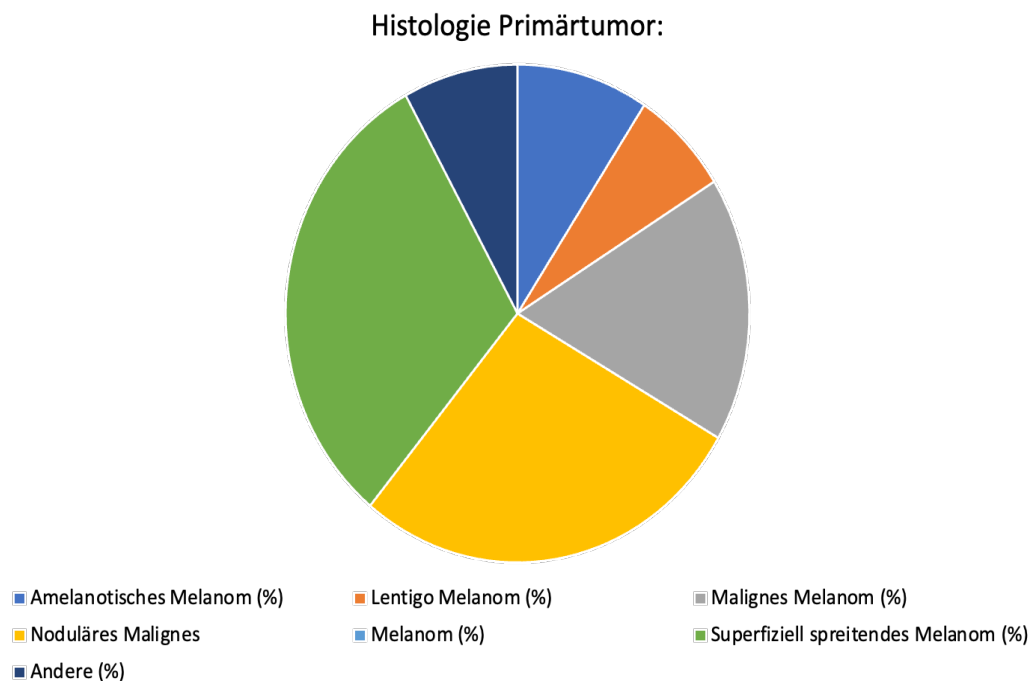
4.2.1. Histologie

In der Gesamtkohorte zeigte sich eine prozentuale Verteilung der histopathologischen Einteilung der Melanome in absteigender Reihenfolge wie folgt:

Superfiziell spreitende Melanome traten mit 31,0 % (32,7 %; 28,9 %) am häufigsten auf. Darauf folgten noduläre maligne Melanome mit 27,6 % (26,5 %; 28,9 %) und maligne Melanome ohne weitere histologische Subklassifizierung mit 17,2 % (10,2 %; 26,3 %). Amelanotische Melanome zeigten eine Häufigkeit von 9,2 % (10,2 %; 7,9 %), und Lentigo-Melanome traten

bei 6,9 % (8,2 %; 5,3 %) auf. Sonstige Histologien ergaben sich bei 8,0 % der Gesamtkohorte (12,2 %; 2,6 %). Die prozentuale Verteilung in den beiden Subgruppen ergibt größtenteils keine großen Unterschiede.

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Histologie findet sich jedoch in der Verteilung der malignen Melanome ohne weitere histologische Klassifizierung und der Melanome mit einer anderen Klassifizierung als den angegebenen. Nicht weiter klassifizierte Melanome finden sich mit 26,3 % (10,2 %) vermehrt in der Subgruppe der konservativ behandelten Patienten, während sonstige Melanome mit 12,2 % (2,6 %) gehäuft in der Subgruppe der chirurgisch behandelten Patienten vorkamen. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der prozentualen Verteilung der übrigen histologischen Subtypen des Primärtumors.



4.2.2. Staging und Grading

Zum Zeitpunkt des Stagings befanden sich die Patienten in unterschiedlichen Tumorstadien. Beim Erheben des T-Stadiums wurde bei neun Patienten ein pT1-Stadium nachgewiesen (gesamt: 11,8 %; PM: 20,5 %; KT: 0 %). Die Häufigkeiten zeigen sich steigend mit dem Tumorstadium. Elf Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Stagings im pT2-Stadium (gesamt: 14,5 %; PM: 11,4 %; KT: 18,8 %), 27 Patienten im pT3-Stadium (gesamt: 35,5 %; PM:

34,1 %; KT: 37,5 %) und weitere 27 Patienten bereits im pT4-Stadium (gesamt: 35,5 %; PM: 31,2 %; KT: 40,6 %). Bei zwei Patienten wurde ein pT0-Stadium diagnostiziert (gesamt: 2,6 %; PM: 2,3 %; KT: 3,1 %), da der Primärtumor nicht detektiert werden konnte, und bei den restlichen elf Patienten wurden keine näheren Angaben bezüglich des T-Stadiums gemacht. Ein genereller Anstieg der Tumorstadien war in beiden Subgruppen erkennbar. So lagen die Anteile der Patienten in den Stadien pT3 und pT4 in beiden Gruppen jeweils kombiniert bei über 50 %.

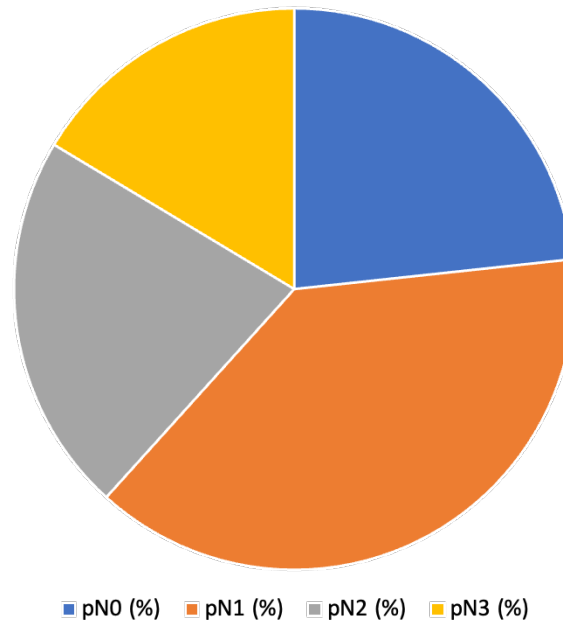
In der konservativ behandelten Gruppe zeigte sich tendenziell eine Häufung höherer T-Stadien. Im Vergleich wiesen die operativ versorgten Patienten häufiger niedrigere pT-Stadien (pT1/pT2) auf. Diese Beobachtung spricht dafür, dass bei fortgeschrittener Tumorgöße eher medikamentöse Behandlungsstrategien gewählt werden, während Patienten mit früheren Stadien verstärkt einer chirurgischen Metastasentherapie zugeführt werden.

Im Durchschnitt hatte der Primärtumor eine Größe von $4,5 \pm 5,0$ cm ($4,1 \pm 5,7$ cm; $4,9 \pm 3,8$ cm). Der Unterschied in der Tumorgöße erwies sich als statistisch nicht signifikant. Auch wurde der pN-Status bestimmt. Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt des Stagings 23,3 % der Gesamtkohorte im pN0-Stadium (27,3 %; 17,2 %). Mit 38,4 % wies der größte Teil einen pN1-Status auf (50,0 %; 20,7 %), während sich 21,9 % der Patienten im pN2-Status befanden (18,2 %; 27,6 %). Nur 16,4 % befanden sich hingegen bereits im pN3-Stadium (4,5 %; 34,5 %).

Die Verteilung des N-Status unterschied sich in den beiden Subgruppen. Während bei den metastasektomierten Patienten der prozentuale Anteil der Kategorien pN0- und pN1-Status deutlich größer ist als bei den konservativ behandelten Patienten, zeigten diese wiederum einen weitaus größeren Anteil an Patienten, die sich im pN2- und pN3-Status befanden. Im pN0-Stadium unterscheiden sich die prozentualen Anteile der beiden Studienarme um etwa 10 %, im pN1-Stadium um etwa 30 %, im pN2-Stadium um etwa 10 % und im pN3-Stadium um etwa 30 %. Die Verteilung weist deutlich darauf hin, dass vor allem bei Patienten mit niedrigem N-Status die operative Behandlung vorgezogen wird.

Die Divergenz im pN-Status der beiden Subkohorten ist für pN1–pN3 statistisch signifikant, für pN0 jedoch nicht statistisch signifikant.

N-Status Primärtumor:



4.2.3. Therapieverfahren des Primarius

Eine operative Resektion des Primarius fand in 100 % der Fälle statt. Unterschiede ergaben sich in der darauffolgenden adjuvanten Therapie des Primarius. Hier wird zwischen der adjuvanten Chemo- und Immuntherapie sowie der Radiatio unterschieden. Während 65,5 % der Gesamtkohorte (38,8 %; 97,4 %) eine adjuvante Chemo- und Immuntherapie erhielten, erhielten nur 15,1 % der Gesamtkohorte (12,2 %; 18,4 %) eine adjuvante Radiatio des Primarius.

Eine statistische Signifikanz zeigt sich hierbei in den Unterschieden der adjuvanten Chemo- und Immuntherapie. Während der Primarius fast aller konservativ behandelten Patienten (97,4 %) durch eine adjuvante Chemo- und Immuntherapie behandelt wurde, wurde der Primarius der metastasektomierten Patienten in nur 38,8 % der Fälle durch eine adjuvante Chemo- und Immuntherapie behandelt.

