

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

# **Chirurgische Therapie bei viszeraler Oligometastasierung des malignen Melanoms**

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

vorgelegt von  
Julia Katharina Minnemann  
aus Bonn

promoviert am 14.Mai 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

**Dekan:                   Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**  
**1. Gutachter:       Professor Dr. med. R. Wahba**  
**2. Gutachter:       Privatdozent Dr. med. D. Niehoff**

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. Roger Wahba, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln

Herr Dr. med. Alexander Urbanski, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln

Herr Prof. Dr. Martin Hellmich, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde mir zum Teil aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zur Verfügung gestellt und durch mich persönlich mit den relevanten Daten hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit ergänzt. Die statistische Auswertung mittels IBM SPSS Statistics 26 für Windows habe ich selbstständig durchgeführt. Eine statistische Beratung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Martin Hellmich aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Uniklinik Köln. Tabellen und Grafiken habe ich entweder mit IBM SPSS Statistics 26 für Windows oder Microsoft Excel erstellt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.10.2023

Unterschrift:

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Roger Wahba bedanken für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, seine fachliche Anleitung und die gute Betreuung

Ein besonders großer Dank gilt Herrn Dr. med. Alexander Urbanski für die stetige Unterstützung und die wertvollen Tipps beim Schreiben dieser Arbeit.

Ein weiteres Dankschön geht an Herrn Prof. Dr. Hellmich für die Beratung bei meiner statistischen Auswertung.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden danke ich für den bedingungslosen Rückhalt während meines gesamten Studiums und beim Schreiben dieser Arbeit.

Zum Schluss geht mein Dank an meinen Partner Hendrik Weißbarth für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1 Epidemiologie	12
2.2 Grundlegender Mechanismus der Erkrankung	13
2.3 Melanomtypen	14
2.4 Klassifikation des Melanom	15
2.5 Metastasiertes Stadium	20
2.5.1. Hautmetastasen	20
2.5.2. Lymphknotenmetastasen	20
2.5.3. Fernmetastasen	20
2.6 Ausbreitungsdiagnostik im metastasierten Stadium	21
2.7 Therapie	22
2.8 Frühes Tumorstadium / nicht metastasiert	22
2.9 Therapie des fernmetastasierten Stadiums:	23
2.9.1. Chirurgische Therapie	23
2.9.2. Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren	25
2.9.3. Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren	25
2.9.4. Chemotherapie	26
2.9.5. Radiotherapie	26
2.10 Oligometastasierung	27
2.10.1. Oligometastasierung beim kolorektalen Karzinom	28
2.10.2. Oligometastasierung beim Mammakarzinom	29
2.10.3. Oligometastasierung beim Nierenzellkarzinom	29
2.11 Fragestellung und Ziel der Arbeit	30
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>31</b>

<b>3.1</b>	<b>Material</b>	<b>31</b>
<b>3.2</b>	<b>Statistik</b>	<b>32</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientencharakteristika</b>	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Viszerale Metastasierung vs. Keine viszerale Metastasierung</b>	<b>35</b>
<b>4.3</b>	<b>Patienten mit viszeralen Metastasen</b>	<b>37</b>
4.3.1.	Metastasierungscharakteristika	37
4.3.2.	Gesamtüberleben Patienten mit viszeraler Metastasierung	40
4.3.3.	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit viszeraler Metastasierung	41
4.3.4.	Therapie	42
<b>4.4</b>	<b>Überleben und Prognosefaktoren der chirurgischen Therapie viszeraler Metastasen</b>	<b>42</b>
4.4.1.	Resezierte Metastasen	44
4.4.2.	R0-Resektion	46
4.4.3.	Oligometastasierung	47
4.4.4.	Neoadjuvante Therapie	48
4.4.5.	Adjuvante Therapie	49
<b>4.5</b>	<b>Unterschiedliche Operationen</b>	<b>50</b>
4.5.1.	Resektion Lebermetastasen	50
4.5.2.	Resektion Nebennierenmetastasen	51
4.5.3.	Resektion Darmmetastasen	51
4.5.4.	Resektion Magenmetastasen	52
4.5.5.	Resektion Milzmetastase	52
4.5.6.	Resektion Pankreasmetastase	52
<b>4.6</b>	<b>Matched Pair Analyse</b>	<b>54</b>
4.6.1.	Charakteristika	54
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion Methoden</b>	<b>56</b>
<b>5.2</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>57</b>
<b>5.3</b>	<b>Oligometastasierung</b>	<b>58</b>
<b>5.4</b>	<b>Therapie</b>	<b>59</b>

<b>5.5</b>	<b>Verschiedene Therapieoptionen</b>	<b>61</b>
5.5.1.	Resektion Lebermetastasen	62
5.5.2.	Resektion Nebennierenmetastasen	63
5.5.3.	Resektion Metastasen im Magen- Darm- Trakt	64
5.5.4.	Resektion Milzmetastase	64
5.5.5.	Resektion Pankreasmetastase	65
<b>5.6</b>	<b>Fazit</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>66</b>
	References	66
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>79</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	79
7.2	Tabellenverzeichnis	79
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>80</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
ESMO	European Society For Medical Oncology
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MAP	Mitogen activated protein
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival
PD1	Programmed cell death protein 1
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progress free survival
R1	mikroskopischer Residualtumor (nach R-Klassifikation)
R2	makroskopischer Residualtumor (nach R-Klassifikation)
RFA	Radiofrequenzablation
UICC	Union internationale contre le cancer
UV	Ultraviolettstrahlung
Vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

## 1. Zusammenfassung

Das maligne Melanom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Seine Inzidenz steigt seit Jahren an. Die Prognose hängt maßgeblich von dem Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose ab. Vor allem viszerale Metastasen gehen mit einer schlechten Prognose einher.

In dieser Arbeit wurden Patienten, die bei Diagnosestellung eines malignen Melanoms Stadium IV viszerale Metastasen aufwiesen, untersucht. Dabei bezog sich die Studie nur auf Patienten mit malignen Melanomen kutanen Ursprungs.

Bei der Oligometastasierung handelt es sich um einen auf wenige Organe oder Metastasen (meistens  $\leq 5$  Metastasen) begrenzten Zustand, bei dem lokale Therapieverfahren zu einer verbesserten Prognose führen. Bei einigen Tumorentitäten, wie beispielsweise dem kolorektalen Karzinom, hat dieses Konzept daher bereits Einzug in der Standardtherapie gefunden. Beim malignen Melanom wird die Unterscheidung in Oligometastasierung und andere Metastasierungsmuster noch nicht regelhaft angewandt. Unsere Daten legen nahe, dass eine Etablierung und Anwendung des Konzeptes der Oligometastasierung beim malignen Melanom sinnvoll sein kann. So besteht bei Patienten, bei denen eine Oligometastasierung vorlag, ein verbessertes Gesamt- und progressionsfreies Überleben.

Die Therapieoptionen im metastasierten Stadium sind limitiert. Modernere Therapieformen wie die Immun- oder Signaltransduktionstherapie zeigen einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten. Aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder des Mutationsstatus ist die Anwendung dieser Therapieform bei einigen Patienten jedoch nicht möglich. Chemo- oder Strahlentherapien können im palliativen Setting eingesetzt werden, führen jedoch hauptsächlich zu einer Symptomkontrolle und nicht zu einem verlängertem Gesamtüberleben. Daher sind weitere Therapieansätze beim malignen Melanom äußerst wichtig.

Eine operative Resektion von Fernmetastasen ist eine seltene Therapieoption.

In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine Resektion viszeraler Metastasen mit einem signifikant verbesserten Gesamt- und progressionsfreien Überleben einher geht. Untersucht wurden Patienten mit Operationen an Metastasen der Leber, Nebenniere, Magen, Jejunum, Kolon, Milz und Pankreas.

Es wurden zum größten Teil nur singuläre Metastasen entfernt. Zudem bestand die Gruppe der operierten Patienten überwiegend aus oligometastasierten Patienten. Dennoch hatte das Vorliegen einer Oligometastasierung keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei den operierten Patienten. Ob dies durch das kleine Patientenkollektiv bedingt war oder ob eine Oligometastasierung bei der operativen Versorgung viszeraler Metastasen des malignen

Melanoms tatsächlich keine Auswirkungen hat, kann Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Eine neo- oder adjuvante Therapie ergab in unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Therapiearten (Signaltransduktionsinhibitor, Immuncheckpointinhibitoren, Interferon oder Chemotherapeutika) war bei dem kleinen Patientenkollektiv nicht möglich. Der Einfluss fortgeschrittener systemischer Therapien in Kombination mit der Resektion einzelner Metastasen, die auf diese nicht angesprochen haben, könnte ebenfalls Gegenstand weiterer Studien sein.

In dieser Arbeit wird deutlich, dass die Resektion viszeraler Metastasen beim malignen Melanom eine wichtige und effektive Therapieoption ist. Darüber hinaus führt eine Oligometastasierung verglichen mit einer diffusen Metastasierung zu einem besseren Überleben der Patienten. Daher halten wir eine Etablierung dieser Unterscheidung beim malignen Melanom für geboten.

## 2. Einleitung

Das maligne Melanom ist ein hochaggressiver Tumor der Haut und Schleimhäute. Er entsteht aus den Melanozyten, den pigmentbildenden Zellen der Basalschicht der Epidermis. Hauptsächlich manifestiert sich das maligne Melanom in der Haut, seltener kann es auch an den Schleimhäuten (z.B. Vagina, Ösophagus oder Rektum), des Auges (z.B. Uvea), des Innenohrs oder an den Meningen vorkommen.<sup>1,2</sup>

Das maligne Melanom macht über 90% der Todesfälle durch Hauttumore aus. Seine schlechte Prognose resultiert dabei weniger aus lokaler Aggressivität, sondern aus der Tendenz, frühzeitig lymphogen (90%) oder hämatogen zu metastasieren. Es ist der Krebs mit der höchsten Metastasierungsrate.<sup>1,2</sup>

### 2.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom war in 2016 bei Männern die fünfthäufigste und bei Frauen die vierthäufigste Krebserkrankung in Deutschland.<sup>3</sup>

Es gab in diesem Jahr 23.240 Neuerkrankungen des malignen Melanoms der Haut, 11.150 bei Frauen und 12.090 bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 60, das der Männer bei 68 Jahren.<sup>3</sup> Die 5-Jahres Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland betrug 2016 bei Frauen 51.000 und bei Männern 50.900.<sup>4</sup>

Die Inzidenz des malignen Melanoms hat sich zwischen 1970 und 2016 mehr als verfünffacht. Dies ist unter anderem auf die vermehrte UV-Exposition zurückzuführen, die durch eine Umstellung des Freizeit- und Urlaubsverhalten und des Schönheitsideals entstanden ist.<sup>2 3</sup>

Trotz der angestiegenen Inzidenz hat sich die Sterberate seit 1999 kaum verändert. Bezogen auf 100.000 Personen beträgt die Sterberate bei Frauen 2,9 und bei Männern 4,2. Lediglich die Sterberate der Männer ist seit 1999 leicht angestiegen.<sup>3</sup>

Die relative 5 Jahresüberlebensrate lag 2016 bei Frauen bei 93% und bei Männern bei 91%. Das mittlere Sterbealter der Frauen betrug 76 Jahre, das der Männer 74 Jahre.

Hauptgrund dafür, dass sich die Mortalitätsrate bei steigender Inzidenz kaum verändert hat, wird das 2008 eingeführte Hautkrebsfrüherkennungsscreening angesehen.<sup>5</sup>

Bei 73% der Frauen und 66% der Männer liegt bei Erstdiagnose des malignen Melanoms das UICC Stadium I vor. 4% der Frauen und 5% der Männer befinden sich bei Erstdiagnose bereits im Stadium IV.<sup>4</sup>

## 2.2 Grundlegender Mechanismus der Erkrankung

Die grundlegende Rolle verschiedener Mutationen aufgrund genetischer und epigenetischer Faktoren bei der Entstehung des malignen Melanoms sind nicht abschließend geklärt und Gegenstand der aktuellen Forschung.

### Risikofaktoren

UV-Strahlung gilt nach derzeitigem Kenntnisstand als wichtigster exogener Risikofaktor in der Ätiologie des malignen Melanoms. Insbesondere irreguläre und intensive Sonnenexpositionen führen zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos, an einem Melanom zu erkranken.<sup>6,7</sup>

Zur Beurteilung des Risikos an einem Melanom zu erkranken, kann man Personen anhand unterschiedlicher Merkmale in verschiedene Hauttypen einteilen. Ein niedriggradiger Hauttyp stellt einen wichtigen konstitutionellen Risikofaktor bei der Entstehung des Melanoms dar.

Personen mit einem Hauttyp I, II und III erkranken signifikant häufiger an einem malignen Melanom als Personen mit einem höhergradigen Hauttyp.<sup>1,2,5,7</sup>

Ein niedriger Hauttyp kennzeichnet sich durch eine helle Hautfarbe, helle Haare und helle Augen aus. Häufig kommen Sommersprossen vor. Personen mit einem niedriggradigen Hauttyp bekommen häufiger einen Sonnenbrand und bräunen schlechter als Personen mit einem höhergradigen Hauttyp.<sup>5,8</sup> (siehe Tabelle 1)

Hauttyp	I	II	III	IV	V	VI
Hautfarbe	sehr hell	hell	hell bis hellbraun	hellbraun bis oliv	dunkelbraun	dunkelbraun bis schwarz
Sommersprossen	sehr häufig	häufig	selten	keine	keine	keine
Haarfarbe	rötlich, rötlich blond	blond bis braun	dunkelblond bis braun	dunkelbraun	dunkelbraun bis schwarz	schwarz
Augenfarbe	blau, grau	blau, grau, grün, braun	grau, braun	braun	braun	braun
Sonnenbrand	immer, schmerzhaft	fast immer, schmerzhaft	selten bis mäßig	selten	sehr selten	extrem selten
Bräunung	keine	kaum	fortschreitend	schnell und tief	keine	keine

Tabelle 1: Hauttypen (nach der "Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung 2011")

Große kongenitale Nävi sind ein weiterer wichtiger konstitutioneller Risikofaktor des malignen Melanoms. Ihre Größe korreliert hierbei mit dem Entartungsrisiko. Insbesondere sogenannte "Riesennävi" mit einem Durchmesser von > 40cm zeigen ein erhöhtes Entartungsrisiko. Das Risiko der Entartung kongenitaler Nävi mit einem Durchmesser bis 20cm ist hingegen gegenüber nicht-angeborener Nävi nicht nachweisbar erhöht.<sup>5,9,10</sup>

Die Anzahl gutartiger erworbener Nävi wurde als weiterer Risikofaktor in der Entstehung des Melanoms nachgewiesen. Insbesondere durch UV-Exposition entstandene Nävi in der frühen Kindheit (0-6 Jahre) führen zu einem erhöhten Risiko, an einem Melanom zu erkranken.<sup>5,11-14</sup>

Ein klinisch atypischer Nävus kennzeichnet sich durch seine asymmetrische Form, unscharfe Begrenzung und Variabilität seines Farbtons. Atypische Nävi, besonders in einer erhöhten Anzahl von >5, gehen mit einem erhöhten Melanomrisiko einher. Doch nur 30-40% der malignen Melanome entstehen auf einem vorher bestehenden melanozytären Nävus.<sup>1,2,5,15,16</sup>

Ein weiterer Risikofaktor ist ein malignes Melanom in der Vorgeschichte. Die Gefahr, ein Zweit-Melanom, zu entwickeln ist erhöht.<sup>17</sup>

Da ein malignes Melanom bei Verwandten ersten Grades das Erkrankungsrisiko erhöht, sollte auch die Familienanamnese erhoben werden.<sup>1,2</sup>

Eine familiäre Häufung tritt bei ca. 10% der Melanome auf. Charakteristisch ist ein frühes Erkrankungsalter sowie das häufige Auftreten weiterer (Haut-)Tumore. Es wird vermutet, dass es sich um einen autosomal-dominanten Erbmodus handelt.<sup>1,2,18,19</sup>

Es wurden mehrere Suszeptibilitätsgene beschrieben, beispielsweise das CDK4 oder BAP1. In 25-40% der Fälle des familiären Melanoms liegt eine Mutation auf dem INK4a/ARF-Locus vor, der für p16INK4A und p14ARF kodiert, zwei wichtige zellregulatorische Proteine.<sup>1,2,20,21</sup>

## 2.3 Melanomtypen

Klinisch erscheinen maligne Melanome meist als bräunliche bis schwärzliche asymmetrische Hautveränderungen. Teile des Tumors können pigmentfrei sein. Eine seltene Form, das amelanotische maligne Melanom, ist melaninfrei. Zudem können sekundäre Veränderungen wie Regressionszonen, Ulzerationen, Verkrustungen, Nässen, Erosionen oder verrucöse Entwicklungen vorkommen. Diese können je nach Melanomtyp und Ausbreitung recht unterschiedlich sein und führen zu einer außerordentlichen morphologischen Vielfalt. Dies macht die Diagnostik und Abgrenzung gegenüber Differenzialdiagnosen zu einer wichtigen und teilweise auch schwierigen Aufgabe.

<sup>1,2</sup>

Wichtig für die Diagnostik und Risikobewertung ist, neben einer ausführlichen Anamnese, die unter anderem den zeitlichen Verlauf und mögliche Risikofaktoren beinhaltet, die sogenannte ABCDE-Regel. Dabei steht A für Asymmetrie, B für Begrenzung, C für Colour (Farbe), D für Durchmesser größer als 5 mm und E für die Erhabenheit. Das Kriterium Erhabenheit wird von

einigen Autoren durch Entwicklung/Evolution ersetzt, da dies ebenfalls ein wichtiges Kriterium für die Früherkennung sein kann. <sup>1,2</sup>

Aufgrund der Breite der Differentialdiagnosen sowie der Komplexität der makroskopisch-klinischen Diagnostik des Melanoms, hat sich das Dermatoskop als wichtiges Hilfsmittel für geschulte Dermatologen erwiesen. <sup>1</sup>

Das maligne Melanom lässt sich in verschiedene Subtypen unterscheiden. Die vier häufigsten Melanomtypen sind: das Superfiziell-spreitende Melanom (SSM) (ca. 60-70%), das noduläre Melanom (NMM) (ca. 15-30%), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) (ca. 5-10%) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) (ca. 5-10%). <sup>1,2</sup>

Neben diesen Haupttypen, die ca. 90% aller malignen Melanome ausmachen, kommen Sonderformen wie das amelanotische maligne Melanom (AMM), das Aderhautmelanom und Schleimhautmelanome vor. <sup>1,2</sup>

## **2.4 Klassifikation des Melanom**

Die Einteilung des malignen Melanoms erfolgt anhand der AJCC-Klassifikation.

In der AJCC-Klassifikation wird das maligne Melanom in vier Stadien nach dem TNM-System eingeteilt.

Dazu wird die Tumordicke nach Breslow, das Vorliegen von Ulzerationen, das Auftreten von Makro- und Mikrometastasen in Lymphknoten sowie das Auftreten und die Verteilung von Fernmetastasen herangezogen. <sup>22,23</sup>

Für die Einteilung in der T-Kategorie wird zum einen die Tumordicke nach Breslow berücksichtigt, zum anderen das Vorliegen von Ulzerationen. Die Tumordicke nach Breslow gibt die vertikale Tumorausdehnung vom Stratum granulosum bis zur tiefstgelegenen Tumorzelle in Millimetern an. Sie gilt als wichtigster prognostischer Faktor des malignen Melanoms. <sup>1,23</sup> (siehe Tabelle 2)



T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tis (Melanoma in-situ)		keine Angabe
Tx	keine Angabe	keine Angabe
T1	a: < 0,8 mm	a: ohne Ulzeration
	b: < 0,8 mm oder 0,8 mm - 1,0 mm	b: mit Ulzeration oder mit / ohne Ulzeration
T2	> 1,0 - 2,0 mm	a: ohne Ulzeration
		b: mit Ulzeration
T3	> 2,0 - 4,0 mm	a: ohne Ulzeration
		b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration
		b: mit Ulzeration

Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom nach AJCC 2016

Für die Einteilung in der N-Kategorie wird die Anzahl regionaler Lymphknotenmetastasen sowie von Mikro-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen herangezogen.

Bei Satellitenmetastasen handelt es sich um Metastasen, die sich in einem Umkreis von weniger als 2cm vom Primärtumor gebildet haben. In-Transit-Metastasen befinden sich mehr als 2cm vom Primarius in den ableitenden Lymphwegen. Mikrometastasen sind nur mikroskopisch zu diagnostizieren.<sup>2,23</sup> (siehe Tabelle 3)

N-Klassifikation	Anzahl metastatisch befallener LK	Ausmaß des LK-Befalls	In-transit, Satelliten- und/oder Mikrosatellitenmetastasen
N0	kein LK- Befall		
N1	1 LK	a: okkult	nein
		b: klinisch	nein
		c: kein regionärer LK-Befall	ja
N2	2-3 LK	a: okkult	nein
		b: klinisch	nein
		c: okkult oder klinisch	ja
N3	≥ 4 LK	a: okkult	nein
		b: klinisch	nein
		c: okkult oder klinisch oder verbackenes LK-Konglomerat	ja

Tabelle 3: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom nach AJCC 2016

Die M-Kategorie beschreibt das Vorliegen von Fernmetastasen. Die Einteilung erfolgt anhand der anatomischen Lokalisation der Fernmetastasen sowie des LDH-Serumspiegels. <sup>23</sup> (siehe Tabelle 4)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M0	keine Fernmetastasen	
M1a	Haut, Subkutis, Lymphknoten	0: normal
		1: erhöht
M1b	Lunge	0: normal
		1: erhöht
M1c	andere Lokalisationen (i.d.R. viszeral) ohne ZNS Beteiligung	0: normal
		1: erhöht
M1d	ZNS	0: normal
		1: erhöht

Tabelle 4: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom nach AJCC 2016

Je nach Konstellation der unterschiedlichen Kategorien (T,N,M) erfolgt nach AJCC die Stadieneinteilung. (siehe Tabelle 5). Sobald eine Fernmetastase vorliegt, unabhängig von dem T- oder N- Stadium, befindet sich der Patient im Stadium IV der AJCC-Klassifikation. <sup>23</sup>

Stadium	Primärtumor (pT)	regionäre Lymphknoten- metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	in-situ-Tumor	keine	keine
IA	< 1,0mm, keine Ulzerationen	keine	keine
IB	< 1,0mm mit Ulzerationen oder Mitoseratse/mm <sup>2</sup> ≥ 1	keine	keine
	1,01-2,0mm, keine Ulzerationen	keine	keine
IIA	1,01-2,0mm mit Ulzerationen	keine	keine
	2,01-4,0mm, keine Ulzerationen	keine	keine
IIB	2,01-4,0mm mit Ulzerationen	keine	keine
	>4,0mm, keine Ulzerationen	keine	keine
IIC	>4,0mm mit Ulzerationen	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzerationen	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in ≤ 3 Lymphknoten	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzerationen	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in ≤ 3 Lymphknoten	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzerationen	≤ 3 makroskopisch nodale Metastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzerationen	keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzerationen	≤ 3 makroskopisch nodale Metastasen oder Satellitenmetastasen oder In-transit-Metastasen ohne regionäre Lymph- knotenmetastasen	keine
	jede Tumordicke mit oder ohne Ulzeration	≥ 4 makroskopisch nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In- transit-Metastasen mit regionären Lymphknoten- metastasen	keine
IV			Fernmetastasen

Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC 2016

## **2.5 Metastasiertes Stadium**

Das Melanom metastasiert charakteristischerweise früh lymphogen und hämatogen. Hierbei gehen lymphogene Metastasen vom Primarius aus. Sie können als Satellitenmetastasen, In-Transit-Metastasen oder als Lymphknotenmetastasen auftreten. Als Satellitenmetastasen werden Metastasen in einem Umkreis bis 2cm beschrieben. In-transit-Metastasen befinden sich in den ableitenden Lymphwegen mit einer Entfernung von mehr als 2cm vom Primarius.<sup>1,2,23</sup>

### **2.5.1. Hautmetastasen**

Bei Hautmetastasen wird zwischen kutanen (oberflächlichen) und subkutanen (tiefen) Metastasen unterschieden. Kutane Metastasen sind in der Regel lymphogenen Ursprungs und treten in der Umgebung des Primärtumors auf. Von dort können sie sich flächig ausbreiten. Sie präsentieren sich als erhabene, meist grauschwarze oder stahlblaue Knötchen. In seltenen Fällen können sie auch rötlich oder hautfarben sein. Im Verlauf können aus den Metastasen ausgedehnte Tumorplatten mit Ulzera und Nekrosen entstehen.<sup>1,2</sup>

Subkutane Metastasen können sowohl lymphogenen als auch hämatogenen Ursprungs sein. Sie präsentieren sich größer und derber als die kutanen Metastasen. Sie sind entweder nur in der Tiefe tastbar oder flach prominent. Da die Metastasen zu tief liegen, als dass das Melanin durchscheinen könnte, sind sie rötlich oder hautfarben.<sup>1,2</sup>

### **2.5.2. Lymphknotenmetastasen**

Lymphknotenmetastasen präsentieren sich als harte, derbe und indolente Lymphknoten. Die Knoten können mehrere Zentimeter groß werden. Im Verlauf verbacken sie häufig zu Paketen. Zudem können Ulzerationen durch nekrotischen Verfall entstehen. Bei 70% der Patienten mit Progress, handelt es sich zunächst um einen regionären Lymphknotenbefall.<sup>2</sup>

### **2.5.3. Fernmetastasen**

Bei ca. 25% aller primären Metastasen des Melanoms handelt es sich um Fernmetastasen. Diese können grundsätzlich in jedem Organ vorkommen. Sie entstehen durch eine hämatogene Ausbreitung aus dem Primärtumor oder seinen Metastasen. In abnehmender Häufigkeit treten die Metastasen in absteigender Reihenfolge in Haut (10-60%), Lunge (10-40%), Leber (14-20%), ZNS (2-20%), Knochen (1-11%), Nebenniere (1-11%) und restlicher

Gastrointestinaltrakt (1-8%) auf. Dabei gehen Haut- und Weichteilmetastasen mit einem besseren Gesamtüberleben (5 Jahresüberleben von ca. 23%) als Lungen- (5-Jahresüberlebensrate von 17%) oder viszerale Metastasen (5-Jahresüberlebensrate von <10%) einher. <sup>1,24-26</sup>

Die häufigste Organlokalisation bei Erstdiagnose von Fernmetastasen ist die Lunge. Bei 13-19% aller Melanompatienten treten fünf Jahre nach der Erstdiagnose des malignen Melanoms Lungenmetastasen auf. <sup>27,28</sup>

Bei 28% der Patienten im Stadium IV des malignen Melanoms bestehen viszerale Metastasen. Von diesen Patienten haben ca. 40% Lebermetastasen. Insbesondere das Uvealmelanom zeichnet sich aufgrund seines fehlenden Lymphabflussweges durch eine frühe hämatogene Metastasierung aus und metastasiert vorwiegend in die Leber. <sup>1,2,27,28</sup>

Klinisch können sich die Metastasen zum einen durch Allgemeinsymptome wie Schwäche, Gewichtsverlust, Inappetenz oder Fieber zeigen, zum anderen mit für das befallende Organsystem typischen Symptomen. So können Metastasen im Respirationstrakt beispielsweise Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen verursachen. Metastasen im Gastrointestinaltrakt können Symptome wie Bauchmerzen, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen auslösen. Lebermetastasen können durch Verlegung der Gallenwege einen Ikterus erzeugen. Metastasen, die das Zentralnervensystem betreffen, können sich durch Kopfschmerzen, Lähmungen, epileptischen Anfällen, psychiatrischen Symptomen oder Hirnnervenausfällen äußern. Bei Knochenmetastasen kann es zu Schmerzen des Skelettsystems kommen. <sup>2</sup>

## **2.6 Ausbreitungsdiagnostik im metastasierten Stadium**

Zu Beginn erfolgt eine Untersuchung des gesamten Körpers inklusive Inspektion der Schleimhäute sowie der Palpation der Lymphknoten und Lymphabstromgebiete. Zur genaueren Beurteilung der Lymphknoten kann eine Lymphknoten-Sonografie durchgeführt werden. Sie ist der Palpation überlegen und hat eine hohe diagnostische Sensitivität beim Staging der regionären Lymphknoten. Ihre Genauigkeit hängt jedoch von der Lokalisation der befallenen Lymphknoten ab, wobei oberflächliche, wie zum Beispiel inguinale Lymphknoten, besser und verlässlicher detektiert werden können als tiefer gelegene wie abdominelle Lymphknoten. Retroperitoneale oder intrathorakale Lymphknoten können durch die Sonografie nicht beurteilt werden. <sup>1,2,28-30</sup>

Zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik beim Verdacht auf Fernmetastasen wird daher eine Schnittbildgebung des gesamten Körpers mit CT, PET/CT oder MRT empfohlen.

Zur Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen ist das PET/CT das sensitivste und spezifischste Verfahren. <sup>30</sup>

Das Schädel-MRT ist hingegen das Verfahren mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion von zerebralen Metastasen. <sup>28,31,32</sup>

Eine Abdomensonografie kann durchgeführt werden, sie ist jedoch hinsichtlich der Sensitivität der Bildgebung mittels CT, PET/CT oder MRT unterlegen. <sup>28,33</sup>

Bei dem Verdacht auf Knochenmetastasen beispielsweise aufgrund von Skelettschmerzen kann eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden. <sup>34</sup>

Als Tumormarker stehen S100B und LDH zur Verfügung. Es wird empfohlen, beide Laborparameter zu bestimmen, wenn der Verdacht auf Fernmetastasen besteht. Dabei gibt es eine positive Korrelation zwischen TNM-Stadium und S100B-Positivität. Eine S100B-Positivität geht nachgewiesenermaßen mit einem schlechteren Überleben einher. <sup>1,28,35</sup>

Auch der LDH-Spiegel ist ein wichtiger prognostischer Parameter beim malignen Melanom. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem LDH-Spiegel und dem Fortschreiten des Melanoms nachgewiesen werden. <sup>1,2,22,36</sup>

## **2.7 Therapie**

### **2.8 Frühes Tumorstadium / nicht metastasiert**

Die wichtigste Therapie ist die Exzision des Primärtumors. Dabei ist in Abhängigkeit der Tumordicke nach Breslow ein definierter Sicherheitsabstand vorgegeben. Bei einer Tumordicke von  $\leq 1-2$  mm beträgt der Sicherheitsabstand 1cm, bei Tumoren mit einer Dicke von  $>2$  mm ist ein Sicherheitsabstand von 2 cm erforderlich. <sup>1,28,37</sup>

Eine R0-Resektion sollte hierbei angestrebt werden. Falls diese nicht möglich ist, wird zur Erreichung einer lokalen Tumorkontrolle empfohlen, andere Therapiemodalitäten wie die Kryochirurgie oder Radiotherapie einzusetzen. Letztere wird vor allem bei inoperablen Lentigo-maligna-Melanomen oder bei desmoplastischen Melanomen, bei denen kein R0-Status erreicht werden konnte, empfohlen. <sup>28,38-42</sup>

Bei dem Wächterlymphknoten bzw Sentinel-Lymphknoten handelt es sich um den ersten Filterlymphknoten der Lymphknotenstation vom Primärtumor ausgehend. Zur Darstellung dieses Lymphknotens wird in das umgebende Hautareal ein technetiumhaltiges Nanokolloid (<sup>99m</sup>Tc) intrakutan injiziert, der markierte Lymphknoten daraufhin entfernt und histologisch begutachtet. Die Biopsie dieses Lymphknotens dient als diagnostische Methode zur Stadieneinteilung, der Prognose und Einteilung der adjuvanten Therapie. Sie wird ab einer Tumordicke von  $\geq 1,0$  mm empfohlen, sofern kein Hinweis auf eine Metastasierung vorliegt. <sup>1,27,28,43,44</sup>

Bei Vorliegen einer hohen Mitoserate, Ulzerationen oder bei einem Patientenalter von <40 Jahre, sollte schon bei einer Größe von 0,8 mm eine Wächterlymphknotenbiopsie vorgenommen werden. <sup>28,45,46</sup>

Mikrometastasen im Wächterlymphknoten gehen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher. <sup>22,28,47,48</sup>

Eine lymphogene Metastasierung kann durch eine zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknoten-Sonografie, CT oder PET/CT nachgewiesen werden. Bei einem Nachweis ohne Hinweis auf weitere Fernmetastasen erfolgt eine Lymphadenektomie. Eine prophylaktische Lymphadenektomie wird nicht empfohlen. <sup>1,2,28,49</sup>

Eine adjuvante Radiotherapie mit 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung sollte durchgeführt werden, wenn drei Lymphknoten befallen sind, die Lymphknotenmetastase >3 cm groß ist, ein Kapseldurchbruch oder ein lymphogenes Rezidiv vorliegt. <sup>28,50-52</sup>

Eine adjuvante medikamentöse Therapie mit Interferon kann Patienten im Stadium II, je nach individuellem Risikoprofil, empfohlen werden. <sup>28,53-55</sup>

Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante medikamentöse Therapie mit PD-1-Antikörpern erfolgen. <sup>28,56,57</sup>

## **2.9 Therapie des fernmetastasierten Stadiums:**

Die Therapie im fernmetastasierten Stadium umfasst sowohl systemische als auch lokale Therapiemöglichkeiten.

Für Patienten mit inoperablen Metastasen stehen mehrere systemische Therapien zur Verfügung. Für eine adjuvante Therapie kann aufgrund der fehlenden Datenlage aktuell keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden. Je nach individuellem Risikoprofil kann eine adjuvante medikamentöse Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren oder Immuncheckpointinhibitoren angeboten werden. <sup>28,57,58</sup>

### **2.9.1. Chirurgische Therapie**

Eine chirurgische Therapie der Fernmetastasen muss individuell bewertet werden. In den aktuellen S3-Leitlinien wird eine operative Therapie der Metastasen empfohlen, wenn eine R0-Resektion technisch machbar ist. Zudem sollten andere Therapieverfahren weniger erfolgversprechend als die chirurgische Therapie oder bereits ausgeschöpft sein. Durch den Eingriff sollte kein großes funktionelles Defizit zu erwarten sein. Sich positiv auf die Prognose auswirkende Faktoren vor der Operation sind eine geringe Anzahl von Metastasen sowie vorab ein langes, metastasenfrees Intervall. Wenn eine Resektion der Fernmetastasen durchgeführt werden kann, zeigt sie eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben. <sup>28,59,60</sup>



Mehr als 70% der Patienten mit Fernmetastasen weisen Lungenmetastasen auf. Von diesen Patienten haben allerdings nur ca. 10% ausschließlich Lungenmetastasen.<sup>27</sup>

Bei Patienten mit Lungenmetastasen sollte geprüft werden, ob eine Metasektomie möglich ist, da durch eine R0-Resektion die 5-Jahresüberlebensrate von 6% auf 21% bzw. 33% verbessert werden kann. Prognoseverbessernd sind dabei eine möglichst lange metastasenfreie Zeit sowie eine geringe Metastasenanzahl.<sup>28,60-64</sup>

Inkomplette Resektionen, bei denen ein R1- oder R2-Status erreicht wird, führen zu einer 5-Jahresüberlebensrate von 13%. Wiederholte Operationen sind dann indiziert, wenn durch sie eine Tumorfreiheit erreicht werden kann.<sup>27,28,60-64</sup>

Sofern solitäre Hirnmetastasen und keine extrakraniellen Metastasen bestehen und der Allgemeinzustand des Patienten dies erlaubt, kann eine operative Therapie der Hirnmetastasen empfohlen werden.<sup>28</sup>

Auch bei Patienten mit viszeralen Metastasen führt eine Metastasektomie, sofern eine R0-Resektion erfolgen kann, zu einem verbesserten Gesamtüberleben von bis zu 24 Monaten und einer medianen erkrankungsfreien Zeit von 13,1 Monaten. Die Gesamtüberlebenszeit bei operierten Patienten ist besser als die der Patienten, die eine rein systemische Therapie ihrer viszeralen Metastasen erhielten.<sup>28,59,65-67</sup>

Bei der Entscheidungsfindung bezüglich einer operativen Therapie der Fernmetastasen sind die Komplexität des Eingriffs, der Allgemeinzustand des Patienten und die potenzielle Morbidität zu berücksichtigen.<sup>28,66,67</sup>

Manche Studien zeigen, dass bei Patienten mit intestinalen Metastasen in ca. 63% der Fälle eine potenziell kurative Resektion erfolgen kann.<sup>28,65</sup>

Eine Langzeitanalyse, die 28 Patienten mit Nebennierenmetastasen seit dem Jahre 1975 untersucht hat, zeigt, dass die operierten Patienten mit 60 Monaten ein verbessertes Gesamtüberleben hatten, als die Vergleichsgruppe mit 15 Monaten.<sup>68</sup>

Auch eine Resektion von Lebermetastasen zeigt eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber nicht operierten Patienten. Studien zeigen, dass eine R0-Resektion zu einem medianen Überleben von 22-28 Monaten der Patienten führt. Allerdings beziehen nahezu alle Studien auch die Daten von Patienten mit Uvealmelanom mit ein, welches sich durch eine frühe Metastasierung in die Leber auszeichnet.<sup>28,69-72</sup>

Rezidive nach einer Leberresektion betreffen bei Patienten mit Uvealmelanom häufiger die Leber, während Rezidive des kutanen Melanoms sich häufiger extrahepatisch präsentieren.<sup>69</sup>

Eine chirurgische Therapie der Fernmetastasen kann zudem zu einer lokalen Tumorkontrolle und der Vermeidung metastasenbedingter Komplikationen, wie beispielsweise Stauungen der

Gallenwege oder Funktionsausfällen führen, woraus eine verbesserte Lebensqualität der Patienten resultieren kann. Somit kann eine Operation auch bei Patienten, bei denen kein R0-Status erreicht werden kann, empfohlen werden. <sup>2,28</sup>

### **2.9.2. Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren**

Bei 40-60% der an einem malignen Melanom erkrankten Patienten kann eine BRAF-Mutation nachgewiesen werden. Eine solche Mutation führt über eine Überaktivierung des BRAF-Gens zu einer vermehrten Aktivierung der BRAF-Kinase im MAP-Kinase-Signalweg, was in eine unkontrollierte Zellproliferation resultiert. Durch BRAF-Inhibitoren wird der gestörte Signalweg blockiert und somit das Wachstum und die Neubildung der Tumorzellen verhindert. <sup>73,74</sup>

Eine Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren kann jedoch zu einer paradoxen Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs kommen. Bei einer Kombination mit einem MEK-Inhibitor wird dies gehemmt. Eine Kombinationstherapie von BRAF- und MEK-Inhibitor ist der isolierten BRAF-Inhibition überlegen und zudem mit einer geringeren Toxizität assoziiert. Die Kombinationstherapie stellt für Patienten mit BRAF-Mutation eine effektive Therapieoption dar und führt zu einem 1-Jahr-Gesamtüberleben von 72%. Aktuell sind in Deutschland drei BRAF/MEK-Inhibitoren Kombinationen zugelassen Dabrafenib mit Trametinib, Vemurafenib mit Cobimetinib sowie Encorafenib mit Binimetinib. <sup>28,58,75-78</sup>

### **2.9.3. Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren**

Auch die Einführung von Immuncheckpointinhibitoren hat zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens geführt. Hierfür stehen der CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“) -Antikörper Ipilimumab oder aber PD-1 („programmed cell death protein 1“) -Antikörper, wie Nivolumab oder Pembrolizumab, zur Verfügung.