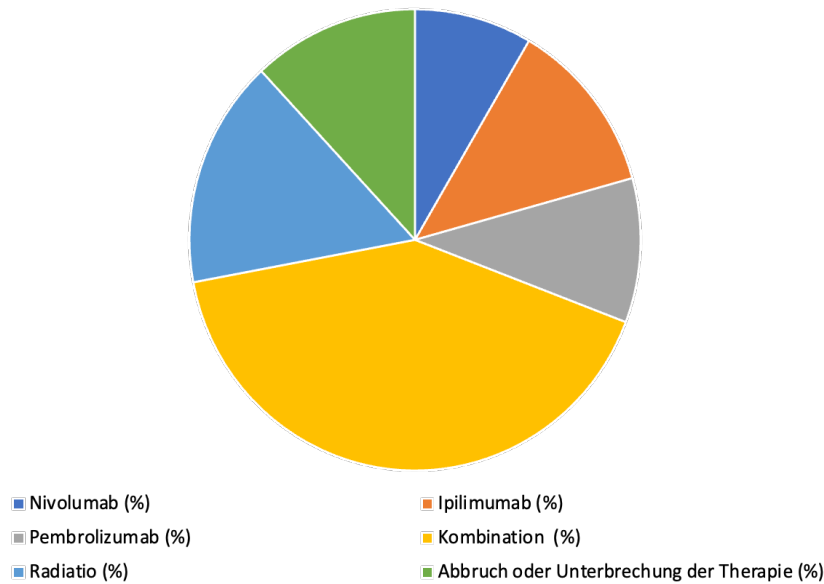
Die adjuvante Radiatio des Primarius wurde in 15,1 % der Fälle (gesamt: 15,1 %; PM: 12,2 %; KT: 18,4 %) nachweislich durchgeführt. Die Verteilung kann als nicht signifikant eingestuft werden. Die hierbei verwendete Strahlendosis betrug im Durchschnitt 51,3 Gray, bei einem Minimum an angewandter Dosis von 36 Gray und einem Maximum von 66 Gray.

Für die chemo- bzw. immuntherapeutische Nachbehandlung wird mit $p < 0,001$ ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung beobachtet. Insgesamt erhielten 65,5 % der Gesamtkohorte eine derartige Nachbehandlung. In den einzelnen Subgruppen befanden sich jeweils 38,8 % dieser Patienten im operativ behandelten Arm der Kohorte und 97,4 % der Patienten im konservativ behandelten Arm der Kohorte.

Baseline Charakteristika:: Primäres Melanom

	Gesamt Kohorte n=87	PM n=49	Nicht-chirurgische Therapie n=38	P-Wert
Alter bei primärem Melanom (Jahre)	58,7 ± 14,7	54,2 ± 15,2	57,9 ± 11,2	0,28
Männliches Geschlecht (%)	63,2	63,6	72,4	0,46
Größe des Primärtumors (cm)	4,5 ± 5,0	4,1 ± 5,7	4,9 ± 3,8	0,45
N-Status Primärtumor:				
pN0 (%)	23,3	27,3	17,2	0,07
pN1 (%)	38,4	50,0	20,7	0,03
pN2 (%)	21,9	18,2	27,6	0,02
pN3 (%)	16,4	4,5	34,5	<0,001
Adjuvante Therapie des Primärtumors:				
Chemo/+Immuntherapie	65,5	38,8	97,4	<0,001
Radiatio	15,1	12,2	18,4	0,55

Nicht-chirurgische Therapie:



4.2.4. Beschreibung der Metastasen

Zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose betrug das durchschnittliche Alter der Gesamtkohorte $64,2 \pm 15,1$ Jahre ($64,9 \pm 14,1$; $63,1 \pm 16,5$). Es ist kein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den beiden Subgruppen zu erkennen.

Bei der Diagnostik der Metastasen ließen sich durchschnittlich $2,11 \pm 1,3$ Metastasen in der Gesamtkohorte detektieren. Hier fällt auf, dass die Subgruppe der metastasektomierten Patienten im Durchschnitt mit einer Anzahl von $1,27 \pm 0,57$ von weniger Metastasen befallen war als die Subgruppe der konservativ behandelten Patienten mit einer durchschnittlichen Anzahl von $3,2 \pm 1,1$. Dieser Unterschied in der Metastasenanzahl lässt sich als statistisch signifikant hervorheben.

Bei der Bestimmung der Metastasen ließen sich 45 Fälle (gesamt: 51,7 %; PM: 79,6 %; KM: 18,4 %) mit singulären Metastasen identifizieren. 42 Patienten der Gesamtkohorte entwickelten bereits multiple Metastasen (gesamt: 48,3 %; PM: 20,4 %; KM: 81,6 %). Nachfolgend detaillierte Angaben zu den Metastasenzahlen:

Zehn Patienten (gesamt: 11,5 %; PM: 14,3 %; KM: 7,9 %) hatten zum Zeitpunkt der Therapie zwei Metastasen entwickelt. Neun weitere Patienten (gesamt: 10,3 %; PM: 6,1 %; KM: 15,8 %) der Kohorte hatten zu diesem Zeitpunkt drei Metastasen entwickelt, während 22 Patienten (gesamt: 25,3 %; PM: 0 %; KM: 57,9 %) bereits vier Metastasen aufwiesen.

Aus dem Vergleich der Metastasenanzahl der beiden Subgruppen wird ersichtlich, dass metastasectomierte Patienten eher weniger Metastasen aufwiesen, während medikamentös behandelte Patienten vor allem multiple Metastasen von mehr als zwei Herden zeigten.

Auch die Durchmesser der größten Metastasen wurden als Charakteristikum der pulmonalen Metastasen erhoben. Im Durchschnitt wurde in der Gesamtkohorte eine Metastasengröße von $1,32 \pm 1,1$ cm gemessen. Im Vergleich der beiden Subgruppen lässt sich mit durchschnittlich $1,49 \pm 1,36$ cm eine Tendenz zu größeren Metastasen in der chirurgisch behandelten Patientengruppe feststellen, während in der konservativ behandelten Subgruppe mit einer durchschnittlichen Metastasengröße von $1,11 \pm 0,78$ cm tendenziell kleinere Metastasen detektiert wurden. Hierbei handelt es sich zwar um einen Vergleich ohne statistische Signifikanz, jedoch zeigen die p-Werte klare Tendenzen auf.

Bei den meisten Patienten – insgesamt 42 (gesamt: 48,3 %; PM: 40,8 %; KM: 52,6 %) – zeigte sich ein Metastasendurchmesser von unter einem Zentimeter. Bei 31 weiteren Patienten (gesamt: 35,6 %; PM: 38,8 %; KM: 31,6 %) betrug der größte Metastasendurchmesser mindestens einen, aber nicht mehr als zwei Zentimeter. Nur bei zwölf Patienten (gesamt: 13,8 %; PM: 18,4 %; KM: 7,9 %) wies die größte Metastase einen Durchmesser von über 2 cm auf. Die größte Metastase zeigte sich mit einem Durchmesser von 6,5 cm in der Subgruppe der metastasectomierten Patienten.

Insgesamt zeigt sich ein Trend zu vergleichsweise größeren Metastasen in der Subgruppe der metastasectomierten Patienten gegenüber der konservativ behandelten Gruppe. Dieser Unterschied zeigt sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Die Metastasen manifestierten sich bei 44 Patienten (gesamt: 50,6 %; PM: 42,9 %; KM: 57,9 %) im linken Lungenflügel und bei 43 Patienten (gesamt: 49,4 %; PM: 57,1 %; KM: 42,1 %) im rechten Lungenflügel.

Während in 18 Fällen (gesamt: 20,7 %; PM: 16,3 %; KM: 26,3 %) der linke Oberlappen betroffen war, metastasierte das Melanom bei dem größten Anteil der Patienten – genau 26 Fälle (gesamt: 29,9 %; PM: 26,5 %; KM: 34,2 %) – in den linken Unterlappen. Bei 14 weiteren Patienten (gesamt: 16,1 %; PM: 20,4 %; KM: 10,5 %) war das Melanom in den rechten Oberlappen metastasiert, in zwölf Fällen (gesamt: 13,8 %; PM: 14,3 %; KM: 13,2 %) war der rechte Mittellappen betroffen und in 17 Fällen (gesamt: 19,5 %; PM: 22,4 %; KM: 15,8 %) der rechte Unterlappen. Der Vergleich der Verteilung der Metastasen in den einzelnen Lungenlappen lässt keine nennenswerten Tendenzen oder Unterschiede zugunsten einer der beiden Subgruppen erkennen.

Des Weiteren wurde der Laborwert LDH zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose als Vergleichsparameter herangezogen. Im Durchschnitt betrug der LDH-Wert im Blut der Gesamtkohorte $233 \pm 60,5$ U/l. Im Vergleich der Subgruppen zeigt sich keine Tendenz zu höheren oder niedrigeren LDH-Werten. Während der durchschnittliche LDH-Wert der

metastasektomierten Patienten bei $229 \pm 58,9$ U/l lag, lag der LDH-Wert der medikamentös behandelten Patienten im Durchschnitt bei $238 \pm 63,2$ U/l.