PD-1 wird auf T-Zellen exprimiert und besitzt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Immunsystems. Durch Interaktion mit seinen Liganden, PD-L1 und PD-L2, fördern sie die Apoptose von Antigen-spezifischen T-Zellen und hemmen gleichzeitig die Apoptose von regulatorischen T-Zellen. Auch Tumorzellen exprimieren diese Liganden und bremsen somit die körpereigene Immunabwehr aus. Durch PD-1-Inhibitoren wird dieser „Escape-Mechanismus“ der Tumorzellen gebremst. <sup>76,79</sup>

CTLA-4 führt über seine höhere Affinität zu CD80/CD86 zu einer Downregulation der Proliferation von T-Zellen. Durch die Blockierung von CTLA-4 komme es also zu einer verstärkten T-Zellaktivierung. <sup>76,79,80</sup>

Die Zulassung der Immuntherapie führte zu einer Revolution bei metastasierten malignen Melanom. So beträgt das 1-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten, die Nivolumab erhielten,

72,9%, während das 1-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten, die eine Chemotherapie mit Dacarbazin erhielten, nur 42,1% beträgt.

Auch bei der Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren führt die Kombinationstherapie zu einem signifikant verlängerten Gesamt- und Progressionsfreienüberleben beim metastasierten malignen Melanom. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 52% bei der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Eine Monotherapie mit Nivolumab hat dagegen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 44%, Ipilimumab nur von 26%. <sup>28,77,79</sup>

Allerdings weisen bis zu 60% der Patienten mit einer PD-1-Inhibition und bis zu 40% der Patienten mit einer kombinierten CTLA-4/PD-1-Inhibition eine primäre Resistenz auf. <sup>76</sup>

#### **2.9.4. Chemotherapie**

Die Therapie mit Chemotherapeutika ist zugunsten neuerer, überlegener Therapieschemata mit Signaltransduktions- oder Checkpointinhibitoren in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt. Sie besteht als Option für Patienten mit nicht resektablen Metastasen, bei denen die oben genannten überlegenen Therapiemaßnahmen nicht in Frage kommen.

Sowohl eine Mono- also auch Polychemotherapie kann hier eingesetzt werden.

Eine Monochemotherapie wird mit dem Alkylanz Dacarbazin empfohlen.

Für die Polychemotherapie gibt es verschiedene Schemata, häufig eingesetzt wird beispielsweise das CarboTax-Schema, eine Kombination aus dem Platinanalogon Carboplatin und dem Taxan Paclitaxel.

Gegenüber der Monochemotherapie zeigt die Polychemotherapie eine höhere Ansprechrates, das Gesamtüberleben ist jedoch nicht verlängert und die Toxizität erhöht.

Eine aus der Kombination aus Polychemotherapie mit Interferon-alpha und Interleukin 2 bestehende Biochemotherapie wird heute aufgrund der unsicheren Vorteile auf das Gesamtüberleben gepaart mit einer hohen Toxizität nicht mehr empfohlen. <sup>1,2,28,81-88</sup>

#### **2.9.5. Radiotherapie**

Melanome galten früher als nicht strahlensensible Tumore. Es konnten allerdings in den letzten Jahren mit der Strahlentherapie gute Erfolge in der palliativen Behandlung von Melanompatienten erreicht werden. Bei nicht-resektablen Fernmetastasen der Haut, Subkutis und Lymphknoten kann sie zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und so zur Schmerzvermeidung und Verbesserung der Lebensqualität führen. Dabei zeigen kleinere Metastasen ein besseres Ansprechen als größere Metastasen. <sup>1,2,28,89-91</sup>

Die kumulativen Dosen sollen mindestens 30 Gy erreichen. Es kann allerdings kein Unterschied bezüglich des Therapieansprechens zwischen konventionellen

Fraktionierungsschemata im Vergleich zu höheren Einzeldosen von >3 Gy gezeigt werden.<sup>28,92,93</sup>

Bei metastasenbedingter Kompression des Rückenmarks und damit verbundenen akuten Beschwerden ist die Bestrahlung eine effektive Therapiemöglichkeit zur Symptomkontrolle.<sup>28,94</sup>

Auch bei der Therapie von Knochenmetastasen des malignen Melanoms wird die Radiotherapie empfohlen. Sie zeigt gute Ergebnisse bei der Prävention von lokalen Komplikationen und Schmerzen, sodass eine Bestrahlung bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen empfohlen wird.<sup>2,28,91,93</sup>

Eine wichtige Rolle spielt die Strahlentherapie außerdem in der Behandlung von Hirnmetastasen. Eine stereotaktische Einzelbestrahlung zeigt bei solitären Metastasen neben einer Verbesserung der lokalen Kontrolle auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.<sup>1,2,28,95</sup>

Bei multiplen Hirnmetastasen kann eine Ganzhirnbestrahlung zur Symptomkontrolle eingesetzt werden.<sup>1,2,28,96</sup>

Die Radiotherapie zeigt bei Fernmetastasen der Haut, Subkutis und Lymphknoten, sowie Knochen und Hirnmetastasen gute Erfolge in der lokalen Tumor- und Symptomkontrolle, ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte, mit Ausnahme singulärer Hirnmetastasen, bisher nicht nachgewiesen werden.<sup>1,2,28</sup>

## **2.10 Oligometastasierung**

Das Konzept der Oligometastasierung wurde erstmals 1995 von Hellmann und Weichelbaum eingeführt. Es ist unscharf definiert und beschreibt einen intermediären Zustand zwischen lokal begrenzter, potenziell kurativ behandelbarer, und systemischer Metastasierung, bei der lokale Maßnahmen nicht mehr einsetzbar sind. Meist werden als Grenzwert hierfür drei bis fünf Metastasen in wenigen Organen definiert. Eine genauere Eingrenzung hinsichtlich der Größe der Metastasen gibt es meist nicht.<sup>97–100</sup>

Bei einigen Tumorentitäten hat sich das Konzept der Lokalthherapie bei Patienten mit Oligometastasierung bereits in die Standardtherapie etabliert. Hier ist vor allem die chirurgische Resektion von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom zu nennen.<sup>97,101</sup>

Auch bei nicht gastrointestinalen Tumoren wie beispielsweise dem Mammakarzinom und dem Nierenzellkarzinom konnte in einem oligometastasierten Stadium eine Prognoseverbesserung durch die Resektion von Lebermetastasen erreicht werden.<sup>101</sup>

### **2.10.1. Oligometastasierung beim kolorektalen Karzinom**

In den Consensus Guidelines zum Kolorektalen Karzinom wird von der European Society For Medical Oncology (ESMO) Oligometastasierung als „eine auf wenige Organe oder Läsionen begrenzte Erkrankung, bei welcher der Einsatz lokal ablativer Verfahren das klinische Outcome verbessern kann“<sup>102,103</sup> definiert.

Bei Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, hat das Tumorstadium maßgebliche Auswirkungen auf das Überleben. Während Patienten im Stadium I eine 5 Jahres Überlebensrate von 90-95% haben, beträgt die der Patienten im Stadium IV nur 8-12%. Unbehandelte Patienten im fernmetastasierten Stadium weisen ein medianes Überleben von 7 Monaten auf.<sup>104,105</sup>

Es zeigte sich, dass sich die Metastasen bei ungefähr der Hälfte der Patienten im fernmetastasierten Stadium in einem Organ manifestiert haben. Bei 20% der Patienten zeigten sich bereits bei Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms Lebermetastasen. Eine chirurgische Therapie besitzt bei primär resektablen Lebermetastasen oberste Priorität. Auch wenn nicht immer eine Kuration erzielt werden kann, so zeigen multizentrische Auswertungen ein verbessertes Gesamtüberleben der operierten Patienten von 25-40 Monaten.<sup>105 106</sup> Auch klinisch-pathologische Faktoren wie extrahepatische Tumormanifestationen stellen bei oligometastasierten Patienten keine Kontraindikation für eine Resektion der Lebermetastasen dar. So zeigten Patienten mit einem zusätzlich extrahepatischen Befall der Lunge ein medianes Überleben von 45 Monaten. Patienten, die eine Leberresektion erhalten haben und Metastasen in paraaortalen oder portalen Lymphknoten hatten, weisen ein medianes Überleben von 26 Monaten auf. Bei peritonealem Befall beträgt dieses 29 Monate.<sup>103,107</sup>

Ob primär-resektable Patienten von einer neo- oder adjuvanten Chemotherapie profitieren ist aktueller Gegenstand der Forschung und kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Bei Patienten mit primär nicht resektablen Lebermetastasen kann mithilfe von Kombinationschemotherapien eine teils deutliche Volumenreduktion des Tumors und damit eine sekundäre Resektabilität erreicht werden. Daher sollte bei diesen Patienten, wenn möglich, eine hochaktive Konversionstherapie durchgeführt werden.<sup>97,103,108</sup>

Während Patienten mit Fernmetastasen früher ausschließlich mit einer Chemotherapie behandelt wurden, konnte ihre Überlebensrate mittels multimodaler Kombinationen aus chirurgischer Resektion, systemischer und lokaler Therapie auf >50% verbessert werden. Bei Patienten mit oligometastasiertem, kolorektalen Karzinom wird hierbei durch die Therapie eine Tumorfreiheit angestrebt.<sup>97,102,103,105</sup>

### **2.10.2. Oligometastasierung beim Mammakarzinom**

Bei Patienten, die an einem Mammakarzinom im metastasierten Stadium erkrankt sind, wird eine systemische Therapie empfohlen. Die Resektion von Fernmetastasen kann im Rahmen eines individuellen Therapiekonzeptes erfolgen. Hinsichtlich Lebermetastasen empfehlen die S3 Leitlinien eine Resektion oder anderweitig lokale Therapie in Einzelfällen, wenn kein disseminierter Befall vorliegt und die extrahepatischen Metastasen kontrolliert sind.<sup>101,109,110</sup>

Übersichtsarbeiten zeigen, dass eine Resektion von Lebermetastasen beim oligometastasierten Mammakarzinom ein Überlebensvorteil bringt. In einer der Übersichtsarbeit verglichen Fitzgerald et al. Überlebensdaten von insgesamt 1281 Patienten zwischen 1982 – 2010, die an ihren Lebermetastasen beim Mammakarzinom operiert wurden. Es konnte ein medianes Überleben von 44,3 Monaten der operierten Patienten festgestellt werden.<sup>101,111</sup>

Bei der chirurgischen Therapie der Lebermetastasen sollte eine R0-Resektion angestrebt werden. Metastasen, die vor dem 60. Lebensjahr auftraten, die Her2neu-positiv, hormonrezeptorpositiv waren oder auf die systemische Therapie ansprachen gingen mit einem verbesserten Überleben nach der Resektion einher.<sup>101,112</sup>

### **2.10.3. Oligometastasierung beim Nierenzellkarzinom**

Mit ca. 80% macht das klarzellige Nierenzellkarzinom die größte Gruppe der Nierenzellkarzinome aus. Im metastasiertem Stadium ist sein Anteil sogar noch größer.<sup>34,101</sup> Bei einem metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom wird primär eine Therapie mit Checkpointinhibitoren empfohlen.<sup>34</sup>

Eine lokale Therapie ist bei Patienten mit solitären metachronen Metastasen empfohlen. Bei mehreren metachronen Metastasen, die sich in einem Organsystem befinden, sollte eine lokale Therapie geprüft werden. Bei synchronen Metastasen oder metachronen Metastasen in unterschiedlichen Organsystemen ist der Stellenwert der Lokalthherapie gemäß der S3-Leitlinien noch nicht geklärt.<sup>34,101,113–115</sup>

Ein Review von Dabestani et al. aus dem Jahre 2014, der 16 Artikel mit insgesamt 2350 Patienten berücksichtigt hat, kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten nach einer vollständigen Metasektomie ein besseres Überleben und eine bessere Symptomkontrolle hatten, im Gegensatz zu Patienten, die keine oder nur eine inkomplette Metastasektomie erhalten haben.

<sup>116</sup>

In einer Studie, die 31 Patienten zwischen 1988 und 2006 betrachtete, die eine Leberresektion bei Lebermetastasen eines Nierenzellkarzinoms erhalten haben, konnten 3- und 5-Jahres Überlebensraten von 54,3% und 38,9% gezeigt werden. In der multivariaten Analyse der Daten zeigte sich der R0 bzw. R1/R2- Status nach der Operation als prognostisch relevanter Faktor.<sup>117</sup>

In einer weiteren Studie wurde das Überleben von 68 Patienten, die eine Leberresektion bei Metastasen eines Nierenzellkarzinoms erhalten haben, mit 20 Patienten, die eine solche ablehnten, verglichen. Das 5-Jahre-Überleben der operierten Gruppe betrug 62,2% vs. 29,3%. Patienten mit synchronen Metastasen oder einem hohen Grading des Primärtumors profitierten nicht von der Operation. <sup>101,118</sup>

## **2.11 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Das maligne Melanom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Seine Inzidenz steigt seit Jahren an. Die Prognose hängt von dem hauptsächlich Stadium, in dem es diagnostiziert wurde, ab.

Die Therapieoptionen im metastasierten Stadium sind limitiert. Neuere Therapieformen wie die Immun- oder Signaltransduktionstherapie zeigen einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die Anwendung dieser Therapieform ist bei einigen Patienten jedoch nicht möglich, vor allem aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder des Mutationsstatus. Chemo- oder Strahlentherapien können im palliativen Setting eingesetzt werden, führen jedoch hauptsächlich zu einer Symptomkontrolle und nicht zu einem verlängertem Gesamtüberleben. Daher ist die Erforschung weiterer Therapieoptionen beim malignen Melanom von hoher Relevanz.

Das Konzept der Oligometastasierung beschreibt einen intermediären Zustand zwischen lokal begrenzter, potenziell kurativ behandelbarer, und systemischer Metastasierung, bei der lokale Maßnahmen nicht mehr einsetzbar sind. Bei einigen Tumorentitäten hat die chirurgische Therapie von Oligometastasen bereits Einzug in die Leitlinien gefunden.

Die chirurgische Therapie der Fernmetastasen des malignen Melanoms zeigt in einigen Studien eine Verlängerung des Überlebens. Allerdings sind die Daten, insbesondere zu der Therapie von viszeralen Metastasen, limitiert. Zudem werden im größten Teil der Studien neben den Daten von Patienten mit einem malignen Melanom kutanen Ursprungs auch die von Patienten mit einem Aderhautmelanom verwendet.

Ziel dieser Arbeit ist es die Einflüsse, insbesondere die der Oligometastasierung und der chirurgischen Therapie viszeraler Metastasen beim kutanen malignen Melanom zu eruieren.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Material**

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie. Sie bezieht sich auf die Patienten, die zwischen 2006 bis 2017 aufgrund eines malignen Melanoms Stadium IV nach AJCC 2009 in der Dermatologie der Uniklinik Köln behandelt wurden.

Die Daten der Patienten, auf die oben genannte Kriterien zutreffen, wurde von der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln zur Verfügung gestellt. Die Arbeit enthält Daten von 379 Patienten und betrachtet zum einen allgemeine Informationen, wie Geburtsdatum, Geschlecht und BMI des Patienten, zum anderen krankheitsbezogenen Daten wie Ursprung des Melanoms (Schleimhaut, Aderhaut oder kutan), Datum der Erstdiagnose des malignen Melanoms, Datum der Diagnose des Stadium IV inklusive des Mutationsstadiums (M 1a, 1b, 1c) nach AJCC 2009.

Außerdem wird die Lokalisation, der zu Diagnosestellung des Stadium IV vorhandenen Metastasen erfasst. Dabei wird zwischen sechs Kategorien - ZNS, Lunge, Knochen/tiefe Weichteile, viszerale Organe, Lymphknoten und Haut/ oberflächliche Weichteile unterschieden.

Des Weiteren wurde das Progress-free-survival (PFS) und des letzten Kontakt in der Dermatologie bzw. des Todes aufgeführt. Diese Daten nutzten wir als Grundlage und aktualisierten sie in unserem Follow-Up anhand der zwischenzeitlich geschehenen Ereignisse. Bezüglich der Therapie der Patienten ist angegeben, welche Therapiearten sie im Verlauf erhalten haben. Dabei wird zwischen Chemotherapie, Immuntherapie, Lokalthherapie oder zielgerichteter Therapie unterschieden. In der Tabelle ist zudem der BRAF-Mutationsstatus (ja oder nein) aufgeführt und ob ein BRAF-Inhibitor oder MEK-Inhibitor angewandt wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten anhand der medizinischen Dokumentation in der Datenbank Orbis der Uniklinik Köln hinsichtlich der oben genannten Fragestellung ergänzt.

Das Datum des letzten Besuches, der Zeitraum des PFS und ggf das Todesdatum wurden aktualisiert.

Hinsichtlich der Metastasierung erfassten wir die Anzahl und Lokalisation der viszeralen Metastasen. Zudem evaluierten wir, ob bei Diagnose des Stadium IV eine Oligometastasierung vorlag oder nicht. Die Oligometastasierung wurde definiert als  $\leq 5$  Metastasen.

Wir überprüften, bei welchem Patienten eine Resektion viszeraler Metastasen stattgefunden hat. Lokalisation und Art des Eingriffs wurden spezifiziert. Soweit Komplikationen im Rahmen



der Operation aufgetreten sind, wurden diese festgehalten und gemäß der Dindo-Clavien-Klassifikation eingeteilt.

In dieser werden Komplikationen je nach Schwere in 5 Grade eingeteilt. Grad I beschreibt eine Abweichung vom postoperativen Normalverlauf ohne Interventionsindikation, dabei ist eine medikamentöse Intervention mit Antiemetika, Diuretika, Antipyretika, Elektrolyte sowie Physiotherapie erlaubt. Als Komplikationen Grad II werden diejenigen beschrieben, die eine pharmakologische Intervention mit nicht oben genannten Medikamenten durchgeführt wird, sowie parenterale Ernährung und Transfusionen. Wenn eine radiologische, endoskopische oder chirurgische Intervention notwendig war, wird dies als Grad III klassifiziert. Dabei wird zwischen IIIa (ohne Vollnarkose) und IIIb (mit Vollnarkose) unterschieden. Komplikationen, die eine intensivmedizinische Betreuung benötigen, werden als Grad IV klassifiziert. IVa beschreibt dabei eine Dysfunktion eines Organes, IVb multipler Organe. Der Tod ist eine Komplikation Grad V. <sup>119</sup>

Weiterhin hielten wir fest, ob durch die Operation der viszeralen Metastasen ein R0-Status erreicht werden konnte, oder nicht. Es wurde die Anzahl der entfernten Metastasen erfasst. Es wurde überprüft, ob und in welcher Art eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie durchgeführt wurde.

Zur postoperativen Verlaufsabschätzung wurden folgende Laborparameter aufgeführt: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in [U/l], Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in [U/l], Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) in [U/l], Alkalische Phosphatase (AP) in [U/l], Bilirubin gesamt in [mg/dl], Albumin in [g/dl], Quick-Wert in [%], International-Normalized-Ratio (INR) und C-reaktives Protein (CRP) in [mg/l]. Diese wurden jeweils für den Zeitpunkt vor der Operation, den ersten postoperativen Tag, den fünften postoperativen Tag und den Entlassungstag erfasst.

Wenn Rezidive aufgetreten sind, wurde die Art sowie das Datum dieser dokumentiert.

Wenn die Operation nicht an der Uniklinik Köln stattgefunden hat, wurden entsprechende Befunde bei den externen Kliniken beantragt und soweit möglich ergänzt.

### **3.2 Statistik**

Die Daten wurden mit IBM SPSS Statistics 26 für Windows analysiert. Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Die statistische Signifikanz wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Überlebenskurven wurde mit der Kaplan Meier Kurve berechnet. Eine uni- und multivariate Analyse wurde mittels Cox Regression durchgeführt.

Propensity Scores für die viszerale Resektionen wurden basierend auf Alter und Geschlecht mittels multivariabler logistischer Regression berechnet und ein Matching durchgeführt. Für

alle 18 operierten Patienten konnte ein Matching Partner ermittelt werden. Für das Matching wurde eine Caliperweite von 0,2 Standardabweichungen des logit-transformierten propensity scores verwendet.<sup>120–122</sup>

Im gematchten Datensatz wurde eine uni- und multivariate Analyse mittels Cox Regression durchgeführt und die Hazard-Ratio bestimmt. Die proportional hazard assumptions haben wir mittels log-time as time dependenten covariat getestet. Hierbei nahmen wir  $p = 0,1$  bzw 10% als Cut-off.<sup>120</sup>

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 379 Patienten mit Stadium IV des malignen Melanoms zwischen 2006 und 2017 in der Dermatologie der Uniklinik Köln behandelt. Davon waren 351 (92,6 %) Patienten an einem kutanen malignen Melanom, 13 (3,4%) an einem Aderhautmelanom und 15 (4,0%) an einem Schleimhautmelanom erkrankt. (siehe Tabelle 6) In der weiteren Auswertung wurden nur die Patienten mit einem malignen Melanom kutanen Ursprungs betrachtet.

<b>Ursprung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Anteil (%)</b>
Haut	351	92,6
Aderhaut	13	3,4
Schleimhaut	15	4

*Tabelle 6: Verteilung des Melanomursprungs im Patientenkollektiv*

In Abbildung 1 wird die Auswahl der Patienten und Einteilung in ihre weiteren Subgruppen dargestellt, die in der Arbeit betrachtet werden.

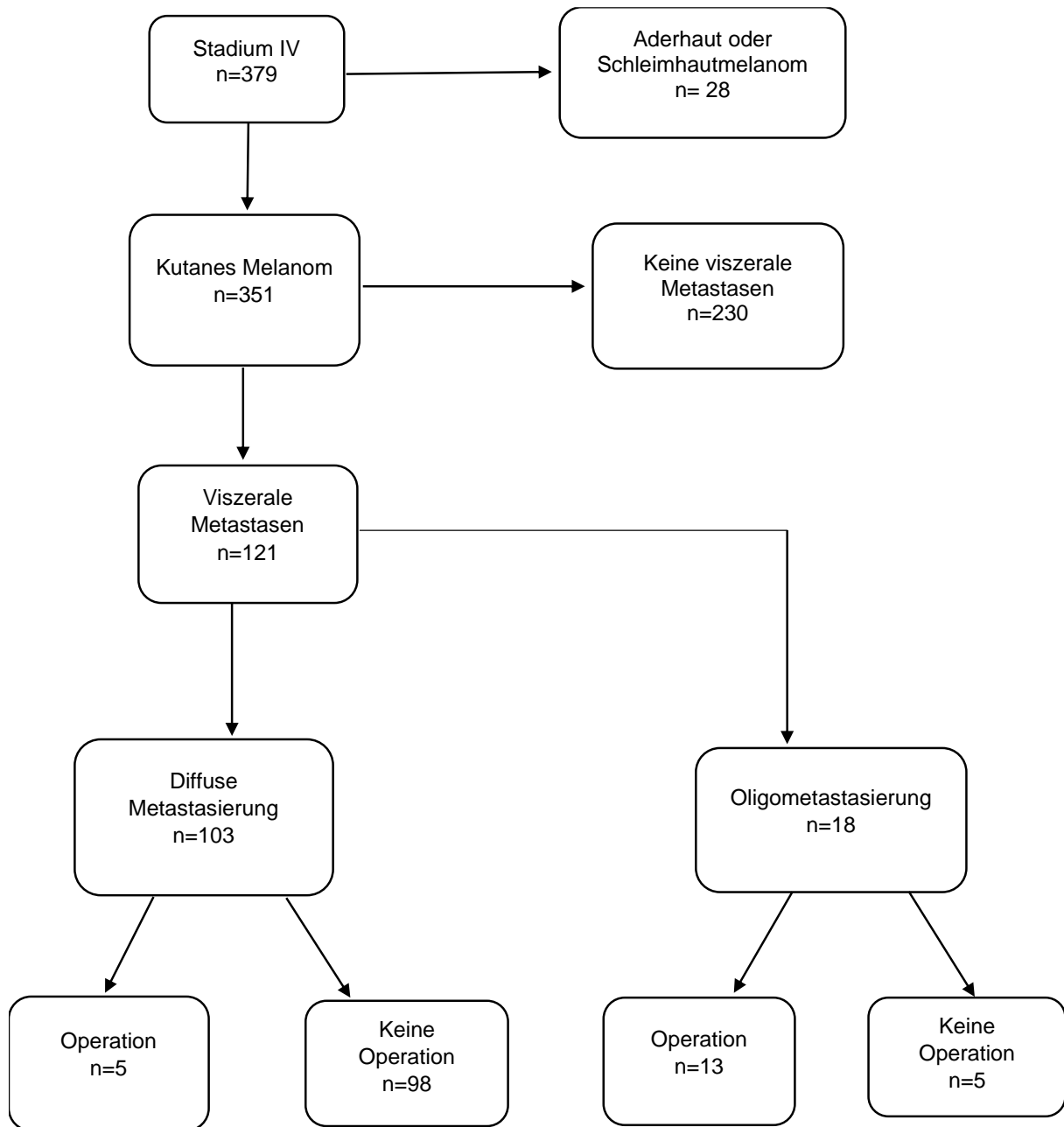


Abbildung 1: Auswahl der Patienten und Einteilung in die Subgruppen

## 4.2 Viszerale Metastasierung vs. Keine viszerale Metastasierung

Von den 351 Patienten mit Stadium IV des malignen Melanoms, wiesen 121 (34,6%) Patienten viszerale Metastasen auf. Bei 90 Patienten (25,6%) bestanden Metastasen im zentralen Nervensystem bei 88 (25,1%) in Knochen oder tiefen Weichteilen, bei 183 (52,1%) in Lymphknoten, bei 199 (56,7%) in der Lunge und bei 86 (24,5%) in der Haut oder den oberflächlichen Weichteilen. (siehe Tabelle 7)

<b>Metastasenlokalisierung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil [%]</b>
viszerale Metastasen	121	34,6
Lunge	199	56,7
ZNS	90	25,6
Knochen/tiefe Weichteile	88	25,1
Haut/oberflächliche Weichteile	86	24,5
Lymphknoten	199	56,7

*Tabelle 7: Anzahl der unterschiedlichen Metastasen aller Patienten mit kutanem Melanom im Stadium IV*

Die Patienten ohne viszerale Metastasen hatten ein medianes Überleben von 29,60 Monaten (95% Konfidenzintervall: 22,16-37,04) und mit viszeralen Metastasen 16,76 Monaten (95% Konfidenzintervall: 11,92-21,59) nach Diagnosestellung des Stadium IV. Gemäß Chi Quadrat=11,633 und  $p=0,001$ , ist das mediane Überleben mit viszeralen Metastasen signifikant kürzer. (siehe Abbildung 2)

Für Patienten ohne viszerale Metastasierung beträgt die 1-Jahresüberlebensrate 75%, die 5 Jahresüberlebensrate 38%. Patienten mit viszeralen Metastasen hatten eine 1-Jahresüberlebensrate von 58% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 25%.

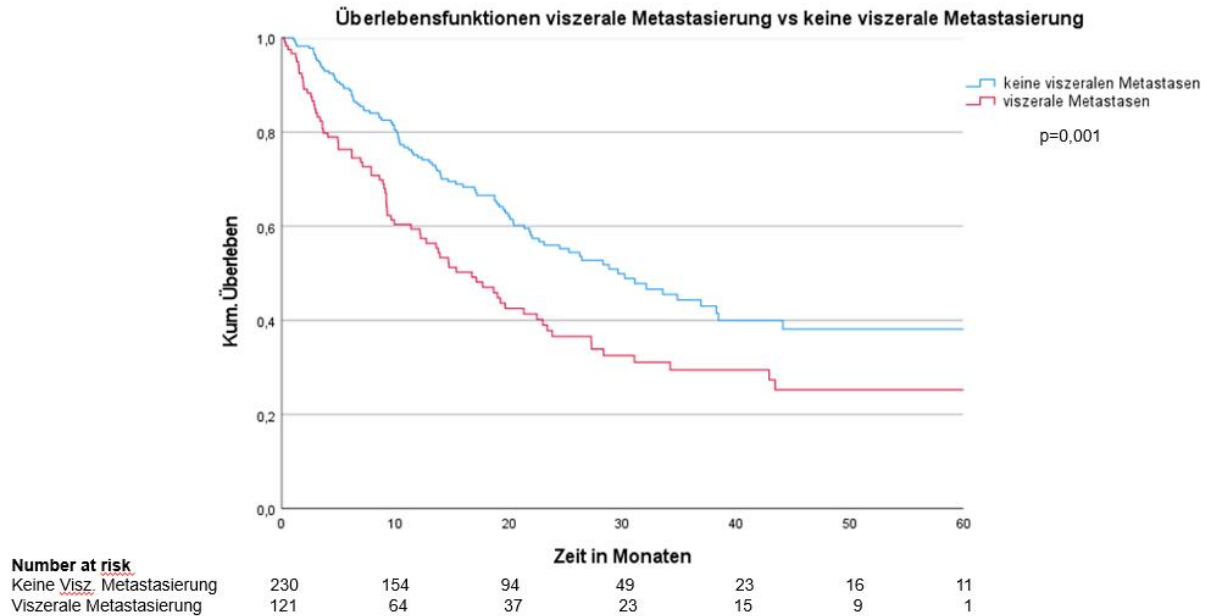
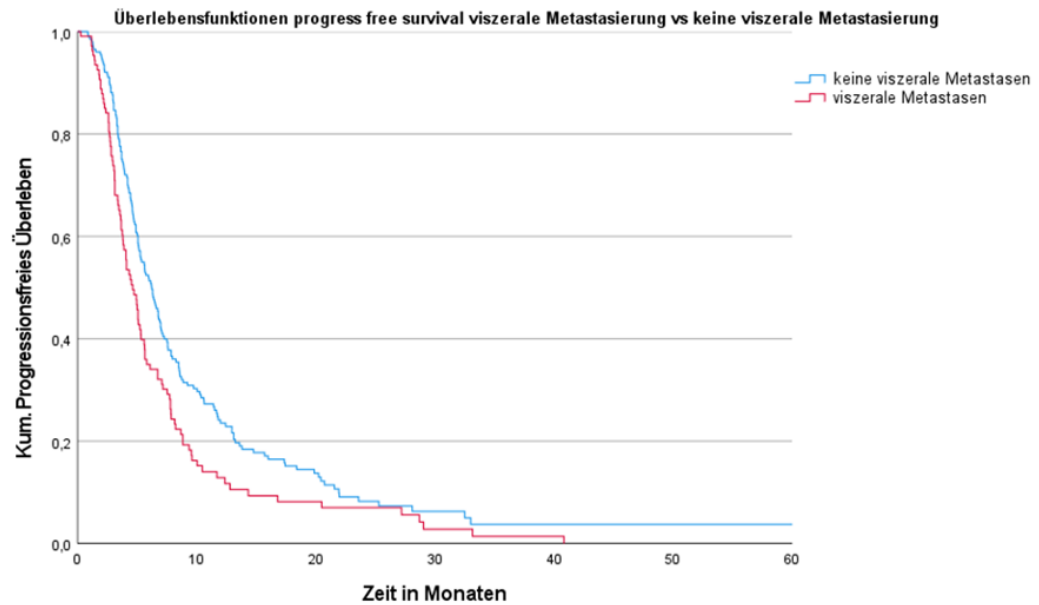


Abbildung 2: Überlebenskurve Patienten mit und ohne viszerale Metastasen

In der gesamten Patientengruppe (351 Patienten) trat bei 277 (78,9%) Patienten in dem beobachteten Zeitraum ein Progress auf, bei 41 (11,7%) trat kein Progress auf und von 33 (9,4%) Patienten lagen keine Daten diesbezüglich vor. Der Progress trat im Median 5,3 Monate (95-Konfidenzintervall: 4,74-5,99) nach der systemischen Erstlinientherapie auf.

Bei den 230 Patienten ohne viszerale Metastasierung trat bei 33 (14,4%) kein Progress und bei 175 (76%) ein Progress auf, bei 22 (9,6%) Patienten lagen keine Daten vor. Der Progress trat im Median 6,23 Monate (95-Konfidenzintervall 5,31-7,15) nach der systemischen Erstlinientherapie auf. (siehe Abbildung 3)

Bei den 121 Patienten mit viszeraler Metastasierung trat bei 8 (6,6%) kein Progress und bei 109 (90,1%) ein Progress auf und bei 4 (3,3%) lagen keine Daten vor. Der Progress trat nach 4,63 Monaten (95-Konfidenzintervall: 3,81-5,46) auf. Der Unterschied ist mit Chi-Quadrat=7,974 und  $p=0,005$  signifikant.



Number at risk							
Keine visz. Metastasierung	175	51	18	6	6	6	6
Viszerale Metastasierung	109	16	7	2	1	0	0

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben Patienten mit vs. ohne viszerale Metastasierung bei Diagnosestellung des Stadium IV

### 4.3 Patienten mit viszeralen Metastasen

In der weiteren Auswertung werden die 121 Patienten betrachtet, bei denen bei Diagnosestellung des Stadium IV viszerale Metastasen nachgewiesen wurde. Es handelte sich um 73 (60,3%) männliche und 48 (39,7%) weibliche Patienten, mit einem medianen Alter von 62 Jahren bei der Diagnosestellung des Stadium IV. (siehe Tabelle 8)

Charakteristika	Anzahl (%)
weiblich	48 (39,7)
männlich	73 (60,3)
Alter (Median)	62
BMI (Median)	25,67
<b>BRAF</b>	
ja	58 (47,9)
nein	47 (38,8)
unbekannt	16 (13,2)

Tabelle 8: Charakteristika der 121 Patienten mit viszeralen Metastasen

#### 4.3.1. Metastasierungscharakteristika

Zusätzlich zu den viszeralen Metastasen, wiesen 24 (19,8%) Patienten Metastasen im ZNS, 39 (32,2%) in Knochen oder tiefen Weichteilen, 58 (47,9%) in Lymphknoten, 59 (48,8%) in der Lunge und 23 (19%) in der Haut oder den oberflächlichen Weichteilen auf. (siehe Tabelle 9)

<b>Metastasenlokalisierung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil (%)</b>
viszerale Metastasen	121	34,6
Lunge	199	56,7
ZNS	90	25,6
Knochen/tiefe Weichteile	88	25,1
Haut/oberflächliche Weichteile	86	24,5
Lymphknoten	199	56,7

*Tabelle 9: Verteilung der Lokalisation der weiteren Metastasen aus dem Patientenkollektiv mit viszeraler Metastasierung bei Diagnose Stadium IV*

Dabei wiesen 16 Patienten (13,2%) Metastasen in einer Lokalisation, also nur im Viszerum, auf.

Zusätzlich zu den viszeralen Metastasen, hatten 36 Patienten (29,8%) in einer weiteren Lokalisation, also Lunge, ZNS, Knochen/tiefe Weichteile, Lymphknoten oder Haut/oberflächliche Weichteile), 44 (36,4%) Patienten in insgesamt drei Lokalisationen, 21 (17,4%) Patienten in insgesamt vier und vier (3,3%) Patienten in fünf Lokalisationen Metastasen. Kein Patient hatte Metastasen in allen 6 Lokalisationen. (siehe Tabelle 10)

<b>Anzahl betroffene Lokalisationen</b>	<b>Anzahl (%)</b>
1	16 (13,2)
2	36 (29,8)
3	44 (36,4)
4	21 (17,4)
5	4 (3,3)

*Tabelle 10: Anzahl der betroffenen Metastasenlokalisierungen (viszeral, ZNS, Lunge, Knochen/tiefe Weichteile, Haut/oberflächliche Weichteile, Lymphknoten)*

Der größte Teil der Patienten (76%), hatte Metastasen an der Leber. Seltener waren Metastasen der Nebenniere, bei 16 Patienten (13,2%), der Milz, elf Patienten (9,1%), und im Pankreas oder Peritoneum, jeweils sieben Patienten (5,8%).

Insgesamt 16 (13,2%) der 121 Patienten wiesen Metastasen im Gastrointestinaltrakt auf, wobei der größte Teil, bei neun Patienten (7,4%), im Dünndarm auftrat, gefolgt von Dickdarm, 4 Patienten (7,4%) und Magen, zwei Patienten (1,7%), und nur ein Patient (0,8%) Metastasen im Ösophagus hatte. (siehe Tabelle 11)

<b>Metastasenlokalisierung</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Leber	92 (76)
Nebenniere	16 (13,2)
Pankreas	7 (5,8)
Milz	11 (9,1)
Dünndarm	9 (7,4)
Dickdarm	4 (3,3)
Magen	2 (1,7)
Ösophagus	1 (0,8)
Peritoneum	7 (5,8)

*Tabelle 11: Anzahl der unterschiedlichen betroffenen Metastasenlokalisationen der viszeralen Metastasen*

Bei 18 (14,9%) Patienten lag bei Diagnosestellung des Stadium IV eine Oligometastasierung vor, bei 101 (83,5%) Patienten eine diffuse Metastasierung, bei zwei Patienten lagen keine Daten diesbezüglich vor.

Die Gruppe der Oligometastasierten beinhaltete zehn (55,6%) männliche und acht (44,4%) weibliche Patienten.

Die meisten, elf Patienten (61,1%), hatten, neben der Metastasen im Viszerum, noch Metastasen in einer anderen Lokalisation (Lunge, ZNS, Lymphknoten, Knochen/tiefe Weichteile oder Haut/oberflächliche Weichteile). Drei Patienten (16,7%) hatten nur viszerale Metastasen. Drei weitere Patienten (16,7%) hatten in insgesamt drei Lokalisationen und ein Patient in vier Lokalisationen Metastasen. (siehe Tabelle 12 und 13)

<b>Anzahl betroffene Lokalisation</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
1	3 (16,7)
2	11 (61,1)
3	3 (16,7)
4	1 (5,6)

*Tabelle 12: Anzahl der betroffenen Metastasenregionen bei oligometastasierten Patienten*

<b>Metastasenlokalisierung</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Leber	10 (55,6)
Nebenniere	1 (5,6)
Pankreas	1 (5,6)
Milz	1(5,6)
Dünndarm	3 (16,7)
Dickdarm	1 (5,6)
Magen	2 (11,1)
Ösophagus	0 (0)
Peritoneum	0 (0)

*Tabelle 13: Anzahl der betroffenen Metastasenregionen bei oligometastasierten Patienten*

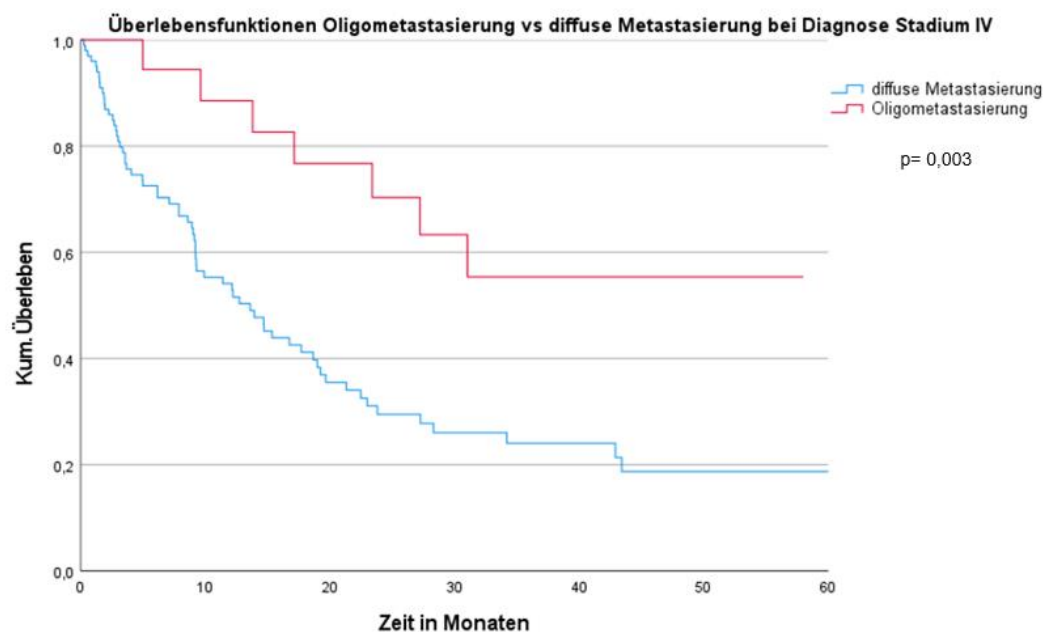


Die Patienten mit diffuser Metastasierung hatten eine mediane Überlebenszeit von 13,6 Monaten (95-Konfidenzintervall: 8,64-18,56) nach Diagnosestellung Stadium IV.