Baseline Charakteristika: Pulmonale Metastase				
	Gesamt Kohorte n=87	PM n=49	Nicht-chirurgische Therapie n=38	P-Wert
Alter bei Metastasendiagnose (Jahre)	$64,2 \pm 15,1$	$64,9 \pm 14,1$	$63,1 \pm 16,5$	0,58
Größe der Metastase (größte) (cm)	$1,32 \pm 1,1$	$1,49 \pm 1,36$	$1,11 \pm 0,78$	0,12
Anzahl der Metastasen	$2,11 \pm 1,3$	$1,27 \pm 0,57$	$3,2 \pm 1,1$	<0,001
LDH bei Metastasendiagnose (u/l)	$233 \pm 60,5$	$229 \pm 58,9$	$238 \pm 63,2$	0,53
BMI	$27,1 \pm 3,5$	$26,9 \pm 3,3$	$27,8 \pm 4,1$	0,40
KFI (Monate)	$37,3 \pm 17,1$	$41,7 \pm 17,6$	$31,6 \pm 16,2$	0,21
KFI > 30 Monate (%)	44,8	53,1	34,2	0,08
ASA-Klassifikation:				
ASA I (%)	4,4	2,1	9,5	0,02
ASA II (%)	55,9	48,9	71,4	0,03
ASA III (%)	39,7	48,9	19,0	0,01
ECOG-Klassifikation:				
ECOG 0 (%)	76,5	79,1	73,7	0,24
ECOG 1 (%)	19,8	16,3	23,7	0,67
ECOG 2 (%)	3,5	4,7	2,6	0,39

Bei 44,2 % der pulmonalen Metastasen der Gesamtkohorte wurde eine BRAF-Mutation nachgewiesen. Davon gehörten mit 35,4 % weitaus weniger BRAF-mutierte Metastasen zur Subgruppe der operativ behandelten Patienten als mit 55,3 % zur Subgruppe der konservativ behandelten Patienten. Der deutliche Unterschied in der Verteilung der BRAF-Mutation in den beiden Subgruppen wird mit einem p-Wert von 0,04 als statistisch signifikant gewertet.

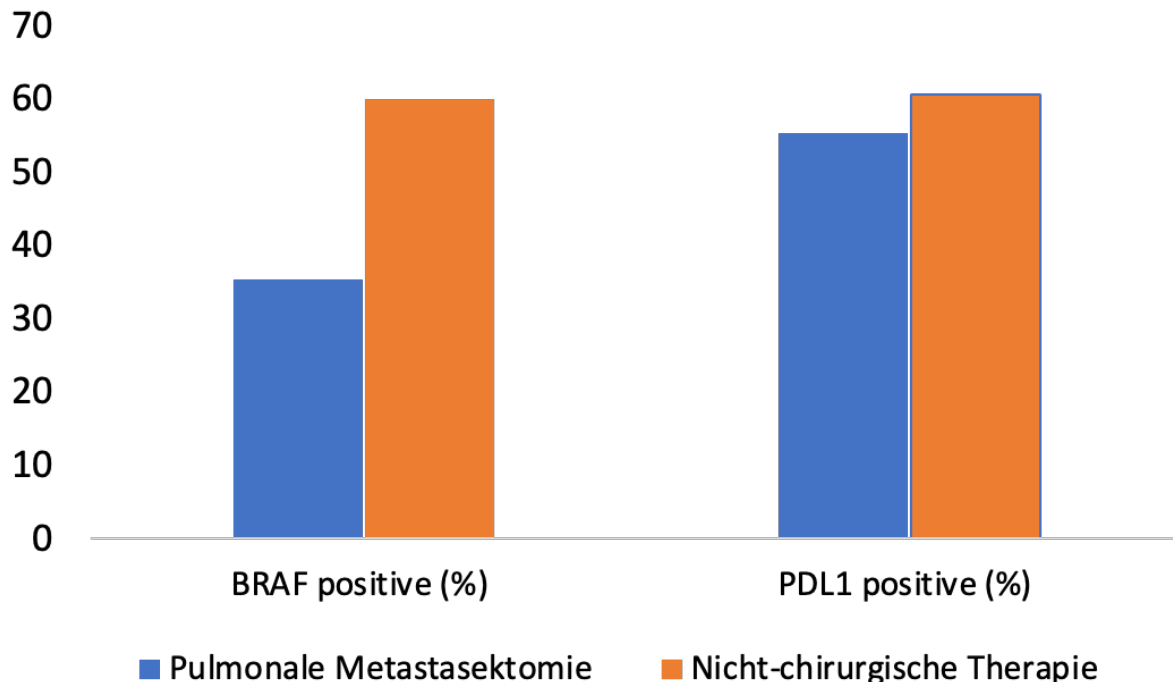
60,5 % der pulmonalen Metastasen der Gesamtkohorte gehörten zur Gruppe der PDL1-positiven Metastasen. Die Verteilung der PDL1-positiven Metastasen in den Subgruppen zeigt mit einem prozentualen Anteil von 60,0 % in der Kohorte der chirurgisch behandelten Patienten und 60,6 % in der Kohorte der konservativ behandelten Patienten keine Tendenzen zugunsten einer der beiden Subgruppen.

Fernmetastasen, die sich außerhalb der Lunge befanden, entwickelten sich insgesamt bei 26 Patienten (gesamt: 30,0 %; PM: 32,7 %; KM: 26,3 %). In aufsteigender Reihenfolge waren diese Fernmetastasen bei einem Patienten (gesamt: 1,1 %; PM: 0 %; KM: 2,6 %) in der Leber

lokalisiert, bei zwei Patienten (gesamt: 2,3 %; PM: 2,0 %; KM: 2,6 %) im Knochen, vier Patienten (gesamt: 4,6 %; PM: 6,1 %; KM: 2,6 %) entwickelten Nebennierenmetastasen, und die meisten Fernmetastasen außerhalb der Lunge fanden sich im Kopfbereich bei genau 13 Patienten (gesamt: 14,9 %; PM: 10,2 %; KM: 21,1 %). Bei sieben weiteren Patienten (gesamt: 8,0 %; PM: 14,3 %; KM: 0 %) wurden Fernmetastasen in anderen, nicht genau definierten Lokalisationen diagnostiziert.

Im Durchschnitt hat das krankheitsfreie Intervall der Gesamtkohorte $37,3 \pm 17,1$ Monate ange dauert. Die pulmonal metastasektomierten Patienten durchliefen mit durchschnittlich $41,7 \pm 17,6$ Monaten ein deutlich längeres krankheitsfreies Intervall als die nicht-chirurgisch behandelten Patienten mit einem durchschnittlichen krankheitsfreien Intervall von $31,6 \pm 16,2$ Monaten. Trotz der deutlichen Tendenzen sind die Unterschiede der krankheitsfreien Intervalle mit einem p-Wert von 0,21 als statistisch nicht signifikant einzuordnen.

Tumormutationen



^

Baseline Charakteristika:: Primäres Melanom

	Gesamt Kohorte n=87	PM n=49	Nicht- chirurgische Therapie n=38	P-Wert
Alter bei primärem Melanom (Jahre)	58,7 ± 14,7	54,2 ± 15,2	57,9 ± 11,2	0,28
Männliches Geschlecht (%)	63,2	63,6	72,4	0,46
Größe des Primärtumors (cm)	4,5 ± 5,0	4,1 ± 5,7	4,9 ± 3,8	0,45
N-Status				
Primärtumor:				
pN0 (%)	23,3	27,3	17,2	0,07
pN1 (%)	38,4	50,0	20,7	0,03
pN2 (%)	21,9	18,2	27,6	0,02
pN3 (%)	16,4	4,5	34,5	<0,001
Adjuvante Therapie des Primärtumors:				
Chemo/+Immunt herapie	65,5	38,8	97,4	<0,001
Radiatio	15,1	12,2	18,4	0,55

4.3. Therapie der Metastasen

Von den 49 Patienten der Subgruppe des operativ behandelten Studienarms erhielten mit 84 % der Großteil eine Keilresektion der Lunge. Nur 4 % der Patienten wurden hingegen segmentektomiert, und weitere 12 % erhielten eine Lobektomie.

Auch 32 Patienten der metastasectomierten Kohorte (65,3 %) erhielten eine zusätzliche konservative Therapie, wohingegen 17 Patienten derselben Kohorte (34,7 %) keine zusätzliche konservative Therapie erhielten.

Im konservativ behandelten Arm der Studie variierte das eingesetzte Arzneimittel. Sofern Patienten im Verlauf der Behandlung mehrere verschiedene Therapien erhielten, wurden sie in mehreren Kategorien erfasst. Somit können die summierten prozentualen Anteile größer als 100 % sein. Die Prozentangaben werden relativ zu den 38 (100 %) Patienten der konservativ behandelten Kohorte ausgedrückt, um eine Vergleichsbasis zu schaffen.

13 % erhielten Nivolumab, während weitere 18,9 % Ipilimumab erhielten, und bei 15,6 % der Subgruppe wurde Pembrolizumab angewandt. Mit 63,6 % erhielten mehr als die Hälfte der Patienten dieses Studienarms eine Kombination von mehreren Arzneimitteln. Eine Radiation erhielten mit 24,7 % circa jeder vierte Patient der Subgruppe. 18,4 % der konservativ behandelten Patienten mussten die Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder sonstigen Umständen abbrechen oder unterbrechen.

Diagnose und Therapie der pulmonalen Metastase				
	Gesamt Kohorte n=87	PM n=49	Nicht-chirurgische Therapie n=38	P-Wert
Pulmonale Metastasektomie:				
Keilresektion (%)		84.0		
Segmentektomie (%)		4.0		
Lobektomie (%)		12.0		
Perioperative Komplikationen (%)		5,2		
Krankenhausverweildauer (Tage)		4,5		
Nicht-chirurgische Therapie:				
Nivolumab (%)			13.0	
Ipilimumab (%)			18.9	
Pembrolizumab (%)			15.6	
Dabrafenib/Trametinib (%)			51.6	
Radiatio (%)			24,7	
BRAF positive (%)	44.2	35.4	55.3	0.04
PDL1 positive (%)	60.5	60.0	60.6	0.81

4.4. Komplikationen

Die Subgruppe der metastasectomierten Patienten durchlief in 5,2 % der Fälle eine oder mehrere perioperative Komplikationen. In insgesamt sieben Fällen (14,3 %) erfolgte eine Re-Thorakotomie. Bei allen sieben Fällen handelte es sich um eine zuvor erfolgte Keilresektion (17,1 % aller Keilresektionen). In keinem Fall der gesamten Kohorte musste Fremd- oder Eigenblut transfundiert werden.

Einen postoperativen Pneumothorax erlitten zwei der operativ versorgten Patienten (4,1 %), beide im Anschluss an eine Keilresektion (4,9 % aller Keilresektionen). Zwei Patienten entwickelten eine postoperative Pneumonie (4,1 %), ebenfalls jeweils nach einer Keilresektion (4,9 % aller Keilresektionen). In vier Fällen der metastasectomierten Kohorte (8,2 %) wurde eine zusätzliche Thoraxdrainage benötigt. Drei dieser vier Fälle traten nach einer Keilresektion auf (7,3 % aller Keilresektionen), während eine zusätzliche Thoraxdrainage nach einer Lobektomie erforderlich war (16,7 % aller Lobektomien). Es ist möglich, dass ein Patient mehrere Komplikationen aufwies. Jeder dieser Fälle wurde adäquat behandelt.

Aus den genannten Daten ergibt sich für die Keilresektionen eine Komplikationsrate von 36,6 %. Für die Segmentektomien ergaben sich bei nur zwei durchgeführten Operationen keine Komplikationen, und für die Lobektomie ergibt sich eine Komplikationsrate von 50 %.

Die Ergebnisse zeigen eine Tendenz zu einer erhöhten Komplikationsrate bei radikaleren Operationsverfahren. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich also ein Vorteil für nicht-anatomische gegenüber anatomischen Resektionsmethoden in Bezug auf das Komplikationsprofil.

Die durchschnittliche stationäre Verweildauer nach Metastasectomie lag bei 4,5 Tagen. 40,8 % der Patienten benötigten nach der Operation eine intensivmedizinische Betreuung. Die maximale Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug drei Tage, der Median lag bei einem Tag.

Innerhalb der Subgruppe mit Keilresektion belief sich die mittlere Verweildauer auf vier Tage. Die minimale Aufenthaltsdauer lag bei zwei Tagen, die maximale bei elf Tagen. Für die Untergruppe der zwei segmentektomierten Patienten betrug die mediane Liegedauer sechs Tage. Nach einer Lobektomie verblieben die Patienten im Median 5,5 Tage stationär. Der Aufenthalt reichte dabei von einem bis zu sieben Tagen.

Bei Patienten mit Segmentektomie betrug die mediane Dauer der intensivmedizinischen Betreuung einen Tag. Im Fall der Lobektomie lag die mediane Intensivverweildauer bei einem halben Tag, mit einer Bandbreite von null bis zwei Tagen.

Innerhalb von 30 Tagen nach der operativen Versorgung kam es zu keinem Todesfall. In drei Fällen (6,1 %) war jedoch eine erneute stationäre Aufnahme erforderlich.

Zudem wurde bei 21 Patienten (42,9 %) die konservative Anschlussbehandlung nach der Metastasektomie entweder unterbrochen oder ganz abgebrochen.

Bei den ausschließlich konservativ therapierten Patienten stellte sich das Nebenwirkungsprofil wie folgt dar: Nebenwirkungen traten bei insgesamt zehn Patienten (26,3 %) auf. Von diesen entwickelten vier (10,5 %) Patienten eine Autoimmunhepatitis, sieben (18,4 %) eine Autoimmunthyreoiditis, vier (10,5 %) eine Autoimmunpneumonitis, zwei (5,3 %) eine Autoimmunneuritis, vier (10,5 %) eine Autoimmunkolitis, ein (2,6 %) Patient eine Autoimmunnephritis und zehn (26,3 %) Patienten entwickelten weitere mildere Nebenwirkungen. Dabei wiesen sechs (15,8 %) Patienten sogar zwei der hier aufgeführten Nebenwirkungen auf.

Kein Patient der konservativ behandelten Subgruppe verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Erstdiagnose der Lungenmetastase.

Bei sieben Patienten (18,4 %) wurde die ausschließlich konservative Therapie entweder unterbrochen oder vollständig beendet.

Komplikationen und Nebenwirkungen

	PM n=49	Nicht-chirurgische Therapie n=38
Akutes Nierenversagen (%)	-	10
Störungen der Hämatopoese (%)	-	6,5
Milde Nebenwirkungen (%)	-	68,9
Abbruch/Unterbrechung der Therapie (%)	-	18,4
90-Tage Wiederaufnahme im Krankenhaus (%)	-	15,3
Pneumothorax (%)	6,5	-
Pneumonie (%)	6,1	-
Rethorakotomie (%)	1,2	-
Postoperative Hospitalisierung (%)	3,5 ± 1,7	-
30 Tage Mortalität (%)	0	-

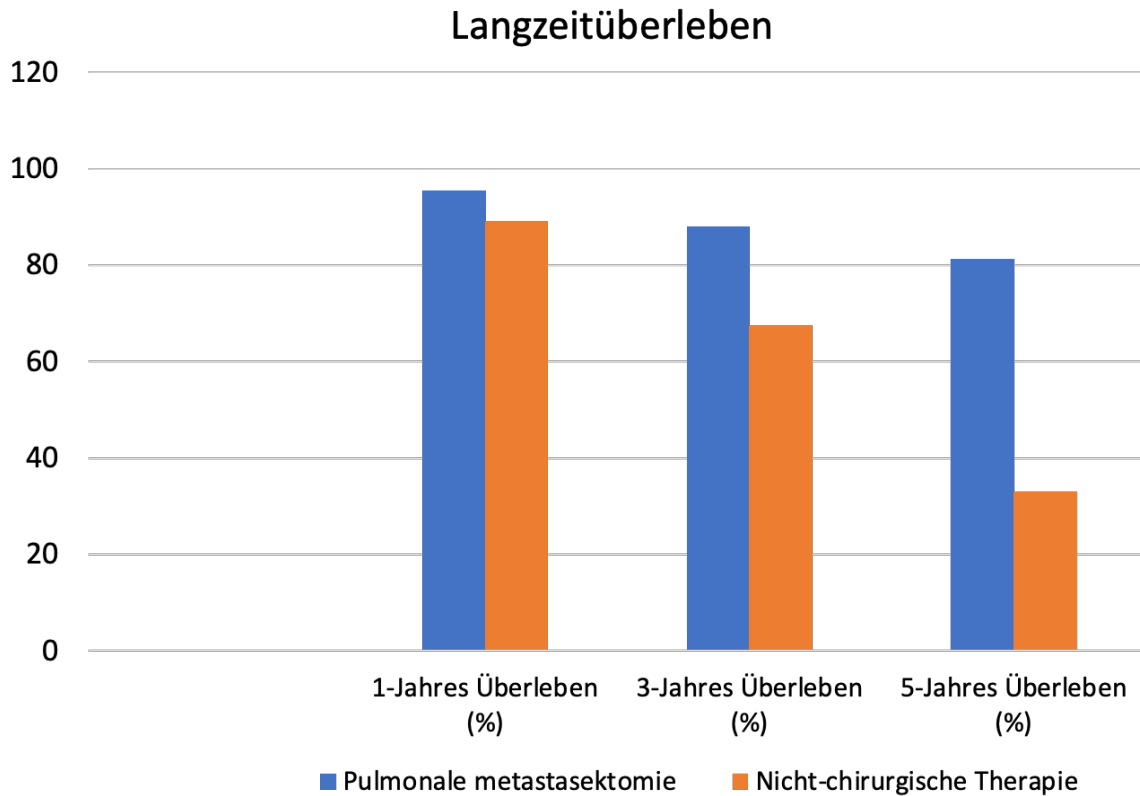
4.5. Überlebensanalyse

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gesamtkohorte betrug 40 Monate, mit einer Spannweite von 0 bis 110 Monaten. Insgesamt konnten 24 Patienten (27,6 %) im Verlauf nicht weiterverfolgt werden. Zum Zeitpunkt der Analyse lebten noch 38 Personen, während 25 im Verlauf der Beobachtungsperiode verstorben waren.

Die 1-Jahres-Überlebensrate (Überleben > 12 Monate) lag bei 88,2 %. 91,5 % der Patienten aus der metastasektomierten Gruppe lebten noch nach einem Jahr, während bei den nicht-chirurgisch behandelten Patienten 84,2 % nach einem Jahr überlebten. Es lässt sich eine deutliche Differenz von 7,3 % in der 1-Jahres-Überlebensrate erkennen, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die 3-Jahres-Überlebensrate (Überleben > 36 Monate) lag in der Gesamtkohorte bei 60,0 %. Hier heben sich mit 62,2 % Überlebenden in der chirurgisch behandelten Kohorte und 57,9 % Überlebenden in der konservativ behandelten Kohorte die Differenzen der Subgruppen in der Überlebensrate nach drei Jahren etwas auf.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Gesamtkohorte (Überleben > 60 Monate) lag nur noch bei 30,2 %. Hier ist deutlich zu unterscheiden zwischen der 5-Jahres-Überlebensrate des operierten Studienarms (44,4 %) und der 5-Jahres-Überlebensrate des medikamentös behandelten Studienarms (14,4 %). Der Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen den beiden Gruppen betrug 30 % und erreichte mit einem p-Wert von 0,02 statistische Signifikanz, was auf eine klare Überlegenheit der einen Therapieform hinweist.