Bei den Patienten mit einer Oligometastasierung wurde das mediane Überleben in der Follow-Up-Zeit nicht erreicht. Das 75% Quartil betrug bei den oligometastasierten Patienten  $23,4 \pm \text{STD } 7,77$ , bei einer diffusen Metastasierung  $4,07 \pm \text{STD } 1,5$ . Eine diffuse Metastasierung verkürzt signifikant das Überleben gegenüber der Oligometastasierung, gemäß Chi Quadrat = 8,721 und  $p=0,003$ . (Siehe Abbildung 4)

Bei den Patienten mit diffuser Metastasierung betrug die 1-Jahresüberlebensrate 54% und die 5-Jahresüberlebensrate 19%.

Die 1-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit Oligometastasierung betrug 88% und die 5-Jahresüberlebensrate 55%.



Number at risk								
Diffuse Metastasierung	103	47	24	15	9	5	1	
Oligometastasierung	18	15	13	8	6	4	0	

Abbildung 4: Überlebenskurve Patienten mit viszeralen Metastasen mit Oligometastasierung vs. diffuser Metastasierung bei Diagnosestellung Stadium IV

#### 4.3.2. Gesamtüberleben Patienten mit viszeraler Metastasierung

In der univariaten Coxregression zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben von Alter ( $p=0,015$ ), Oligometastasierung ( $p=0,005$ ), Vorliegen einer BRAF-Mutation ( $p=0,003$ ), verwenden eines BRAF-Inhibitor ( $p=0,003$ ) oder MEK-Inhibitor ( $p=0,00$ ) und Operation an viszeralen Metastasen ( $p=0,025$ ).

Das Alter hat mit einer Hazard Ratio von 1,02 eine geringe Risikoerhöhung.

Die anderen Parameter gehen mit einer Risikoreduktion auf das Gesamtüberleben ein: Die BRAF-Mutation hat eine Hazard Ratio von 0,45 (Risikoreduktion von 55%), Gabe von BRAF-

Inhibitoren 0,48 (Risikoreduktion von 52%), Gabe von MEK-Inhibitoren 0,31 (Risikoreduktion von 69%), eine Operation an viszeralen Metastasen 0,45 (Risikoreduktion von 55%) und das Vorliegen einer Oligometastasierung hat eine Hazard-Ratio von 0,32 (Risikoreduktion von 68%).

	p-Wert	HR
Alter	0,015	1,02
Oligometastasierung	0,005	0,32
BRAF-Mutation	0,003	0,45
BRAF-Inhibitor	0,003	0,48
MEK-Inhibitor	0	0,31
Operation	0,025	0,45

Tabelle 14: signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten mit viszeraler Metastasierung

In der multivariaten Analyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang bei BRAF-Mutation ( $p=0,16$ ) mit Hazard Ratio von 0,66, MEK-Inhibitor ( $p=0,01$ ) mit Hazard Ratio von 0,4 und Oligometastasierung ( $p=0,007$ ) mit Hazard Ratio von 0,34.

#### 4.3.3. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit viszeraler Metastasierung

Bei 109 der insgesamt 121 Patienten mit viszeralen Metastasen trat während des beobachteten Zeitraums ein Progress auf. Bei 15 (13,8%) der Patienten mit Progress bestand eine Oligometastasierung bei Diagnosestellung Stadium IV, bei 93 (85,3%) lag eine diffuse Metastasierung vor, von einem Patienten ist die Metastasierungsart nicht bekannt. Bei 15 (13,8%) Patienten erfolgte eine Resektion der viszeralen Metastasen.

Bei den 8 Patienten, bei denen kein Progress dokumentiert wurde, lag bei einem Patienten eine Oligometastasierung bei Diagnosestellung des Stadium IV vor. Bei einem Patienten erfolgte eine Operation an den viszeralen Metastasen.

Bei den Patienten mit Oligometastasierung lag das progressionsfreie Überleben im Median bei 8,17 (95-Konfidenzintervall: 4,87-11,46) Monaten nach Diagnosestellung des Stadium IV, während das der Patienten mit diffuser Metastasierung bei 3,8 (95-Konfidenzintervall: 3,3-4,3) Monaten lag. Der Unterschied ist signifikant. ( $p=0,025$ ) (siehe Abbildung 5)

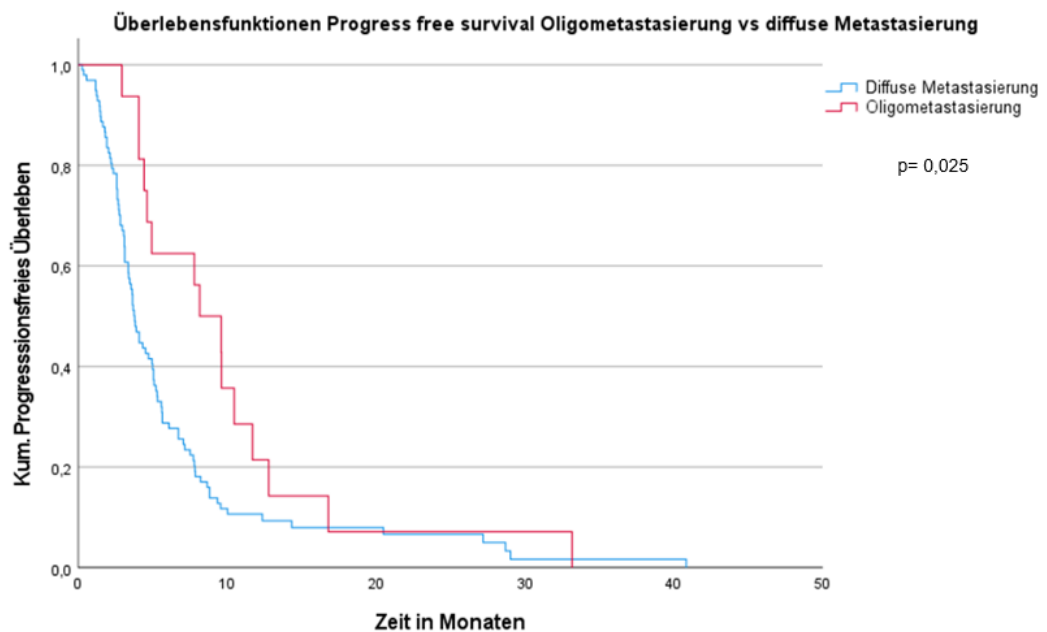


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Oligometastasierung vs. diffuser Metastasierung bei Diagnosestellung des Stadium IV

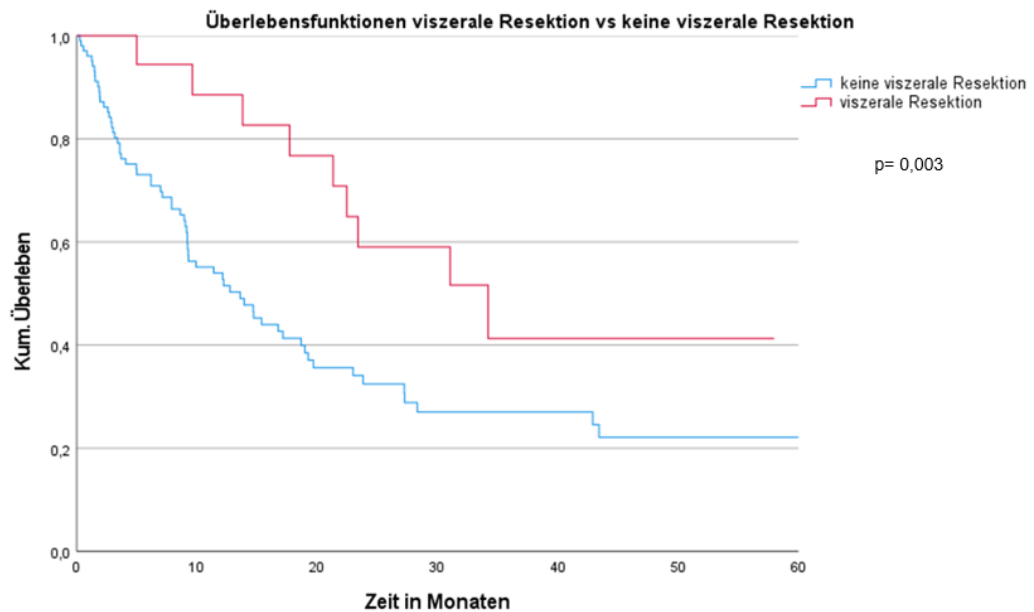
#### 4.3.4. Therapie

Die 121 Patienten, mit viszeraler Metastasierung bei Diagnosestellung Stadium IV, erhielten unterschiedliche Therapien. Eine Chemotherapie bekamen 57 (47,1%) Patienten, eine Lokalthherapie (59,5%), eine zielgerichtete Therapie 53 (43,8%) und 64 (52,9%) Patienten eine Immuntherapie.

#### 4.4 Überleben und Prognosefaktoren der chirurgischen Therapie viszeraler Metastasen

Das mediane Überleben der Patienten, die eine Resektion der viszeralen Metastasen erhielten, betrug 34 (95-Konfidenzintervall: 17,91-50,50) Monate nach Diagnosestellung Stadium IV. Die Patienten ohne chirurgische Therapie hatten ein medianes Überleben von 13,6 (95-Konfidenzintervall: 8,57-18,64) Monaten. Gemäß Chi-Quadrat= 5,26 und  $p= 0,022$  liegt ein signifikant verlängertes Überleben der operierten Patienten, gegenüber der Patienten, die keine Resektion ihrer viszeralen Metastasen erhielten, vor. (siehe Abbildung 6)

Die 1-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit Metasektomie betrug 88%, die der Patienten ohne Metasektomie betrug 54%. Die 5-Jahresüberlebensrate mit Operation betrug 41%, die ohne Operation betrug 22%.



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60
Keine visz. Resektion	103	49	24	15	11	6	1	
Viszerale Resektion	18	15	13	8	4	3	0	

Abbildung 6: Überlebenskurve Patienten mit chirurgischer Therapie ihrer viszeralen Metastasen vs. keine chirurgische Therapie

Die Operationen erfolgten im Median 4,5 Wochen nach Diagnosestellung des Stadium IV, mit einem Maximum vom 98 Wochen und einem Minimum bei Diagnosestellung.

Die Hazard Ratio für die Gesamtsterblichkeit der operierten Patienten betrug in der zeitabhängigen Covariat Analyse 0,63 und führte damit zu einer Risikoreduktion von 37%.

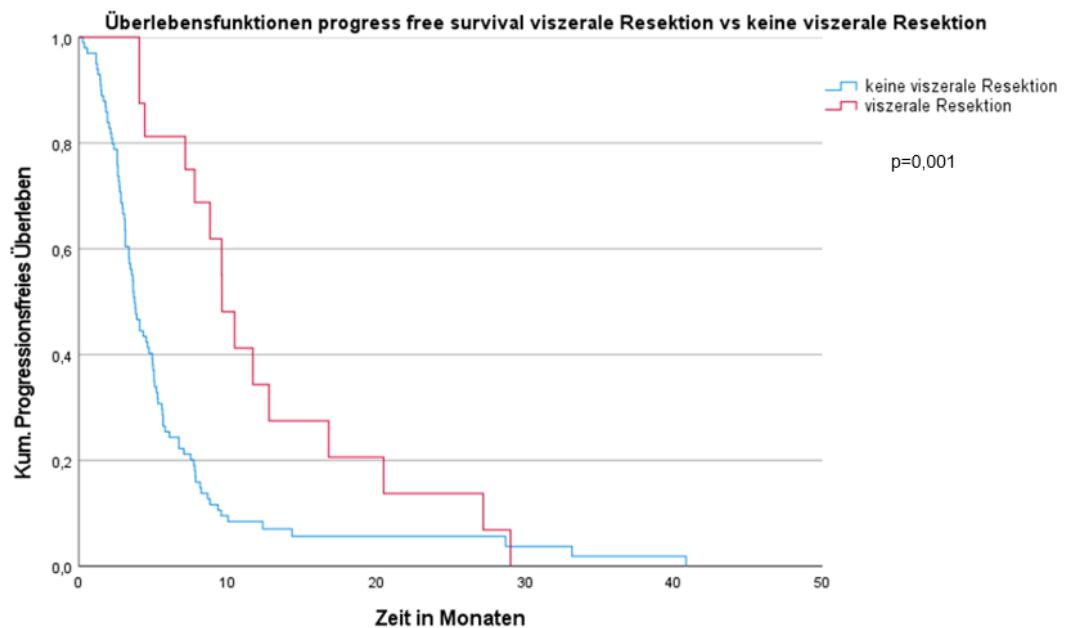
Bei den operierten Patienten zeigt sich in der univariaten und multivariaten Cox-Regression kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben von Alter ( $p=0,09$ ), Geschlecht ( $p=0,76$ ), BMI ( $p=0,53$ ), BRAF-Mutation ( $p=0,67$ ), BRAF-Inhibitor ( $p=0,64$ ) oder MEK-Inhibitor ( $p=0,44$ ).

Bei den Patienten, mit Resektion der viszeralen Metastasen, trat bei 15 (83,3%) Patienten nach der systemischen Erstlinientherapie ein Progress auf, bei einem (5,6%) kein Progress, bei zwei (11,1%) liegen keine Daten vor.

Bei 12 Patienten erfolgte der Progress erst nach der Operation, im Median 7 (95-Konfidenzintervall: 1-29) Monate nach der OP.

Bei Patienten, die keine Operation ihrer Metastasen erhielten, trat der Progress nach 3,8 (95-Konfidenzintervall: 3,27-4,27) Monaten nach Diagnosestellung des Stadium IV auf. Patienten, die an ihren viszeralen Metastasen operiert wurden, hatten einen signifikant ( $p=0,001$ ) späteren Progress. Im Median trat dieser nach 9,6 (95-Konfidenzintervall: 8,04-11,22) Monaten nach der systemischen Erstlinientherapie auf. (siehe Abbildung 7).

Anhand der Coxregression mit zeitabhängiger Covariat zeigte sich eine Hazard Ratio von 0,47 und damit um eine 53% Reduktion des Progresses nach der Operation. ( $p=0,01$ )



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Keine visz. Resektion	103	9	4	2	1	0	0	0	0	0
Viszerale Resektion	18	7	3	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben Patienten mit vs ohne chirurgische Therapie ihrer viszeralen Metastasen

In der univariaten Cox-Regression konnte ein signifikanter Einfluss auf das Progress Free Survival festgestellt werden, bei dem Vorliegen einer BRAF-Mutation ( $p=0,00$ ) mit einer Hazard Ratio von 0,47 (Risikoreduktion von 53%), Gabe von BRAF-Inhibitoren ( $p=0,00$ ) mit einer Hazard Ratio von 0,4 (Risikoreduktion von 60%), Gabe von MEK-Inhibitoren ( $p=0,00$ ) mit einer Hazard Ratio von 0,5 (Risikoreduktion von 50%), das Vorliegen von Oligometastasierung ( $p=0,018$ ) mit einer Hazard Ratio von 0,54 (Risikoreduktion von 46%) und der viszeralen Resektion ( $p=0,00$ ) mit einer Hazard Ratio von 0,41 (Risikoreduktion von 59%).

In einer multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit viszeraler Resektion ( $p=0,04$ ), BRAF-Mutation ( $p=0,00$ ) und Oligometastasierung ( $p=0,425$ ).

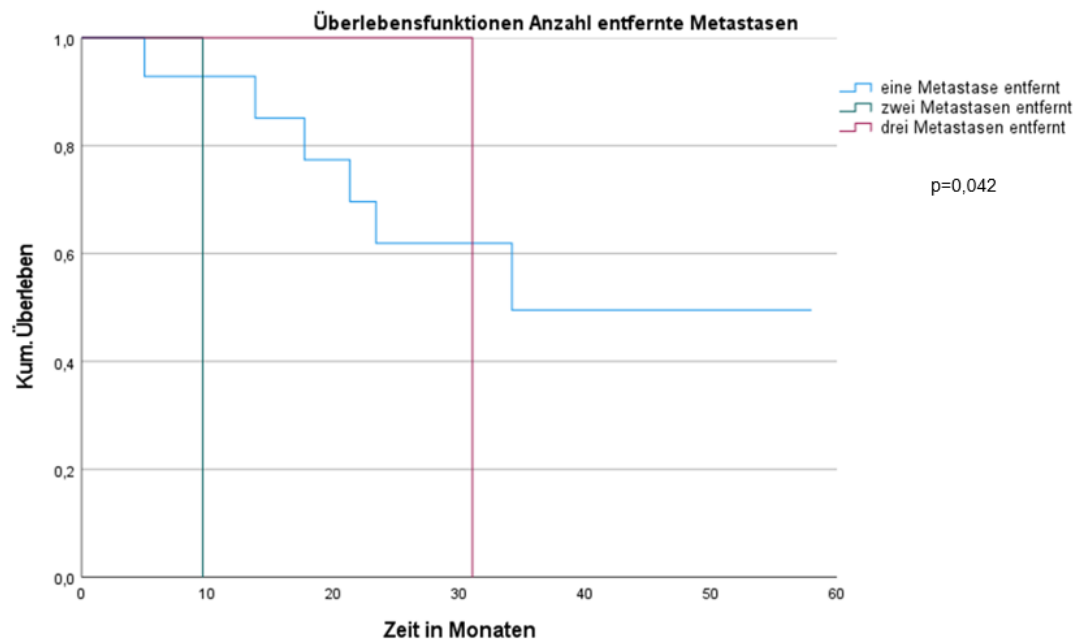
#### 4.4.1. Resezierte Metastasen

Bei 14 Patienten wurde eine Metastase reseziert, bei einem Patienten zwei Metastasen, bei einem Patienten drei Metastasen und bei zwei Patienten war nicht ersichtlich wie viele Metastasen entfernt wurden.

Patienten, bei denen eine Metastase entfernt wurde, hatten ein medianes Überleben von 34,2 (95-Konfidenzintervall: 28,06-50,35) Monaten. Der Patient mit der Entfernung von zwei

Metastasen 9,63 Monate und der Patienten mit der Entfernung von drei Metastasen 31,05 Monate.

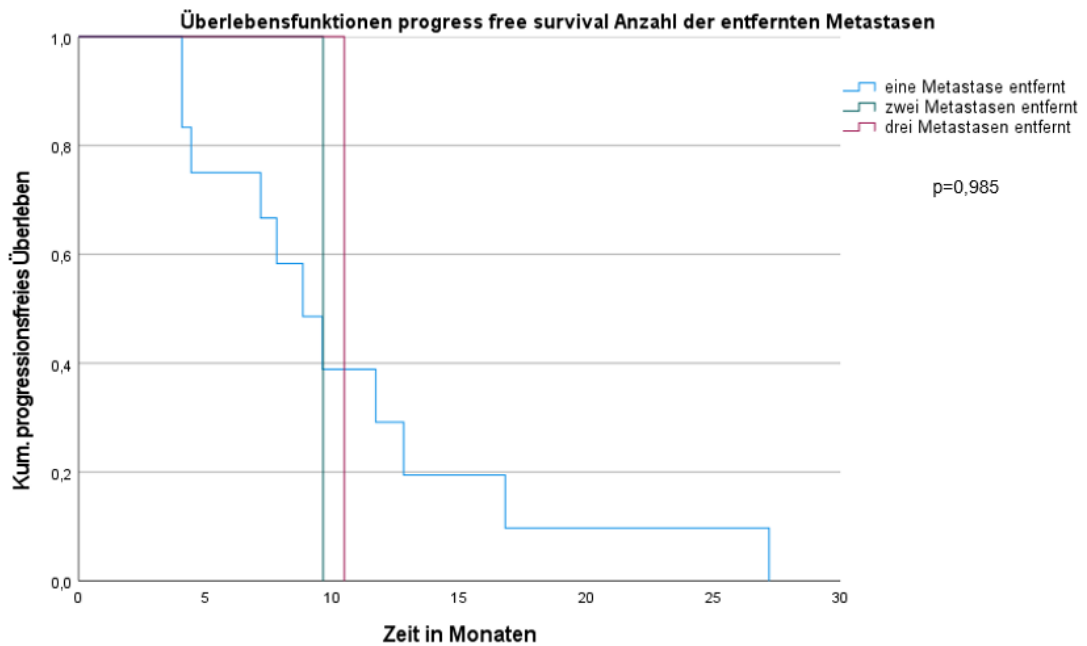
Mit Chi-Quadrat=6,338 und  $p= 0,042$  führt Entfernung von einer Metastase zu einem signifikant verlängerten Überleben, gegenüber der Resektion von mehreren Metastasen. (siehe Abbildung 8).