4.5.1. Patienten mit konservativer Therapie

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 19 Patienten nachweislich am Leben. Zehn Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums.

Die Überlebensraten nach einem, drei und fünf Jahren lagen bei 84,2 %, 57,9 % und 14,4 %.

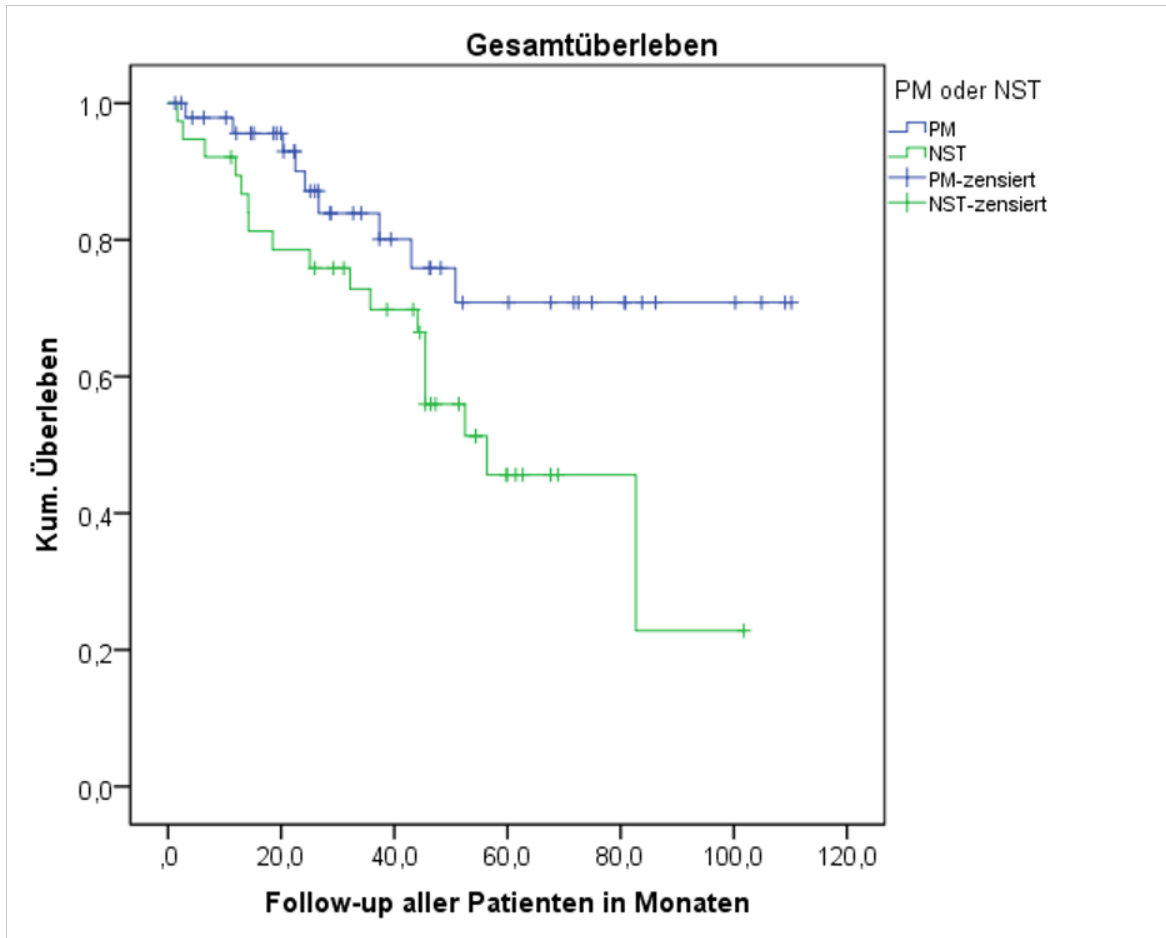
Das krankheitsfreie Überleben betrug im Durchschnitt 31,6 Monate.

4.5.2. Patienten mit operativer Therapie

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 19 Patienten nachweislich am Leben. 15 Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Die Überlebensraten nach einem, drei und fünf Jahren lagen bei 91,5 %, 62,2 % und 44,4 %.

Das krankheitsfreie Überleben betrug im Durchschnitt 41,7 Monate.



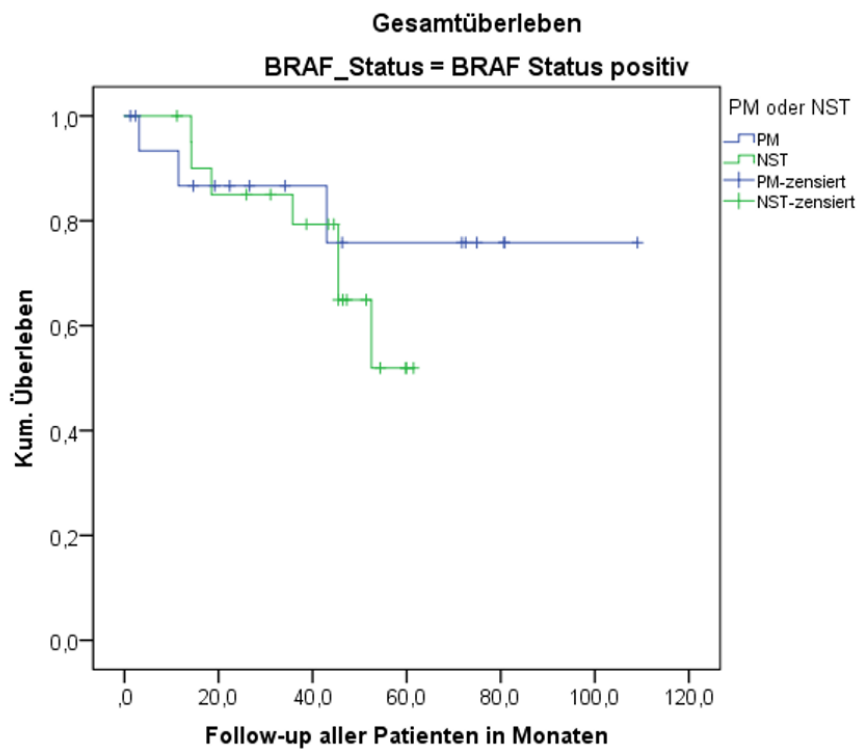
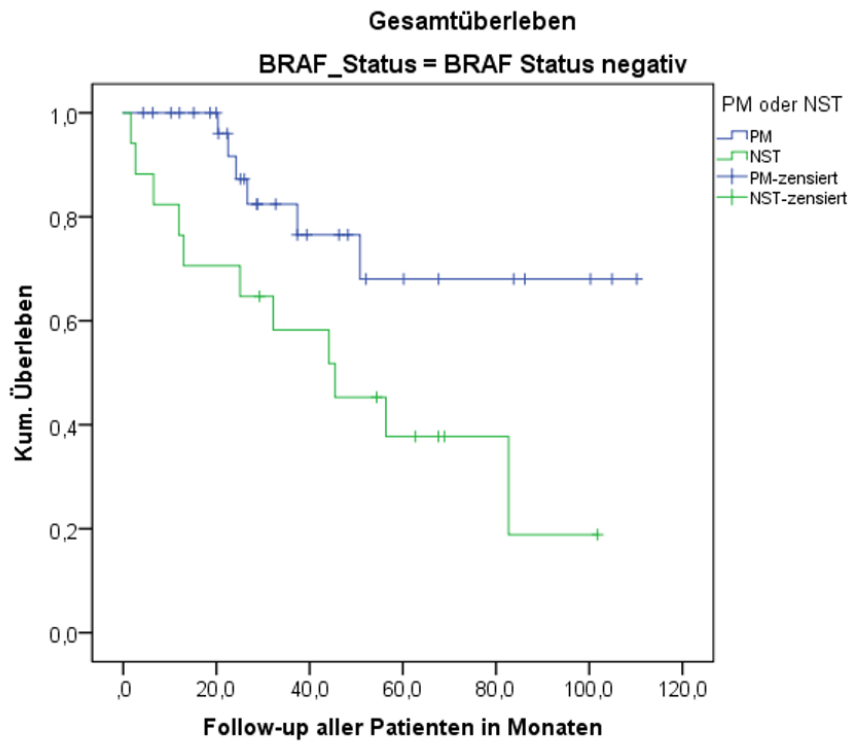
4.6. Prognostische Parameter

4.6.1. Einfluss Tumorcharakteristika

Ein höheres Gesamtüberleben wiesen vor allem die Patienten mit positivem BRAF-Status auf. Während das kumulative Überleben der chirurgisch behandelten Patienten in dieser Gruppe nach 60 Monaten bei 78 % lag, betrug das Überleben der konservativ behandelten Kohorte nach 60 Monaten 52 %.

Bei den Patienten ohne BRAF-Mutation lag das Langzeitüberleben nach chirurgischer Behandlung bei 70 % nach 100 Monaten. In der konservativ therapierten Vergleichsgruppe erreichte das kumulative Überleben nach 60 Monaten 40 %.

Sowohl bei den BRAF-positiven als auch bei den BRAF-negativen Patienten war die chirurgische Therapie der konservativen Therapie signifikant überlegen ($p = 0,05$; $p = 0,02$).



Besonders Patienten ohne BRAF-Mutation profitieren signifikant von einer pulmonalen Metastasektomie.

Der BRAF-Status wurde außerdem im Zusammenhang mit dem krankheitsfreien Intervall untersucht. Die Analyse ergab, dass ein BRAF-positiver Status mit einer früheren Eintrittswahrscheinlichkeit einer Metastasierung korreliert.

Die Hypothese wurde durch eine Odds Ratio von 1,91 (95 %-KI: 0,53–7,3) statistisch gestützt. Das Ergebnis ist signifikant ($p = 0,03$).

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem N-Status des Primarius und dem krankheitsfreien Intervall untersucht. Während bei einem hohen N-Status eine frühe Metastasierung beobachtet wurde, trat die Metastasierung bei einem niedrigen N-Status tendenziell später auf. Diese Hypothese wurde durch eine Odds Ratio von 1,65 (95 %-KI: 0,74–3,68) unterstützt.

Auch der Einfluss des Laborparameters LDH zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose auf das krankheitsfreie Intervall wurde untersucht. Mit einer OR von 1,01 (95 %-KI: 0,92–1,01) wird die Hypothese gestützt, dass ein hoher LDH-Spiegel mit einer tendenziell früheren Metastasierung assoziiert ist.

4.6.2. Einfluss Komorbiditäten

Es zeigte sich, dass ein höheres Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Melanom-Operation mit einem kürzeren krankheitsfreien Intervall assoziiert war.

Somit erkrankten Patienten, die in höherem Alter operiert wurden, früher an einer Metastase als Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger waren.

Diese Hypothese wurde durch eine Odds Ratio von 1,04 (95 %-KI: 0,99–1,09) statistisch gestützt.

4.6.3. Einfluss Metastasenanzahl

Für das krankheitsfreie Intervall wurde zusätzlich der Einfluss der Metastasenanzahl berücksichtigt.

Dabei ergab sich eine Bestätigung der Hypothese, dass eine hohe Anzahl von Metastasen bei Diagnosestellung eine frühere Metastasierung begünstigt.

Diese Hypothese wurde durch eine Odds Ratio von 1,33 (95 %-KI: 0,58–3,0) statistisch gestützt.

4.6.4. Einfluss Chemotherapie

Wurden im Verlauf unterschiedliche Chemotherapeutika eingesetzt, erfolgte eine Mehrfacherfassung der jeweiligen Patienten.

Untersucht wurde zudem der Einfluss des Einsatzes einer Chemo- oder Immuntherapie zur Behandlung des Primarius auf das krankheitsfreie Intervall.

Die Vermutung einer positiven Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Metastasierung und der Gabe eines Chemo- bzw. Immuntherapeutikums konnte nicht bestätigt werden. Die Auswertung ergab eine Odds Ratio von 0,95 (95 %-Konfidenzintervall: 0,29–3,2), womit sich kein statistisch belegbarer Zusammenhang zwischen der Art der Primärtumorthherapie und dem Zeitpunkt des Auftretens pulmonaler Metastasen feststellen ließ.

5. Diskussion

5.1. Diskussion

Dank der engen Kooperation mehrerer Fachdisziplinen konnte in dieser Studie erstmals ein umfassender Vergleich der chirurgischen und konservativen Therapieformen beim malignen Melanom mit pulmonaler Metastasierung durchgeführt werden. Im Unterschied zu früheren Arbeiten, die sich häufig auf einzelne Parameter beschränkten, bietet diese Analyse eine ganzheitliche Betrachtung der verfügbaren Behandlungsstrategien. Alle Patienten wurden innerhalb desselben Zeitrahmens und unter identischen klinischen Bedingungen behandelt, was die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich steigert. Es handelt sich bei dieser Studie um die erste zweiarmlige retrospektive Analyse bei isoliert pulmonal metastasiertem Melanom.

Deutlich zu erkennen ist, dass Patienten nach pulmonaler Metastasektomie ein signifikant besseres Langzeitüberleben aufweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate (Überleben > 60 Monate) der metastasektomierten Patienten liegt mit 44,4 % im Vergleich zur vorliegenden Literatur über dem erwarteten Bereich für metastasierte maligne Melanome (20–30 %), jedoch innerhalb der erwarteten Spanne von 20–50 % für erfolgreiche R0-Resektionen von Lungenmetastasen unabhängig vom Primarius.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in ihrer Struktur und Methodik die größte Übereinstimmung mit der Untersuchung von Petersen et al. (2007), da in dieser Studie ebenfalls Patienten mit pulmonalen Metastasen eines malignen Melanoms untersucht und die 5-Jahres-Überlebensraten nach vollständiger Resektion analysiert wurden. In ihrer großen Kohorte von 1.720 Patienten berichten Petersen et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate im Bereich von rund 20–30 %. Dies könnte durch multiple Faktoren bedingt sein. Hervorzuheben ist jedoch, dass in unserem Kollektiv modernere perioperative Verfahren, eine engmaschigere Nachsorge und Optimierungen in der chirurgischen Technik zum Einsatz kamen.

Unterschiede zeigen sich insbesondere darin, dass in unserer Studie mit 49 operierten Patienten eine deutlich kleinere Patientenzahl vorliegt und zusätzlich eine strengere Patientenselektion erfolgte (z. B. häufig singuläre Metastasen, niedrigere N-Stadien). Diese Faktoren – eine verbesserte Patientenselektion sowie der technische Fortschritt – können unter anderem den höheren 5-Jahres-Überlebensvorteil in unserem Kollektiv erklären.

Patienten mit singulären Metastasen zeigten zudem ein längeres krankheitsfreies Intervall, was auch in früheren Arbeiten, wie der von Liu et al. (2016), hervorgehoben wurde. Auffällig in dieser Studie ist, dass besonders Patienten ohne BRAF-Mutation signifikant von der pulmonalen Metastasektomie profitieren.

In der konservativ behandelten Patientengruppe lag die 5-Jahres-Überlebensrate (Überleben > 60 Monate) mit 14,4 % deutlich unter der Überlebensrate der operativ behandelten Kohorte. Damit liegt dieses Ergebnis im Vergleich zu den Daten von Luke und Schwartz (2013) sowie Massimo Ralli et al. (2020) klar unter dem erwarteten Bereich von bis zu 30–40 % beim Einsatz aktueller Immuntherapien.

Ein Überblick über verschiedene Studien zu Chemotherapie und modernen Immuntherapien beim metastasierten Melanom zeigt, dass rein chemotherapeutische Ansätze laut Luke und Schwartz (2013) häufig nur 5-Jahres-Überlebensraten unter 10 % erreichen. Demgegenüber konnten neuere Immuntherapien, insbesondere Checkpoint-Inhibitoren, in einzelnen Studien ein deutlich höheres 5-Jahres-Überleben von 20–40 % erzielen.²⁹ Dass unsere konservativ behandelte Kohorte mit 14,4 % zum Teil unter diesen Werten liegt, lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass nicht alle Patienten Zugang zu Kombinationstherapien hatten, ein Teil primär nur eine Chemotherapie erhielt oder ungünstige Risikofaktoren (z. B. höheres N-Stadium, multiple Metastasen, relevante Komorbiditäten) aufwies. Des Weiteren weisen unsere Daten auf eine relativ hohe Rate BRAF-negativer Patienten in der konservativ behandelten Subgruppe hin, wodurch eine zielgerichtete Therapie (BRAFi/MEKi) seltener zum Einsatz kam.

Insgesamt kann somit ein Teil des schlechteren Outcomes in der rein medikamentös therapierten Gruppe durch eine heterogenere Patientenselektion, eingeschränkte Therapiemöglichkeiten und eine höhere Tumorlast (mehrere Metastasen) erklärt werden.

Auch künftig ist mit einer weiteren Verbesserung der Überlebensraten bei konservativ behandelten Patienten zu rechnen, begünstigt durch zunehmend personalisierte Therapieansätze und eine wachsende Auswahl an zielgerichteten Wirkstoffen. Trotz dieser Entwicklung ist nicht davon auszugehen, dass die chirurgische Metastasentherapie vollständig an Bedeutung verlieren wird.

Damit ein Patient für eine Metastasektomie in Betracht gezogen werden kann, müssen zuvor definierte Voraussetzungen erfüllt sein. Die Entscheidung erfolgt dabei stets im Rahmen einer interdisziplinären und patientenindividuell abgestimmten Beurteilung. Eine potenziell heilende Entfernung der Lungenmetastasen setzt voraus, dass die präoperative Bildgebung eine vollständige Resektabilität entsprechend dem R0-Kriterium der Union for International Cancer Control (UICC) bestätigt.

Dies zeigte sich unter anderem daran, dass in der operativ behandelten Patientengruppe vermehrt singuläre und einseitig lokalisierte Metastasen beobachtet wurden. Zudem fiel die durchschnittliche Metastasengröße in dieser Subgruppe geringer aus als bei den konservativ therapierten Patienten. In der Fachliteratur wird ein Zusammenhang zwischen kleineren Metastasen und einem verlängerten krankheitsfreien Intervall sowie einem besseren

Gesamtüberleben beschrieben. In der vorliegenden Arbeit ließ sich dieser Zusammenhang jedoch vermutlich aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht nachweisen.