Number at risk							
Eine Met. Entfernt	14	12	10	6	4	3	0
Zwei Met. Entfernt	1	0	0	0	0	0	0
Drei Met. Entfernt	1	1	1	1	0	0	0

Abbildung 8: Überleben anhand der Anzahl der resezierten Metastasen. Entfernung einer Metastase vs. zwei Metastasen vs. drei Metastasen

Das progressionsfreie Überleben betrug bei den 14 Patienten mit einer entfernten Metastase 8,83 (95-Konfidenzintervall: 6,14-11,52) Monate, bei dem Patienten mit zwei entfernten Metastasen 9,63 und der mit drei entfernten Metastasen 10,47 Monate. Mit Chi-Quadrat 0,031 und  $p= 0,985$ , hat die Anzahl der entfernten Metastasen keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. (siehe Abbildung 9).



Number at risk							
Eine Met. Entfernt	12	9	4	2	1	1	0
Zwei Met. Entfernt	1	1	0	0	0	0	0
Drei Met. Entfernt	1	1	1	0	0	0	0

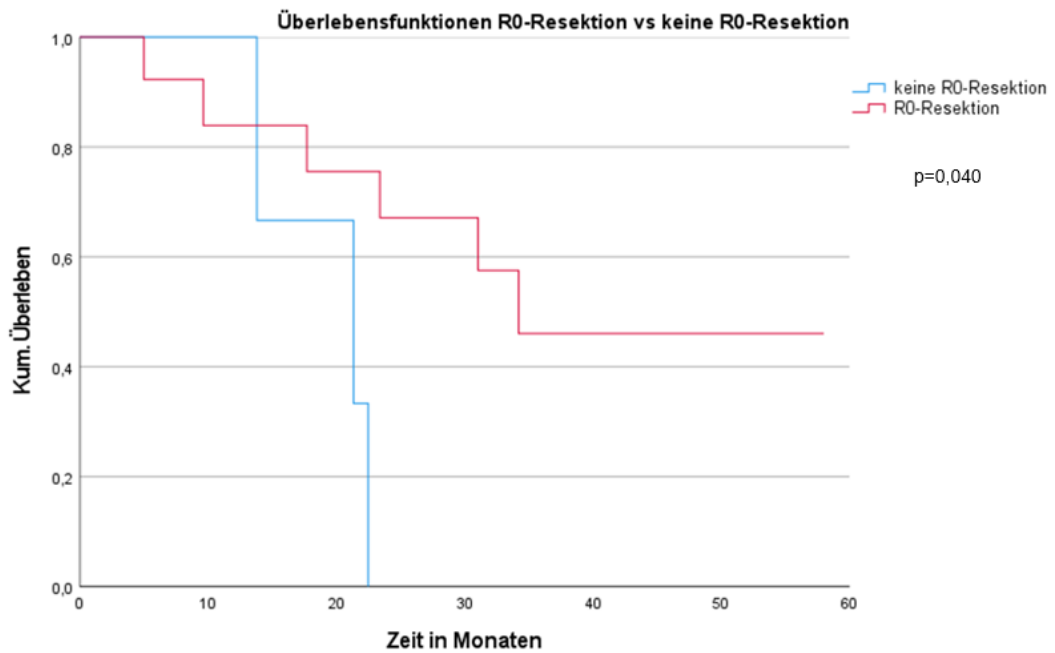
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben anhand der Anzahl der resezierten Metastasen. Eine Metastase vs. Zwei Metastasen vs. Drei Metastasen

#### 4.4.2. R0-Resektion

Bei 13 (72,2%) Patienten konnte durch die Operation eine R0-Resektion erreicht werden. Bei 3 (16,7%) Patienten wurde kein R0 erreicht, bei 2 (11,1%) Patienten liegen keine Daten diesbezüglich vor.

Das mediane Überleben der Patienten mit der R0-Resektion lag bei 34,20 (95-Konfidenzintervall: 4,9-57,9) Monate. Wenn kein R0 erreicht werden konnte, lag dies bei 21,32 (9,28-33,36) Monaten. Das verlängerte Überleben der Patienten mit R0-Resektion ist mit Chi-Quadrat= 4,204 und  $p= 0,04$  signifikant. (siehe Abbildung 10)

Bei Patienten ohne R0-Resektion betrug die 1-Jahresüberlebensrate 100% und die 2-Jahresüberlebensrate 0%. Bei Patienten, die eine R0-Resektion erhalten haben, betrug die 1-Jahresüberlebensrate 84% und die 2-Jahresüberlebensrate 67%.



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60
Keine R0-Resektion		3	3	2	0	0	0	0
R0-Resektion		13	10	9	7	4	3	0

Abbildung 10: Überleben Patienten mit viszeraler Resektion, die eine R0-Resektion erhalten haben vs keine R0-Resektion

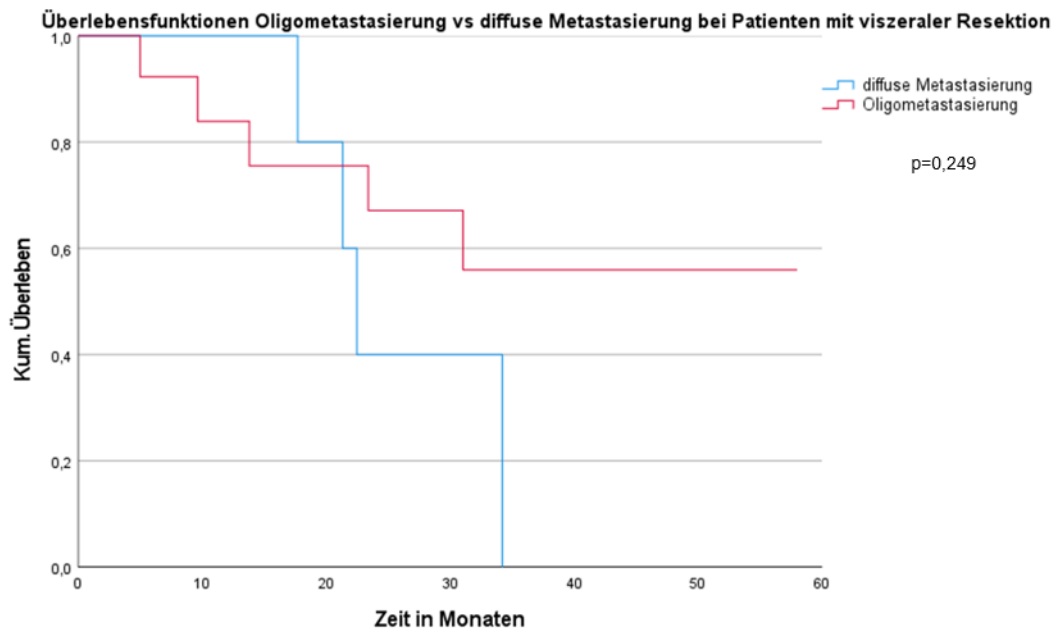
#### 4.4.3. Oligometastasierung

Eine Oligometastasierung lag bei 13 (72,2%) der operierten Patienten vor, bei fünf (27,8%) eine diffuse Metastasierung.

Das mediane Überleben der oligometastasierten, operierten Patienten beträgt 29,83 (95-Konfidenzintervall: 4,9-57,9) Monate, bei diffuser Metastasierung 22,47 (95-Konfidenzintervall: 2,0-24,9) Monate. Mit Chi-Quadrat=1,327 und  $p=0,249$  macht eine Oligometastasierung bei den operierten Patienten keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben. (siehe Abbildung 11)

Das 1-Jahresüberleben lag bei den Patienten mit Oligometastasierung bei 84% und die 2-Jahresüberlebensrate 67%. Bei Patienten mit diffuser Metastasierung lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 100% und die 2-Jahresüberlebensrate bei 22%.





**Number at risk**

Diffuse Metastasierung	5	5	4	2	0	0	0
Oligometastasierung	13	10	9	6	4	3	0

Abbildung 11: Überleben Patienten die eine viszerale Resektion ihrer viszeralen Metastasen erhalten haben und bei Diagnosestellung Stadium IV eine Oligometastasierung vs. diffuse Metastasierung vorlag

#### 4.4.4. Neoadjuvante Therapie

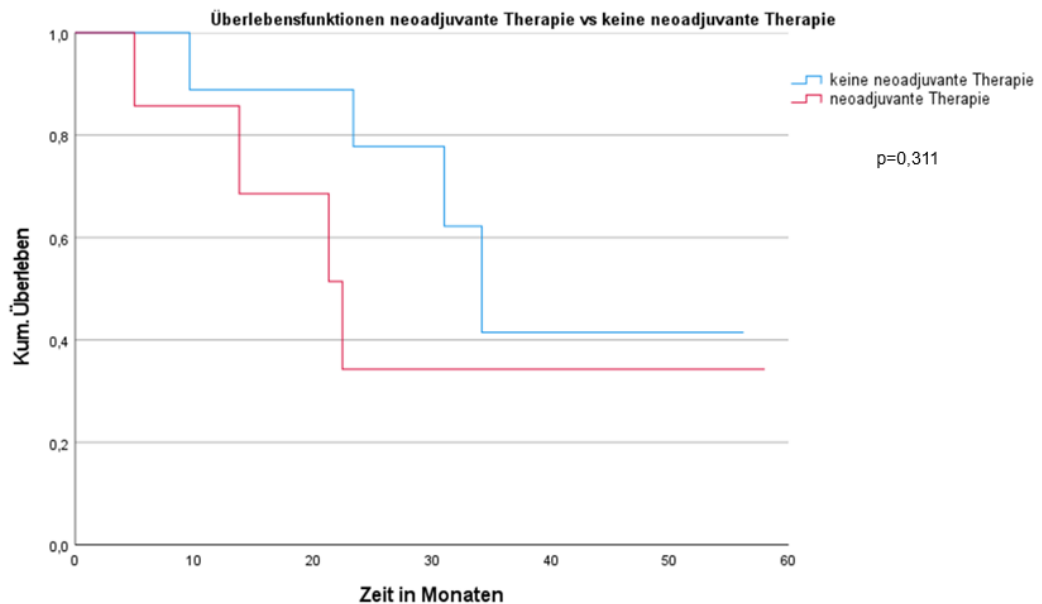
Es erhielten sieben (38,9%) Patienten eine und neun (50 %) Patienten keine systemische präoperative Therapie. Bei zwei (11%) Patienten war nicht bekannt, ob sie eine neoadjuvante Therapie bekamen. Die Therapie wurde entweder mit Signaltransduktionsinhibitoren, Immuncheckpointinhibitoren oder Interferon durchgeführt. Dabei erhielten zwei Patienten Signaltransduktionsinhibitoren, zwei Immuncheckpointinhibitoren und drei eine Interferontherapie. (Tabelle 14)

neoadjuvante Therapie	Anzahl (%)
keine	9 (50)
Signaltransduktionsinhibitoren	2 (11,1)
Immuncheckpointinhibitoren	2 (11,1)
Interferon	3 (16,7)
nicht bekannt	2 (11,1)

Tabelle 15: Anzahl unterschiedlicher neoadjuvanter Therapien

Die Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhielten, hatten ein medianes Überleben von 34,20 (95-Konfidenzintervall: 28,1-40,4) Monaten, mit neoadjuvanter Therapie betrug es 22,47 (95-Konfidenzintervall: 12,8-32,15) Monate. Mit Chi Quadrat= 1,017 und  $p= 0,311$  ist der Unterschied nicht signifikant. (siehe Abbildung 12)

Das 1-Jahresüberleben ohne neoadjuvante Therapie betrug 78%, dass der Patienten mit neoadjuvanter Therapie 69%.



Number at risk							
Keine neoadjuvante Th.	9	8	8	5	5	2	0
Neoadjuvante Therapie	7	5	4	2	2	1	0

Abbildung 12: Überleben Patientin mit chirurgischer Therapie ihrer viszeralen Metastasen, die eine neoadjuvante vs. keine neoadjuvante Therapie erhalten haben

#### 4.4.5. Adjuvante Therapie

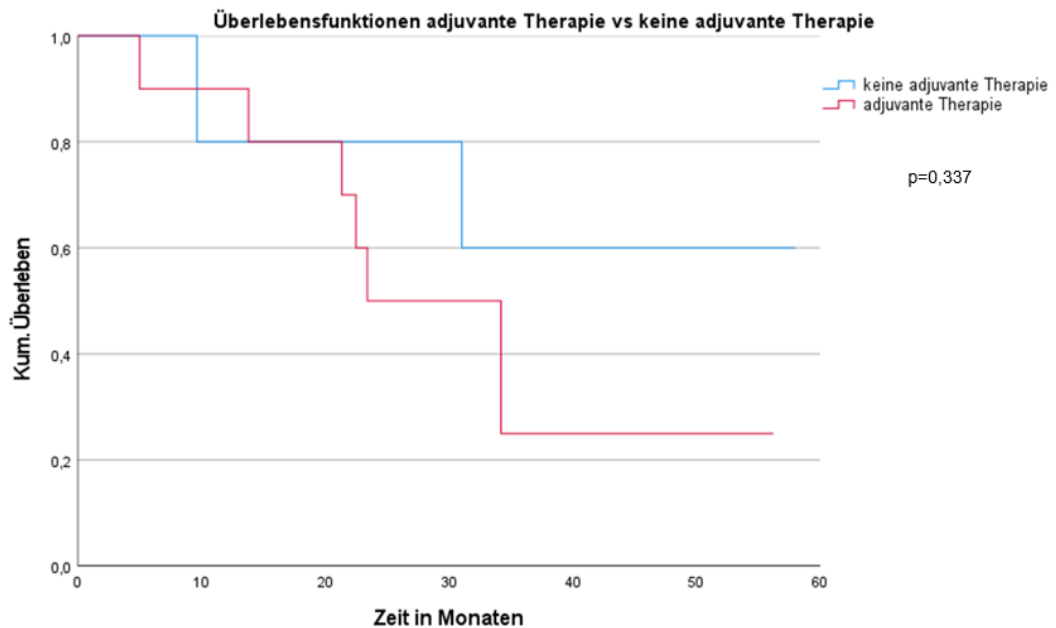
Sechs (33,3%) Patienten erhielten keine und zehn (55,6%) Patienten erhielten eine adjuvante Therapie, von zwei (11,1%) Patienten liegen keine Daten vor.

Vier Patienten erhielten als adjuvante Therapie Immuncheckpointinhibitoren, einer Signaltransduktionsinhibitoren und fünf Chemotherapeutika.

adjuvante Therapie	Anzahl (%)
Keine	6 (33,3)
Signaltransduktionsinhibitoren	1 (5,6)
Immuncheckpointinhibitoren	4 (22,2)
Chemotherapie	5 (27,8)
nicht bekannt	2 (11,1)

Tabelle 16: Aufteilung auf die verschiedenen Arten der adjuvanten Therapie

Das mediane Überleben ohne adjuvante Therapie betrug 42,93 (95-Konfidenzintervall: 25,7-60,2) Monate, mit adjuvanter Therapie 31,21 (95-Konfidenzintervall: 19,3-43,2) Monate. Mit Chi-Quadrat= 0,922 und p=0,337 liegt kein signifikanter Unterschied vor. (siehe Abbildung 13) Das 1-Jahresüberleben sowohl mit als auch ohne adjuvante Therapie betrug 80%.



**Number at risk**

Keine adjuvante Th.	6	4	4	4	3	2	0
Adjuvante Therapie	10	9	8	3	1	1	0

Abbildung 13: Überleben der Patienten die eine chirurgische Therapie ihrer viszeralen Metastasen erhalten haben und eine adjuvante Therapie vs. keine adjuvante Therapie erhalten haben

## 4.5 Unterschiedliche Operationen

### 4.5.1. Resektion Lebermetastasen

Insgesamt wurden sieben Patienten an ihren Lebermetastasen operiert. Dabei erhielten vier von diesen eine atypische und drei eine anatomische Leberresektion.

Es handelte sich um vier männliche und drei weibliche Patienten, im durchschnittlichen Alter von 46 Jahren und einem durchschnittlichen BMI von 25,4. Bei vier Patienten lag eine BRAF-Mutation vor, bei zweien keine und von einem Patienten lagen hierfür keine Daten vor.

Bei fünf Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Oligometastasierung vor, bei zweien eine diffuse Metastasierung.

Die Operation erfolgte im Median 4,5 Wochen nach Diagnosestellung Stadium IV.

Bei vier Patienten wurde eine, bei zwei Patienten zwei und bei einem Patienten drei Metastasen reseziert. Bei einem Patienten ist nicht ersichtlich wie viele Metastasen entfernt wurden. Durch die Operation konnte bei vier Patienten eine R0 Zustand erreicht werden, bei zwei Patienten kein R0 Zustand und bei einem Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor. Bei einem Patienten trat eine Komplikation der Stufe 3b nach der Clavien-Dindo-Klassifikation am 11. postoperativen Tag auf.

Bei fünf Patienten kam es postoperativ zu Rezidiven. Diese traten im Median 25,5 nach der Operation auf.

Fünf Patienten verstarben in dem beobachteten Zeitraum der Datenerhebung. Das mediane Überleben betrug 31,05 (95-Konfidenzintervall: 13,5-48,6) Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV. Zwei Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie mit Interferon, einer mit einem Signaltransduktionsinhibitoren. Drei Patienten bekamen eine adjuvante Chemotherapie und einer eine Immuntherapie. (siehe Tabelle 16)

#### **4.5.2. Resektion Nebennierenmetastasen**

Bei einem männlichen Patienten wurde eine Metastase in der rechten Nebenniere entfernt. Der Patient war an einem kutanen malignen Melanom erkrankt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Stadium IV war er 57 Jahre alt, er hatte einen BMI von 25,75. Bei dem Patienten lag eine BRAF-Mutation vor.

Bei Diagnosestellung des Stadium IV lag bei dem Patienten eine Oligometastasierung vor. Durch die Entfernung der Nebennierenmetastase konnte ein R0 Stadium erreicht werden. Die Operation erfolgte acht Wochen nach Diagnosestellung des Stadium IV. Die Operation und der postoperative Verlauf waren komplikationslos. Zum Zeitpunkt der Datensammlung lebte der Patient noch (56,17 Monate nach Diagnosestellung Stadium IV). Der Patient erhielt eine adjuvante Therapie mit einem Immuncheckpointinhibitoren (Ipilimumab). Es wurde in dem beobachteten Zeitraum kein Rezidiv beschrieben. (siehe Tabelle 16)

#### **4.5.3. Resektion Darmmetastasen**

Sieben Patienten erhielten eine Operation an Metastasen am Darm. Drei der Operationen betrafen Metastasen am Jejunum, drei am Colon und eine Dünndarmresektion mit Hemikolektomie.

Es handelte sich um vier männliche und drei weibliche Patienten, mit einem durchschnittlichen BMI von 26,5 und einem durchschnittlichen Alter von 54,57 Jahren bei Diagnosestellung des Stadium IV. Bei allen lag ein kutanes malignes Melanom vor. Fünf der Patienten hatten eine BRAF-Mutation.

Die Operation erfolgte im Mittel 1 Woche nach Diagnosestellung Stadium IV. Bei vier Patienten lag eine Oligometastasierung vor. Bei sechs Patienten wurde eine Metastase entfernt, bei fünf davon konnte durch die Operation ein R0-Zustand erreicht werden. Bei einem Patienten ist die genaue Anzahl der entfernten Metastasen und ob eine R0-Situation erreicht wurde, nicht bekannt. Bei einem Patienten trat eine Komplikation der Stufe 2 nach der Clavien-Dindo-Klassifikation auf.

Zwei Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie, ein Patient mit Interferon und einer mit Signaltransduktionsinhibitoren. Bei zwei Patienten ist nicht bekannt, ob sie eine neoadjuvante Therapie erhielten.

Eine adjuvante Therapie erhielten fünf Patienten, von einem liegen keine Daten vor. Zwei Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, zwei erhielten Immuncheckpointinhibitoren und einer Signaltransduktionsinhibitoren.

Bei keinem der Patienten wurde ein Rezidiv in dem beobachteten Zeitraum beschrieben. Vier der Patienten verstarben während des beobachteten Zeitraums. Das mediane Überleben betrug 23,39 (95-Konfidenzintervall: 18,1-28,7) Monate nach Diagnosestellung Stadium IV. (siehe Tabelle 16)

#### **4.5.4. Resektion Magenmetastasen**

Bei einem Patienten wurde eine Magenmetastase eines kutanen Melanoms operativ entfernt. Bei Diagnosestellung des Stadium IV war der Patient 72 Jahre alt, sein BMI lag bei 29,05 und es lag keine BRAF-Mutation vor.

Bei Diagnosestellung des Stadium IV bestand bei dem Patienten die Magenmetastase, durch die Operation konnte ein R0 Stadium erreicht werden. Die Operation erfolgte mit Diagnosestellung des Stadium IV. Die Operation und der postoperative Verlauf zeigten sich komplikationslos. Bei dem Patienten wurde kein Rezidiv dokumentiert. Der Patient lebte am Ende des beobachteten Zeitraums noch, dies war 50,56 Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV. Er erhielt keine neoadjuvante oder adjuvante Therapie. (siehe Tabelle 16)

#### **4.5.5. Resektion Milzmetastase**

Bei einer Patientin wurde eine Metastase der Milz entfernt. Sie war bei Diagnosestellung des Stadium IV 69 Jahre alt, ihr BMI betrug 25,91 und es lag keine BRAF-Mutation vor. Die Operation der Patientin erfolgte 94 Wochen nach Diagnosestellung des Stadium IV.

Bei der Patientin lag eine Oligometastasierung vor. Es wurde eine Milzmetastase entfernt. Es handelte sich um eine R0-Resektion. Es sind keine Komplikationen beschrieben. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war bei der Patientin kein Rezidiv beschrieben. Die Patientin lebte bei Abschluss der Datenerhebung noch, zu diesem Zeitpunkt war es 40,31 Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV. Vor der Operation erfolgte bei der Patientin eine neoadjuvante Therapie mit Nivolumab. (siehe Tabelle 16)

#### **4.5.6. Resektion Pankreasmetastase**

Bei einer Patientin erfolgte die operative Entfernung einer Pankreasmetastase. Die Patientin war zur Diagnosestellung des Stadium IV 62 Jahre alt, ihr BMI betrug 25,85, es lag keine BRAF-Mutation vor.

Bei der Patientin lag eine Oligometastasierung zum Zeitpunkt der Operation vor. Durch die Operation wurde eine R0 Situation erreicht. Es sind keine Komplikationen der Operation sowie

Rezidive der Pankreasmetastase beschrieben. Die Operation erfolgte mit Diagnosestellung des Stadium IV. Ein Rezidiv wurde bei Abschluss der Datenerhebung nicht dokumentiert. Die Patientin lebte zu diesem Zeitpunkt noch, es war 8,18 Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV. Bei der Patientin wurde eine neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab durchgeführt. (siehe Tabelle 16)

Charakteristika	Resektion					
	Lebermetastasen	Nebennierenmetastase	Darmmetastasen	Magenmetastase	Milzmetastase	Pankreasmetastase
<b>Gesamt</b>	7	1	7	1	1	1
<b>Alter</b>						
Median	48,4	57	54,6	72	69	62
<b>Geschlecht</b>						
männlich	4	1	4	1	0	0
weiblich	3	0	3	0	1	1
<b>BMI</b>						
Median	25,4	25,7	26,5	29,1	25,9	25,9
<b>Oligometastasierung</b>						
ja	5	1	4	1	1	1
nein	2	0	3	0	0	0
<b>BRAF</b>						
Ja	4	1	5	0	0	0
Nein	2	0	2	1	1	1
keine Daten	1	0	0	0	0	0
<b>Wochen zwischen Diagnosestellung Stadium IV und Operation</b>						
Median	4,5	8	1	0	94	0
<b>Anzahl entfernte Metastasen</b>						
1	4	1	6	1	1	1
2	2	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0
unbekannt	0	0	1	0	0	0
<b>R0-Resektion</b>						
ja	4	1	5	1	1	1
nein	2	0	1	0	0	0
unbekannt	1	0	1	0	0	0
<b>Komplikation</b>						
ja	1	0	1	0	0	0
Schweregrad nach Clavien-Dindo-Klassifikation			2			
3b						
nein	6	1	6	1	1	1
<b>Rezidiv</b>						
ja	5	0	0	0	0	0
Median Wochen nach Operation						
nein	25,5					
nein	2	1	7	1	1	1
<b>neoadjuvante Therapie</b>						
ja	3	0	2	0	1	1
nein	4	1	5	1	0	0
<b>adjuvante Therapie</b>						
ja	4	1	5	0	0	0
nein	3	0	1	1	1	1
unbekannt	0	0	1	0	0	0
<b>Überleben in Monate</b>						
Median	31,1	56,17	23,4	50,6	40,3	8,18
95-Konfidenzintervall	13,5-48,6		18,1-28,7			

Tabelle 17: Charakteristika der Patienten anhand der verschiedenen Operationen ihrer viszeralen Metastasen

## 4.6 Matched Pair Analyse

### 4.6.1. Charakteristika

Die gesamte Gruppe umfasste 36 Patienten. Das mediane Alter der gesamten Gruppe betrug 52 Jahre. 21 (58,3%) Patienten waren männlich und 15 (41,7%) weiblich.

Der größte Teil (63,9%) der Patienten wiesen eine BRAF-Mutation, bei nur einem Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor. Die gesamte Gruppe hatte ein mittleres Überleben von 22,47 (95-Konfidenzintervall: 16,8-28,2) und ein progressionsfreies Überleben von 7,17 (95-Konfidenzintervall: 4,7-9,7) Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV. (siehe Tabelle 17)

Bei 14 der Patienten lag eine Oligometastasierung vor. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 28,25 (95-Konfidenzintervall: 5-58) und das progressionsfreie Überleben 9,6 (95-Konfidenzintervall: 7,4-11,8) Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV. 13 (92,9%) der Patienten mit Oligometastasierung erhielten eine Resektion ihrer viszerale Metastasen. (siehe Tabelle 17)

Die Oligometastasierung führte zu einem signifikant ( $p=0,025$ ) verbesserten Überleben und wies mit einer Hazard Ratio (HR) 0,34 auf eine Risikoreduktion des Versterbens von 66% hin.

Die 18 Patienten, die eine Resektion ihrer viszerale Metastasen erhalten haben, hatten ein medianes Überleben von 34,1 (95-Konfidenzintervall: 17,9-50,5) und ein progressionsfreies Überleben von 9,6 (95-Konfidenzintervall: 8,0-11,2) Monate nach der Diagnosestellung des Stadium IV. Die 18 Patienten ohne operative Versorgung der viszerale Metastasen hingegen hatten ein mediane Überleben von 14,72 (95-Konfidenzintervall: 9,6-19,9) Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 5,07 (95-Konfidenzintervall: 3,6-6,6) Monate nach der Diagnosestellung Stadium IV. (siehe Tabelle 17)

Dabei war das verlängerte Überleben der operierten Patienten signifikant ( $p=0,016$ ). Zudem bestand mit einer Hazard Ratio (HR) 0,35 eine Risikoreduktion von 65% durch die Operation.

Ein signifikanter Einfluss des BMIs ( $p=0,67$ ), einer BRAF-Mutation ( $p=0,76$ ) oder von BRAF ( $p=0,14$ ) oder MEK-Inhibitoren ( $p=0,6$ ) konnte in der Matched pair Analyse nicht nachgewiesen werden.

Charakteristika	viszerale Metastasen	Oligometastasierung	Operation viszerale Metastasen	keine Operation viszerale Metastasen
	Nr. (%)	Nr. (%)	Nr. (%)	Nr. (%)
<b>Gesamt</b>	<b>36</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
<b>Alter</b>				
Median	52	55	52,5	50
<b>Geschlecht</b>				
männlich	21 (58,3)	7 (50)	10 (55,6)	11 (61,1)
weiblich	15 (41,7)	7 (50)	8 (44,4)	7 (38,9)
<b>BMI</b>				
Median	25,61	25,88	25,61	25,61
<b>BRAF</b>				
Ja	23 (63,9)	8 (57,1)	10 (55,6)	13 (72,2)
Nein	12 (33,3)	6 (42,9)	7 (38,9)	5 (27,2)
keine Daten	1 (2,8)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)
<b>Anzahl der betroffenen Kategorien *</b>				
1	5	3	5	0
2	14	8	8	6
3	10	2	4	6
4	7	1	1	6
5	0	0	0	0
<b>Metastasenlokalisierung</b>				
Leber	22	6	9	14
Nebenniere	3	1	2	1
Magen	2	1	1	1
Dickdarm	2	1	2	0
Dünndarm	5	3	4	1
Milz	2	1	1	1
Pankreas	1	1	1	0
<b>Operation der viszerale Metastasen</b>				
Ja	18 (50)	13 (92,9)	18	0
Nein	18 (50)	1 (7,1)	0	18
<b>Überleben in Monate</b>				
Median	22,47	28,25	34,1	14,72
95-Konfidenzintervall	16,8-28,2	5,0-58,0	17,9-50,5	9,6-19,9
<b>Progressionsfreies Überleben in Monaten</b>				
Median	7,17	9,6	9,6	5,07
95-Konfidenzintervall	4,7-9,7	7,4-11,8	8,0-11,2	3,6-6,6

\*bei Erstdiagnose Stadium 4

Tabelle 18: Charakteristika Matched Pair Analyse: Gesamte Gruppe vs. Patienten mit Oligometastasierung vs. Patienten mit Resektion ihrer viszerale Metastasen vs. Patienten ohne Resektion ihrer viszerale Metastasen



## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion Methoden

Ziel der Arbeit ist es, die Auswirkung der operativen Therapie von viszeralen Metastasen des malignen Melanoms bei oligometastasierten Patienten zu analysieren. Daher untersuchten wir von der Gegenwart ausgehend die Patientengeschichten rückblickend.

Retrospektive Studien weisen jedoch bekanntermaßen Nachteile auf.<sup>123</sup>

So können Kausalzusammenhänge zwar nahegelegt, jedoch nicht endgültig nachgewiesen werden.

Die Auswertung alter Daten ist anfällig für Fehler und Unvollständigkeiten. Aufgrund inkompletter Daten kann es zu einer falschen Einschätzung der Prognoseparameter kommen. Insbesondere das progressionsfreie Intervall ist davon abhängig, dass regelmäßig eine Nachsorge in der Uniklinik stattgefunden hat und der Progress entsprechend dokumentiert wurde.

Ein weiteres Hindernis ist, dass einige Operationen an anderen Kliniken stattgefunden haben und teilweise in den Operationsberichten die genaue Anzahl der entfernten Metastasen nicht dokumentiert wurden.

Jedoch ist es anhand einer retrospektiven Studie möglich, eine lange Zeitdauer zu betrachten und genügend Daten zu sammeln, um damit Hypothesen zum Therapieerfolg und Stand der Patientenbehandlung aufzustellen. Insbesondere bei seltenen Therapieoptionen, wie bei uns, ist es über eine retrospektive Studie möglich ausreichend Daten zu erfassen. Hierüber können wichtige Aussagen zur weiteren Therapieempfehlung getroffen und Ansatzpunkte für weitere Forschungen gefunden werden.

Die statistische Analyse wurde um ein Propensity Score Matching ergänzt. Derselbe Effekt wie eine randomisierte Studie kann hierdurch nicht erreicht werden, jedoch werden Bias und Confounder minimiert.<sup>120,122</sup>

Unsere Studie umfasst ein recht kleines Patientenkollektiv. So beinhaltet die Gruppe der Patienten mit viszeralen Metastasen bei Diagnosestellung des Stadium IV 121 Patienten, von denen lediglich 18 Patienten operiert wurden. Einige Operationen wurden nur an einem Patienten durchgeführt. Dadurch sind einige Aussagen nur eingeschränkt beurteilbar, dennoch können wir mit manchen unseren Berechnungen signifikante Unterschiede feststellen und Hypothesen bezüglich Prognoseparameter und Therapieoptionen des fortgeschrittenen malignen Melanoms aufzustellen.

## 5.2 Patientenkollektiv

Die Gruppe umfasste 351 Patienten mit malignem Melanom kutanen Ursprungs im Stadium IV aus den Jahre 2006-2017.

Im Jahre 1995 ermittelten Barth et al in einer retrospektiven Studie noch ein medianes Überleben von 7,5 Monaten und ein 1-Jahresüberleben von 6% der Patienten mit Diagnose Stadium IV.<sup>124</sup> Obwohl das Überleben der Patienten im Stadium IV weiterhin sehr limitiert ist, beobachteten Balch et al 2009 bereits einen Anstieg der 1-Jahresüberlebensrate auf 62% bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 20%.<sup>22</sup> In dieser Studie wurden Patienten aus dem Jahre 2006-2017 betrachtet. Mit einem medianen Überleben von 23,39 Monate und einer 1-Jahresüberlebensrate von 69% bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 33% nach Diagnosestellung des Stadium IV, zeigt sie einen weiteren Anstieg des Überlebens. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Studie von Balch et al mit 7,972 Patienten ein größeres Kollektiv als unsere Studie hat.

Die deutschen Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Juli 2020 führen die Häufigkeit von viszeralen Metastasen mit 28% auf.<sup>28</sup> In unserer Studie weisen 121 (34,6%) der 351 Patienten bei Diagnosestellung des Stadium IV viszerale Metastasen auf, sie spiegelt die durchschnittliche Beobachtung wider.

Eine viszerale Metastasierung limitiert die ohnehin schon schlechte Prognose der Patienten im Stadium IV zusätzlich. Das mediane Überleben ohne viszerale Metastasen ist mit 29,6 Monaten signifikant verlängert, gegenüber den Patienten mit viszeralen Metastasierung, bei denen das mediane Überleben 16,76 Monaten beträgt. Diese Studie bestätigt die bereits in anderen Studien gemachte Beobachtung, dass eine viszerale Metastasierung mit einem schlechteren Überleben einher geht.<sup>22,125</sup>

Viszerale Metastasen traten in dieser Studie in der Leber, Nebenniere, Pankreas, Milz, Peritoneum, sowie dem Verdauungstrakt von Ösophagus bis hin zum Dickdarm auf. Bei 92 (76,03%) der 121 Patienten mit viszeraler Metastasierung bestanden Lebermetastasen. Lebermetastasen werden besonders häufig als Metastasen beim Melanom in der Literatur beschrieben.<sup>2,70</sup> Allerdings umfassen die meisten Studien hierbei Patienten mit Aderhautmelanom. In diesem treten aufgrund des fehlenden Lymphabflusses besonders häufig Lebermetastasen auf.<sup>2,28,126</sup> Eine Besonderheit unserer Studie ist, dass nur Patienten mit Melanomen kutanen Ursprungs betrachtet werden.

### 5.3 Oligometastasierung

In dieser Studie wird zwischen einer Oligo- und diffusen Metastasierung unterschieden. Das Konzept der Oligometastasierung findet bereits Anwendung in der weiteren Therapieentscheidung bei anderen Tumorarten wie zum Beispiel bei dem kolorektalen Karzinom oder pulmonalen Metastasen des Sarkoms.<sup>97 127</sup> Beim malignen Melanom besteht dies bisher noch nicht. Es gibt vermehrt Studien, auch zu nicht-gastrointestinalen Tumoren, die ein verbessertes Überleben von oligometastasierten Patienten beschreiben, beispielsweise bei der Resektion von Lebermetastasen von oligometastasierten Patienten mit Mammakarzinom.<sup>101</sup>

Es gibt keine einheitliche Definition bezüglich Anzahl und Größe der Metastasen. Meistens werden als Grenzwert drei bis fünf Metastasen in wenigen Organen definiert.<sup>97-101</sup>

Es findet gerade bei anderen Tumorentitäten, wie beispielweise dem Mamma- oder Prostatakarzinom, eine Etablierung der Oligometastasierung statt. Hierbei hat sich bewährt, als Grenzwert fünf Metastasen zu nehmen und nach weiteren Wissensgewinn die Kriterien weiter zu definieren.<sup>98,128-130</sup>

Auch wir haben uns dazu entschieden, anlehnend an den allgemeinen Definitionen, Patienten, die  $\leq 5$  Metastasen hatten, in die Gruppe der Oligometastasierung zu zählen. Solange keine einheitliche Definition für eine Oligometastasierung besteht, ist auf diese Weise ist die beste Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien gegeben ist, solange keine einheitliche Definition für eine Oligometastasierung besteht.

Bei einigen Autoren beinhaltet die Definition der Oligometastasierung, dass sich die Metastasen auf maximal 3 verschiedene Organe verteilen dürfen.<sup>100,130</sup> Wir haben bei der Einteilung der Patienten in Oligo- und diffuser Metastasierung keine Einschränkung gemacht. Allerdings haben 17 unserer 18 Patienten, die wir in die Gruppe der Oligometastasierung zählten, Metastasen in maximal 3 Organsystemen, weshalb auch diese Erweiterung der Definition bei uns Anwendung finden kann.

Die Gruppe der Oligometastasierten macht nur einen geringen Anteil unserer Patienten aus (14,9%). Dennoch ist das Gesamt. Und das progressionsfreie Überleben dieser signifikant, gegenüber einer diffusen Metastasierung, verlängert.

Es ist bereits bekannt, dass die Prognose des malignen Melanoms von dem Krankheitsstadium abhängig ist und eine viszerale Metastasierung die Prognose weiter verschlechtert.<sup>22,47,125</sup> Jedoch zeigt diese Studie, dass nicht nur das Stadium, sondern auch die Anzahl der Metastasen prognosebestimmend ist und eine weitere Unterscheidung zwischen Oligo- und diffuser Metastasierung in Betracht gezogen werden sollte. So besteht bei den Patienten mit Oligometastasierung in dieser Studie ein beinahe doppelt so langes

medianes Gesamt- und progressionsfreies Überleben gegenüber der Patienten mit diffuser Metastasierung (Gesamtüberleben 40 vs. 21 Monate, PFS 8,17 vs. 3,8 Monate). Als Ursache des verbesserten Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens wird eine bessere Therapierbarkeit des oligometastasierten Stadiums angenommen.

Bei Feststellung des Stadium IV hatten bereits ein Großteil der Patienten (83,5%) diffuse Metastasen, die mit einem schlechteren Überleben einher gehen. Es wird davon ausgegangen, dass viele Patienten sich zunächst in einem oligometastasierten Zustand befinden, bevor eine diffuse Metastasierung besteht. Unter dieser Annahme wird die Bedeutung der frühen Detektion der Fernmetastasen noch einmal deutlich, da sich Patienten, die sich in einem Zustand der Oligometastasierung befinden, mit einer besseren Prognose einher gehen.

#### **5.4 Therapie**

Nur ein kleiner Teil (14,9%) des untersuchten Patientenkollektivs wurde an ihren viszerale Metastasen operiert. Der größte Teil (85,1%) erhielt eine andere Therapie.

Die Patienten mit einer Resektion der viszerale Metastasen zeigen ein signifikant verlängertes Überleben gegenüber der nicht operierten Patienten (34,2 Monate vs 3,6 Monate). Auch in der Propensity Score Analyse führt die Operation zu einem verbesserten Überleben. Die Operation fand durchschnittlich 4,5 Wochen nach Diagnosestellung des Stadium IV statt.

Nicht nur das reine Gesamtüberleben ist wichtig bei der Therapieentscheidung, sondern auch die gewonnene Lebensqualität. Daher haben wir ergänzend das progressionsfreie Überleben bestimmt. Dieses ist ein Indikator für die Lebensqualität der Patienten. Auch das progressionsfreie Überleben ist bei den operierten Patienten, in der gesamten Berechnung und in der ergänzenden Propensity Score Analyse, deutlich verlängert.