Für die Durchführung einer Metastasektomie ist eine ausreichende kardiopulmonale Leistungsfähigkeit notwendig. Auf Grundlage der vorliegenden Daten lässt sich dies jedoch nicht eindeutig beurteilen, da sich hinsichtlich kardiopulmonaler Begleiterkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen zeigten.

Neben der operativen Entfernbarkeit der Lungenmetastase ist eine adäquate Behandlung des Primärtumors Voraussetzung, um das Risiko einer erneuten Metastasierung zu minimieren. Weitere Fernmetastasen sollten entweder nicht bestehen oder durch therapeutische Maßnahmen heilbar sein, da andernfalls eine kurative Operation nicht zielführend wäre.

Dies spiegelt sich auch darin wider, dass metastasektomierte Patienten anteilig häufiger einem niedrigen N-Status zugeordnet waren, während sich in der konservativ behandelten Kohorte ein höherer Anteil an Patienten mit hohem N-Status fand.

Zwar steht ein gewebeschonendes Vorgehen im Vordergrund, jedoch ist es erforderlich, eine ausreichende Menge an Lungengewebe zu entfernen, um den Tumor vollständig und mit dem notwendigen Sicherheitsabstand zu reseziieren. Die mit Abstand häufigste Operationsmethode in dieser Arbeit war die nicht-anatomische Keilresektion. Anatomische Verfahren wie die Segmentektomie oder Lobektomie kamen hingegen deutlich seltener zur Anwendung.

Die Analyse der vorliegenden Daten zeigt, dass das Überleben in allen chirurgisch behandelten Subgruppen, differenziert nach dem jeweiligen Operationsverfahren, höher war als in der konservativ therapierten Vergleichsgruppe. Dies deutet darauf hin, dass Patienten unabhängig vom Umfang oder der Radikalität des operativen Eingriffs von einer chirurgischen Behandlung profitieren können.

Künftige Verbesserungen dieser positiven Ergebnisse erscheinen durch den vermehrten Einsatz der videoassistierten thorakoskopischen Chirurgie (VATS) möglich, da diese Methode mit geringeren Komplikationen bei gleichzeitig ähnlicher oder sogar überlegener Wirksamkeit assoziiert ist. Es bleibt offen, ob das vergleichsweise längere krankheitsfreie Intervall und das höhere Gesamtüberleben der metastasektomierten Subgruppe zumindest teilweise auf deren allgemein besseren Gesundheitszustand zurückzuführen sind.

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich verschiedene signifikante Einflussgrößen, die als prognostisch relevant für das Gesamtüberleben nach chirurgischer Entfernung pulmonaler Metastasen eines malignen Melanoms gelten.

Ein schlechter Allgemeinzustand (z. B. ASA > 2) sowie kardiopulmonale Vorerkrankungen gelten als Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome.^{36,46} Auch ein höheres Lebensalter ist nachweislich mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.^{19,23}

Auch tumorbezogene Merkmale beeinflussen das Überleben erheblich: Prognostisch ungünstig sind etwa eine fehlende vollständige Entfernung der Metastasen (kein R0-Status) oder eine nicht ausreichende Kontrolle des Primärtumors.^{23,41}

Umgekehrt korreliert ein langes krankheitsfreies Intervall (time to metastasis) mit einem besseren Gesamtüberleben, während ein kurzes Intervall eine verkürzte Überlebenszeit begünstigt.^{19,43}

Auch die Charakteristika der Metastasen spielen eine entscheidende Rolle: In zahlreichen Studien wird ein oberflächlich spreitendes (superfiziell spreitendes) Melanom gegenüber nodulären oder amelanotischen Melanomen mit einer günstigeren Prognose in Verbindung gebracht.^{15,41} Darüber hinaus beeinflussen eine hohe Anzahl an Metastasen, ein großer Metastasendurchmesser (z. B. > 25 mm) sowie das Vorhandensein extrapulmonaler Metastasen das Überleben negativ.^{15,19}

Unsere Ergebnisse bestätigen zahlreiche der in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren: In der eigenen Kohorte zeigte sich beispielsweise, dass Patienten mit höherem Alter bei Primärtumorresektion tendenziell ein kürzeres krankheitsfreies Intervall aufwiesen und somit früher metastasierten.

Zudem wurde deutlich, dass BRAF-positive Melanome häufiger mit einer frühen Metastasierung assoziiert waren, während insbesondere BRAF-negative Patienten signifikant von einer pulmonalen Metastasektomie profitierten.

Bezüglich der Operationsverfahren bestätigten unsere Beobachtungen, dass eine vollständige R0-Resektion entscheidend zu einem verbesserten Langzeitüberleben beiträgt. Auch eine geringere Metastasenanzahl korrelierte mit einer besseren Prognose – ein Befund, der mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt.^{19,41}

Weitere, anhand des p-Werts statistisch nicht signifikante, aber durch die Odds Ratio (OR) gestützte Hypothesen zeigen, dass zusätzliche Parameter das krankheitsfreie Intervall beeinflussen könnten. So lässt sich ableiten, dass ein hoher LDH-Wert zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose sowie ein hoher N-Status des Primarius mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein kürzeres krankheitsfreies Intervall einhergehen.

Des Weiteren ist die gute Verträglichkeit der operativen Maßnahmen hervorzuheben. Dies zeigt sich beispielsweise an der durchschnittlichen stationären Verweildauer von nur 4,5 Tagen. Eine perioperative Komplikationsrate von lediglich 5,2 % unterstreicht zusätzlich die Sicherheit des chirurgischen Vorgehens.

Vergleichbar niedrige Komplikationsraten im Bereich von 5–10 % für die chirurgische Resektion pulmonaler Metastasen berichten auch Macherey et al. (2015) und Younes et al. (2012), was die Ergebnisse dieser Arbeit zusätzlich stützt.

In der konservativ behandelten Subgruppe lag der Anteil an Therapieabbrüchen bzw. -unterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen bei 18,4 %. Damit bewegt sich dieses Ergebnis im Bereich, der auch von anderen Arbeitsgruppen im Zusammenhang mit Immun- oder Chemotherapien beobachtet wurde. So berichten beispielsweise Rodríguez-Cerdeira et al. (2017) in ihrem Review zu immunonkologischen Therapien von Abbruchraten zwischen 10 % und 25 %, während Massimo Ralli et al. (2020) in einzelnen Studien sogar noch höhere Raten für bestimmte Kombinationen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren nennen.

Die in dieser Studie gemessenen 18,4 % liegen somit innerhalb der publizierten Spannweite und verdeutlichen, dass trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte die Nebenwirkungsprofile medikamentöser Therapien weiterhin eine Herausforderung für Patienten und Behandelnde darstellen.

5.2. Limitationen

Die Belastbarkeit der Ergebnisse wird unter anderem durch mögliche Fehlerquellen im zugrunde liegenden Datensatz limitiert. Da die Patientendaten aus einem klinikinternen System stammen und nicht im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden, besteht die Möglichkeit von Dokumentationslücken oder inhaltlichen Ungenauigkeiten.

Wäre die Dokumentation in der Vergangenheit systematischer erfolgt oder das Studiendesign prospektiv ausgerichtet gewesen, hätte sich vermutlich ein umfassenderes Patientenkollektiv analysieren lassen.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass es beim Übertrag einzelner Informationen in das Analyseprogramm zu inhaltlichen Fehlern oder Auslassungen gekommen ist. Besonders retrospektive Aussagen zur Relevanz einzelner Vorerkrankungen für das Gesamtüberleben sind methodisch nur eingeschränkt belastbar.

So war es beispielsweise nicht möglich, den Schweregrad einer COPD, eines Asthma bronchiale oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) exakt zu erfassen und bei allen Patienten vergleichbar zu bewerten.

Durch die Fokussierung auf einen einzelnen Standort ist auch die Größe des Patientenkollektivs naturgemäß begrenzt, was die Aussagekraft insgesamt einschränkt. Kleine Fallzahlen können zu Verzerrungen führen – etwa bei der Bestimmung des rezidivfreien Überlebens oder der Bewertung des Einflusses verschiedener Operationsmethoden.

In einigen Fällen mussten daher ganze Patientenkategorien in den statistischen Berechnungen unberücksichtigt bleiben, da die zu geringe Stichprobengröße die Aussagekraft erheblich eingeschränkt hätte.

5.3. Fazit

Eine chirurgische Entfernung stellt derzeit den einzigen Weg dar, Tumoren oder deren Metastasen vollständig (ohne Residuen) aus dem Körper zu entfernen. Auch beim malignen Melanom gilt die chirurgische Entfernung pulmonaler Metastasen als bewährte Maßnahme, deren Nutzen durch zahlreiche Studien über mehrere Jahrzehnte hinweg belegt wurde.

Parallel dazu schreitet die Entwicklung systemischer Therapiekonzepte rasant voran und ermöglicht zunehmend präzisere, auf individuelle Tumoreigenschaften abgestimmte Behandlungen. Immer neue Studien und Behandlungsmethoden eröffnen präzisere, auf die jeweiligen Tumoreigenschaften zugeschnittene Ansätze. So hat das Spektrum möglicher Therapien inzwischen BRAF-Inhibitoren (z. B. Dabrafenib), MEK-Hemmer (z. B. Trametinib) sowie PD-1-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab) hervorgebracht. Dennoch sind sowohl schwankende Ansprechraten als auch zum Teil erhebliche Nebenwirkungen weiterhin entscheidende Aspekte, die es zu optimieren gilt. Patienten, die nicht für einen operativen Eingriff in Betracht kommen, können jedoch aus einer Vielzahl wirksamer konservativer Therapien profitieren.

Die Analyse dieser Studie zeigt, dass insbesondere eine spezifisch ausgewählte Patientengruppe mit malignem Melanom und pulmonalen Metastasen deutlich von einem operativen Vorgehen profitieren kann. Ein eindeutiger Standard hinsichtlich des chirurgischen Verfahrens ließ sich dabei jedoch nicht festlegen, da unterschiedliche Resektionsmethoden wie Keilresektion, Segmentektomie und Lobektomie gleichermaßen erfolgreich angewendet wurden.

Da in der vorliegenden Arbeit ein deutlicher Vorteil der chirurgischen gegenüber der rein medikamentösen Behandlung nachgewiesen wurde, sollte die Möglichkeit einer operativen Therapie bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen grundsätzlich im interdisziplinären Tumorboard erörtert werden. Denn im Vergleich zur rein konservativen Therapie steigt die Wahrscheinlichkeit für ein 5-Jahres-Überleben in dieser Studie im Durchschnitt um rund 45 %.

6. Literaturverzeichnis

1. Krebsgesellschaft B. Wie häufig ist Krebs? München: Bayerische Krebsgesellschaft. <https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/informationen/fakten-ueber-krebs/wie-haeufig-ist-krebs/?L=0> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
2. Krebsforschungszentrum D. Krebsstatistiken: So häufig ist Krebs in Deutschland. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsstatistiken.php> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
3. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
4. Panda S, Dash S, Besra K, Samantaray S, Pathy PC, Rout N. Clinicopathological study of malignant melanoma in a regional cancer center. *Indian journal of cancer* 2018; **55**(3): 292-6.
5. Krebsgesellschaft D. Das Maligne Melanom: „Schwarzer Hautkrebs“. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
6. Bundesvereinigung K. Hautkrebs-Früherkennung. Berlin: Kassenärztliche Bundesvereinigung. <https://www.kbv.de/html/8939.php> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
7. AG H. Diagnose Malignes Melanom. Holzkirchen: Hexal AG. <https://www.krebs.de/krebsarten/malignes-melanom/diagnose> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
8. Zentrum für Krebsregisterdaten RK-I. Krebs - Malignes Melanom der Haut. Berlin: Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
9. AG H. Schwarzer Hautkrebs: Ursachen & Risikofaktoren. Holzkirchen: Hexal AG. <https://www.krebs.de/krebsarten/malignes-melanom/ursachen-und-risikofaktoren> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
10. Onkologie L. S3-Leitlinie Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
11. Fisher RA, Larkin J. Malignant melanoma (metastatic). *BMJ Clinical Evidence* 2010; **2010**.

12. Rühl R. Schwarzer Hautkrebs: Symptome, Ursachen und Behandlung. Hamburg: Pflege.de. <https://www.pflege.de/krankheiten/krebs/hautkrebs/schwarzer-hautkrebs/> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
13. Onkologie L. S3 Leitlinie Melanom-Kurzversion. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Kurzversion_3_0.pdf (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
14. Redaktion Nd. Malignes Melanom (Schwarzer Hautkrebs) – Symptome, Ursachen, Behandlung. München: NetDoktor.de. <https://www.netdoktor.de/krankheiten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs/> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
15. Viehof J, Livingstone E, Loscha E, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in malignant melanoma: size matters. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019; **56**(6): 1104-9.
16. Oliaro A, Filosso PL, Bruna MC, Mossetti C, Ruffini E. Pulmonary metastasectomy for melanoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010; **5**(6 Suppl 2): S187-91.
17. Slominski A, Wortsman J, Carlson AJ, Matsuoka LY, Balch CM, Mihm MC. Malignant melanoma. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2001; **125**(10): 1295-306.
18. Münster U. Informationen für Patienten zum Malignes Melanom. Münster: Universitätsklinikum Münster. <https://web.ukm.de/index.php?id=3729> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
19. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007; **133**(1): 104-10.
20. Balch CM, Soong S-J, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA: a cancer journal for clinicians* 2004; **54**(3): 131-49; quiz 82-4.
21. Woodard PK, Dehdashti F, Putman CE. Radiologic diagnosis of extrathoracic metastases to the lung. *Oncology (Williston Park, NY)* 1998; **12**(3): 431-8; discussion 41-2, 44.
22. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *The Lancet* 2018; **392**(10151): 971-84.
23. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997; **113**(1): 37-49.

24. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *British journal of cancer* 2000; **83**(5): 569-72.
25. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; **63**: 201-17.
26. Luke JJ, Schwartz GK. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous malignant melanoma. *Clinics in dermatology* 2013; **31**(3): 290-7.
27. Geisler J, Bachmann IM, Nyakas M, et al. Malignant melanoma--diagnosis, treatment and follow-up in Norway. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2013; **133**(20): 2154-9.
28. Rodríguez-Cerdeira C, Carnero Gregorio M, López-Barcenas A, et al. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. *Mediators of inflammation* 2017; **2017**: 3264217.
29. Massimo R, Andrea B, Irene Claudia V, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *Journal of Immunology Research* 2020; **2020**.
30. Rogers SJ, Puric E, Eberle B, Datta NR, Bodis SB. Radiotherapy for Melanoma: More than DNA Damage. *Dermatology research and practice* 2019; **2019**: 9435389.
31. Mainz U. Stereotaktische Bestrahlung. Mainz: Universitätsmedizin Mainz. <https://www.unimedizin-mainz.de/radioonkologie-und-strahlentherapie/patienten/therapie-technik/stereotaktische-bestrahlung.html> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
32. Deutscher Ärzteverlag GmbH RDÄ. Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie. Köln: Deutsches Ärzteblatt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/112962/Fraktionierte-stereotaktische-Strahlentherapie> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2025).
33. Lee YH, Kang KM, Choi H-S, et al. Comparison of stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy outcomes in patients with pulmonary metastases. *Thoracic cancer* 2018; **9**(12): 1671-9.
34. Chmura SJ, Salama JK, Weichselbaum RR. Stereotactic radiotherapy for pulmonary metastases. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2013; **25**(4): 292-9.
35. Saleh W, AlShammari A, Sarraj J, AlAshgar O, Ahmed MH, AlKattan K. Surgical treatment of pulmonary metastasis: report from a tertiary care center. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2018; **26**(4): 296-301.
36. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, et al. Survival and prognostic factors in patients undergoing extended pulmonary metastasectomy. *Molecular and clinical oncology* 2020; **13**(5): 48.
37. Gillies RJ, Schabath MB. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2020; **29**(12): 2556-67.

38. van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2020; **58**(4): 768-74.
39. Friedel G. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002; **22**(3): 335-44.
40. Gonzalez M, Brunelli A, Szanto Z, Passani S, Falcoz P-E. Report from the European Society of Thoracic Surgeons database 2019: current surgical practice and perioperative outcomes of pulmonary metastasectomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2021; **59**(5): 996-1003.
41. Macherey S, Schlaak M, Doerr F, et al. Chirurgische Therapie pulmonaler Metastasen des malignen Melanoms. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2015; **66**(1): 65-73.
42. Nakazawa S, Shimizu K, Mogi A, Kuwano H. VATS segmentectomy: past, present, and future. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2018; **66**(2): 81-90.
43. Forster C, Ojanguren A, Perentes JY, et al. Is repeated pulmonary metastasectomy justified? *Clinical & experimental metastasis* 2020; **37**(6): 675-82.
44. Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of cardiothoracic surgery* 2014; **9**: 88.
45. Valo JK, Kytö V, Sipilä J, Rautava P, Sihvo E, Gunn J. Thoracoscopic surgery for lung cancer is associated with improved survival and shortened admission length: a nationwide propensity-matched study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2020; **57**(1): 100-6.
46. Macherey S, Doerr F, Heldwein M, Hekmat K. Is manual palpation of the lung necessary in patients undergoing pulmonary metastasectomy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2016; **22**(3): 351-9.
47. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Sugiura M, Takamoto S. Is finger palpation at operation indispensable for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer? *The Annals of thoracic surgery* 2007; **84**(5): 1680-4.
48. Guo F, Ma D, Li S. Compare the prognosis of Da Vinci robot-assisted thoracic surgery (RATS) with video-assisted thoracic surgery (VATS) for non-small cell lung cancer: A Meta-analysis. *Medicine* 2019; **98**(39).

49. Crisci R, Perkmann R, Zaraca F. VATS and RATS lobectomy up to date: clinical and experimental evidences. *Journal of Visualized Surgery* 2018; **4**.
50. Shiono S, Kawamura M, Sato T, et al. Disease-free interval length correlates to prognosis of patients who underwent metastasectomy for esophageal lung metastases. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2008; **3**(9): 1046-9.
51. Schlachtenberger G, Doerr F, Menghesha H, et al. Patients with Pulmonary Metastases from Head and Neck Cancer Benefit from Pulmonary Metastasectomy, A Systematic Review. *Medicina* 2022; **58**(8).
52. Younes RN, Fares AL, Gross JL. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012; **14**(2): 156-61.

7. Anhang

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

8.1. Publikationen

1. Georg Schlachtenberger, Abraham Goitom, Cindy Franklin, Andres Amorin, Alberto Lopez-Pastorini, Julika Merres, Matthias B. Heldwein
"Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma prolongs survival significantly compared to non-surgical therapy.", aktuell under submission.