Das progressionsfreie Überleben ist jedoch lediglich ein Indikator für die Lebensqualität. Über die tatsächliche Lebensqualität der operierten Patienten kann anhand der vorliegenden Daten retrospektiv keine Aussage getätigt werden. Dies könnte durch weitere Studien mittels entsprechender Fragebögen ermittelt werden.

Die Auswahl der Patienten, die operiert wurden, ist immer durch Selektionsbias beeinträchtigt. So spielen Komorbiditäten und der generelle Allgemeinzustand bei der Entscheidung, ob eine Operation für diesen Patienten in Frage kommt, eine große Rolle. Patienten, die so krank waren, dass das Operationsrisiko zu hoch war, haben im Allgemeinen eine schlechtere Prognose und können so das Ergebnis des Gesamtüberlebens negativ beeinflussen.

Ein höheres Alter geht unter anderem mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren einher, die zu einem erhöhten Operationsrisiko führen.<sup>131</sup> Wir haben bei der Matched-Pair-Analyse Partner anhand des Alters gematched. Dadurch haben wir versucht den Confounder des Alters und im weitesten Sinne damit auch der Vorerkrankungen zu minimieren. Uns ist bewusst, dass dies nicht ausreicht, um den Bias der Vorerkrankungen zu entfernen, jedoch gibt es einen Hinweis, dass auch bei Patienten in ähnlichem Alter die Operation zu einem besseren Überleben führt. Den Selektionsbias anhand des Operationsrisikos bei schlechtem Allgemeinzustand, gibt es in jeder operativen Therapie.

Auch andere Studien weisen die positive Auswirkung einer Metasektomie im Stadium IV nach, mit einem medianen Überleben von 11- 28 Monate. Die Patienten mit viszeralen Metastasen profitieren dabei besonders.<sup>132-134</sup>

Unsere Ergebnisse sind mit einem medianen Überleben von 34 Monaten damit besser als die der Literatur. Eine retrospektive Studie von Elias et al, die einen ähnlichen Zeitraum (2004-2015) wie unsere Studie betrachtet, beobachtet ein medianes Überleben von 11,56 Monaten.

<sup>134</sup>

Die Besonderheit des Patientenkollektives in der Studie ist der große Anteil an R0-Situationen (72%), die durch die Operation erreicht wurden. Deutsch et al konnten 2017 nachweisen, dass das Überleben bei Patienten, deren viszerale Metastasen kurativ operiert wurden, ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben hatten (64 Monate), als die gesamte Gruppe der Patienten, die an ihren viszeralen Metastasen operiert wurde (28 Monate).<sup>132</sup> Der hoher Anteil an R0-Resektionen in der Arbeit kann daher zu dem besseren Überleben geführt haben.

In unserer Studie wurden maximal drei Metastasen entfernt. Bei 78% der operierten Patienten sogar nur eine Metastase. Dies ist bei der Metasektomie der viszeralen Metastasen beim malignen Melanom gängige Praxis. Auch in den anderen, hierzu durchgeführten retrospektiven Studien, wurde überwiegend eine Metastase entfernt.<sup>70</sup>

Viele Studien postulieren, dass vor allem bei einer geringen Anzahl von Metastasen eine Operation besonders effektiv ist.<sup>133</sup>

Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass 13 der insgesamt 18 Patienten mit Oligometastasierung operiert wurden. Allerdings ist das Überleben der operierten oligometastasierten Patienten nicht signifikant gegenüber der diffus metastasierten verändert. Das ist verwunderlich, da die Daten zeigen, dass sowohl eine Oligometastasierung als auch eine Resektion der viszeralen Metastasen das Überleben positiv beeinflusst. Zudem führt bei anderen Tumorentitäten, wie bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, eine Operation bei oligometastasierten Patienten zu einem verbesserten Überleben.<sup>97,127</sup>

Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis ist eine Verfälschung durch das kleine Patientenkollektiv. Eine andere Möglichkeit ist, dass beispielsweise nur die Resektion von Lebermetastasen bei Oligometastasierten einen signifikanten Unterschied bei der viszeralen Resektion macht. Natürlich besteht auch weiterhin die Möglichkeit, dass eine Oligometastasierung bei der operativen Therapie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Hier können weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv mehr Informationen liefern.

## **5.5 Verschiedene Therapieoptionen**

In der Studie wird die operative Behandlung der viszeralen Metastasen mit nicht operativen Therapieoptionen verglichen. Dabei wird kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapien wie beispielsweise Chemotherapie oder Immuntherapie gemacht. Grund dafür ist, dass viele Patienten mehrere verschiedene Optionen erhalten haben. Zusätzlich erhielten auch viele der operierten Patienten neben der Operation eine neo- oder adjuvante Therapie, sodass eine reine Unterscheidung nicht möglich war.

Zu Beginn der Studie war die medikamentöse Therapie im Vergleich zu heute deutlich limitierter. So wurden viele neue effektive Therapieoptionen erst im Verlauf unserer Studie zugelassen. Beispielsweise wurde Ipilimumab, mit dessen Zulassung, die medikamentöse Therapie des metastasierten malignen Melanoms revolutioniert wurde, erst 2011 zugelassen. Die Kombination mit Nivolumab wurde sogar erst 2016 zugelassen. Patienten, die eine Therapie mit Signaltransduktions- oder Immuncheckpointinhibitoren erhalten, aber ein signifikant verlängertes Überleben.<sup>76,77,135-137</sup> Uns ist bewusst, dass dies auch unsere Ergebnisse beeinflusst. Da allerdings sowohl die Gruppe der Operierten als auch der Nicht-operierten Patienten, die „ältere“ Chemotherapeutika und „neuere“ Immuntherapien erhalten haben, beinhaltet, halten wir die beide Gruppen trotzdem für vergleichbar. Die Metastasektomie beeinflusst auch mit Fortschreiten der systemischen Therapie weiterhin signifikant das Überleben der Patienten positiv und ist somit weiterhin als Therapieoption relevant.

Diese These wird durch eine Studie von Deutsch et al aus 2017 unterstützt. In dieser werden die Einflüsse der operativen Therapie von viszeralen Metastasen des malignen Melanoms vor und nach dem Fortschreiten der systemischen Therapie miteinander verglichen. Die Resektion der Metastasen führt in beiden Gruppen weiterhin zu einem verbesserten Überleben.<sup>132</sup>

In unserer Studie weisen wir keinen signifikanten Einfluss einer prä- oder postoperativen Systemtherapie auf das Gesamtüberleben nach. Dies ist verwunderlich, da die die Therapie mit Signaltransduktions- oder Immuncheckpointinhibitoren bewiesenermaßen einen positiven Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom hat.<sup>77,137</sup> So

wäre eine logische Überlegung, dass zwei sehr effektive Therapien, eine lokale – die Operation - und eine systemische, zu einem noch besseren Überleben führen.

Die Patienten in unserer Studie erhielten Signaltransduktionsinhibitoren, Immuncheckpointinhibitoren, Chemotherapeutika oder Interferon. Bei der Berechnung, auf den Einfluss auf das Überleben, wird kein Unterschied zwischen den einzelnen Optionen gemacht, da die Gruppen sonst sehr klein wären (beispielsweise erhielten zwei Patienten eine neoadjuvante Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren). Aufgrund der Heterogenität der neo- und adjuvanten Therapiemöglichkeiten, ist unser Ergebnis eingeschränkt zu betrachten. Da die fortgeschrittenen systemischen Therapien einen positiven Einfluss auf das Überleben haben, wären weitere Beobachtungen, mit einem größeren Patientenkollektiv, von deren Einfluss in Kombination mit einer operativen Therapie interessant. Insbesondere, da verschiedene Metastasen eine unterschiedliche Sensitivität auf eine systemische Therapie entwickeln können.<sup>138</sup> Eine Kombination aus einer operativen Therapie, die eine oder wenige Metastasen, entfernt, die auf die systemische Therapie nicht angesprochen haben, könnte eine Möglichkeit in der Zukunft sein.

### **5.5.1. Resektion Lebermetastasen**

Lebermetastasen sind mit 40% die häufigsten viszerale Metastasen beim malignen Melanom.<sup>2</sup> In unserer Studie machen die Patienten, die eine Resektion ihrer Lebermetastasen erhielten, mit sieben Patienten die größte Gruppe aus.

Der überwiegende Teil der Studien, die sich mit Lebermetastasen beim malignen Melanom beschäftigen, beziehen das Aderhautmelanome mit ein. Das Aderhautmelanom metastasiert, aufgrund des fehlenden Lymphabflusses, frühzeitig in die Leber. Es handelt sich jedoch um zwei unterschiedliche Tumorentitäten mit unterschiedlichen Metastasierungsmuster und Prognose. Daher betrachten wir in unserer Studie ausschließlich Patienten mit einem kutanen Melanom.

Die retrospektiven Studien zur Prognose nach Resektion der Lebermetastasen betrachten meistens kleinere Gruppen von <50 Patienten, die operiert wurden. Adam et al untersuchten die Daten von 44 Patienten mit malignem Melanom kutanen Ursprungs, die zwischen 1983 und 2004 operiert wurden. Das mediane Überleben betrug 27 Monate.<sup>126</sup>

Eine weitere Studie aus 2001 betrachtet 24 operierte Patienten. Diese weisen mit 28 Monaten ein ähnliches medianes Überleben auf. Den meisten Patienten (n=18) wurde nur eine Metastase entfernt. Lediglich zwei Patienten wurden mehr als zwei Metastasen entfernt.<sup>70</sup>

Auch in dieser Arbeit ist auffällig, dass mit maximal drei Metastasen insgesamt nur wenige Metastasen entfernt wurden. Mit einem medianen Überleben von  $31,04 \pm 8,97$  Monaten haben unsere Patienten ein ähnlich langes Überleben wie die in der Literatur.

Die Metasektomie von Lebermetastasen ist die häufigste chirurgische Therapie bei viszeraler Metastasierung des malignen Melanoms. In mehreren unabhängigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sie zu einem verbesserten Überleben führt (28 Monate vs. 4 Monate), jedoch nur selten praktisch durchgeführt wird.<sup>2,28,70</sup> In der Gruppe dieser Arbeit hatten 92 Patienten Lebermetastasen und nur sieben (7,6%) wurden an diesen operiert. Auch in der Literatur machen die operierten Patienten nur einen kleinen Prozentsatz aus, z.B. 2% bei Rose et al.<sup>70</sup>

Auffällig ist zudem, dass sowohl in dieser Studie, als auch in anderen Studien die Anzahl der entfernten Metastasen gering war. In dieser Studie wurden maximal drei Metastasen entfernt. Bei Rose et al. wurde sogar bei 75% der Patienten nur eine Metastase entfernt. Aufgrund des gering fortgeschrittenen Tumorprogresses wurde sich vermutlich für die Operation entschieden. Da die Operation mit einem deutlich verbesserten Überleben einher geht, ist es wichtig, die Metastasen frühzeitig zu detektieren und die Möglichkeit einer Operation zu evaluieren.

### **5.5.2. Resektion Nebennierenmetastasen**

Metastasen in der Nebenniere sind relativ selten und eine operative Therapie dieser ist noch seltener.

In unserer Studie wurde bei einem männlichen Patienten an der rechten Nebenniere eine Metastase entfernt. Im Anschluss der Operation erhielt er eine adjuvante Therapie mit Ipilimumab.

Bei dem Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation eine Oligometastasierung vor. Am Ende der Datenerhebungsphase lebte der Patient noch. Er hatte damit ein medianes Gesamtüberleben von 56,17 Monaten nach Diagnosestellung des Stadium IV. Ein Rezidiv wurde bis dahin nicht beschrieben.

In retrospektiven Studien wird ein positiver Einfluss der Operation auf das Überleben der Patienten beschrieben. Die größte von Flaherty et al untersucht 91 operierte Patienten in der Zeit zwischen 2000 und 2014. Sie beschreibt ein verbessertes Überleben der operierten Patienten von 29,2 Monaten vs. 9,4 Monaten. Alle Patienten erhielten entweder vor oder nach der Operation eine weitere Therapieoption. Die Gruppe enthielt dreimal mehr männliche Patienten.<sup>139</sup>

Bei dem Patienten aus dieser Studie liegt mit 56,17 Monaten ein deutlich längeres Überleben vor. Allerdings kann man anhand der Daten eines Patienten im Vergleich zu einer Gruppe von



100 Patienten keine belastbare Aussage treffen. Ob es sich hier um einen Einzelfall handelt oder sich das Überleben nach einer Operation mit den heutigen fortgeschrittenen Therapieoptionen weiter verbessert hat, ist daher nicht zu sagen.

### **5.5.3. Resektion Metastasen im Magen- Darm- Trakt**

Metastasen im Magen-Darm-Trakt treten bei 2-4% der Patienten auf. In den meisten Fällen treten diese im Dünndarm (25-90%) auf, gefolgt vom Dickdarm (20 -25%) und in nur 3-16% im Magen. <sup>140</sup> Ihre Prognose dieser Patienten ist limitiert und beträgt 5-11 Monate. <sup>133</sup>

In der Literatur wird ein verlängertes Gesamtüberleben nach einer Operation beschrieben (15-49 Monate vs. 5-8 Monate). <sup>140 141,142</sup>

In dieser Arbeit wurden insgesamt acht Patienten an Metastasen des Gastrointestinal-Traktes operiert. Es wird zwischen Operationen am Magen und am Darm (Dünn- und Dickdarm) unterschieden.

Der 72-jährige Patient, der an seiner Magenmetastase operiert wurde, lebte bei Abschluss der Datenerhebung noch und hatte damit ein Überleben von 50,56 Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV.

Bei den sieben Patienten, die am Darm operiert wurden, bestand ein medianes Überleben  $23,39 \pm 2,71$  Monate nach Diagnosestellung Stadium IV. Damit entsprechen unsere Überlebensdaten denen der Literatur. <sup>140,141</sup>

### **5.5.4. Resektion Milzmetastase**

Von den 18 operierten Patienten, erhielt eine Patientin eine Resektion einer Milzmetastase. Es lag eine Oligometastasierung vor und nach der Resektion ein R0-Status. Die Patientin erhielt eine adjuvante Therapie mit Nivolumab. Komplikationen oder Rezidive wurden bis Abschluss der Datenerhebung nicht beschrieben. Zum Abschluss der Datenerhebung lebte die Patientin noch. Bis dahin waren bei der Patientin 40,31 Monate nach Diagnosestellung des Stadium IV.

Bei nur einer Patientin kann selbstverständlich keine Aussage getroffen werden, ob eine Operation an einer Milzmetastase zu einem verbesserten Überleben führt.

Metastasen der Milz sind beim malignen Melanom selten. Die genaue Prognose ist nicht bekannt. Es gibt wenige Studien, die sich um das Überleben von Patienten mit Milzmetastasen befassen.

Die Größte ist eine Studie von de Wilt et al, die 113 Patienten mit Milzmetastasen beim malignen Melanom zwischen 1990 und 2001 betrachtet. In ihr erhielten 15 Patienten eine Resektion ihrer Metastase. Die operativ behandelten Patienten hatten ein verlängertes

Überleben gegenüber der nicht-operierten Patienten (11 Monate vs. 4 Monate). Sieben Patienten hatten nur eine Metastase, deren Überleben war mit 23 Monaten noch weiter verbessert.<sup>143</sup>

Auch eine weitere Studie aus 2001 mit insgesamt 64 Patienten zeigt das verlängerte Überleben nach einer Operation an Milzmetastasen (27,6 Monate vs. 14,3 Monate). Die Gruppe der operierten Patienten war hierbei mit 11 Patienten deutlich kleiner als die der nicht-operierten Patienten.<sup>144</sup>

Ob das längere Überleben unserer Patientin mit 40,31 Monaten gegenüber der Patienten aus der Studie Zufall ist oder durch die Therapie mit Nivolumab herbeigeführt wurde, kann aufgrund der kleinen Stichprobe nicht gesagt werden.

### **5.5.5. Resektion Pankreasmetastase**

In dieser Studie wurde bei einer Patientin eine Pankreasmetastase entfernt. Bei der Patientin lag eine Oligometastasierung vor und durch die Operation konnte eine R0-Situation erreicht werden. Die Operation erfolgte noch im selben Monat in dem die Metastase diagnostiziert wurde. Sie erhielt eine neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab. Zum Abschluss der Datenerhebung lebte die Patientin noch und es war kein weiterer Progress beschrieben. Dies war 8,18 Monate nach der Diagnosestellung des Stadium IV. Eine Aussage, ob eine Resektion von Pankreasmetastasen zu einem besseren Überleben führt, kann aufgrund der kleinen Patientenanzahl nicht getroffen werden.

Pankreasmetastasen werden beim malignen Melanom als selten beschrieben. In der Literatur gibt es einige Studien, die nur wenige Patienten umfassen. Die größte ist von Wood et al. und betrachtet 28 Patienten mit Pankreasmetastasen beim malignen Melanom. Von diesen erhielten acht Patienten eine operative Therapie. Das Überleben der operierten Patienten war mit 23,8 Monaten gegenüber der nicht-operierten (15,2 Monate) verlängert.<sup>144</sup>

Es gibt also Hinweise darauf, dass auch eine Resektion der Pankreasmetastasen zu einem verlängerten Überleben führt.

## **5.6 Fazit**

Die Prognose von Patienten im malignen Melanom Stadium IV hat sich in den letzten Jahren durch neue medikamentöse Therapien zwar deutlich verbessert, allerdings ist sie, insbesondere bei Patienten mit viszerale Metastasen weiter sehr limitiert.

Aber nicht nur die viszerale Metastasierung allein hat einen Einfluss auf das Überleben der Patienten, sondern auch das Metastasierungsmuster. So haben Patienten mit einer Oligometastasierung ein signifikant längeres Überleben als Patienten mit einer diffusen Metastasierung.

Auch die Resektion viszeraler Metastasen führt zu einem besseren Gesamt- und Progressionsfreien Überleben. Sie ist aktuell eine seltene Behandlungsform beim malignen Melanom. Aufgrund ihres positiven Einflusses auf die Prognose sollte diese Therapieoption trotz neuere medikamentöser Therapien nicht außer Acht gelassen werden. Im Gegenteil es sollte genauer geprüft werden, ob eine Resektion der Metastasen nicht doch möglich ist, um den Patienten dadurch eine Chance auf ein verlängertes Überleben zu geben.

## 6. Literaturverzeichnis

### References

- 1 Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- 2 Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie. Grundlagen. Klinik. Atlas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- 3 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Krebs gesamt.
- 4 Krebs - Malignes Melanom der Haut - Malignes Melanom der Haut.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html)  
(accessed Jun 07, 2021).
- 5 Onkologie L. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs.
- 6 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer* 2005; **41**: 45–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.016>.
- 7 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer* 2005; **41**: 2040–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.034>.
- 8  
[https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.component.Text\\_0&toctf=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist\\_0&bk=bgbl&start=%2F%2F%5B%40node\\_id%3D%27824056%27%5D&skin=pdf&tlevel=-2&nohist=1](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.component.Text_0&toctf=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist_0&bk=bgbl&start=%2F%2F%5B%40node_id%3D%27824056%27%5D&skin=pdf&tlevel=-2&nohist=1) (accessed Jun 18, 2021).
- 9 Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2013; **68**: 441–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.05.043>.
- 10 Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 143–50.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08849.x>.

- 11 Chang Y, Newton-Bishop JA, Bishop DT, et al. A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int J Cancer* 2009; **124**: 420–28. <https://doi.org/10.1002/ijc.23869>.
- 12 Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer* 2009; **124**: 937–44. <https://doi.org/10.1002/ijc.24011>.
- 13 Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, et al. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol* 2002; **55**: 1075–81. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00484-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00484-5).
- 14 Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* 2003; **97**: 628–38. <https://doi.org/10.1002/cncr.11114>.
- 15 Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu S-H. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 459–68. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(87\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70230-8).
- 16 Garbe C, Büttner P, Weiss J, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: 700–05. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12374298>.
- 17 Tucker MA, Boice JD, Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; **68**: 161–89.
- 18 Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010; **49**: 362–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04381.x>.
- 19 Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 364–80. <https://doi.org/10.4065/82.3.364>.
- 20 Chin L. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer* 2003; **3**: 559–70. <https://doi.org/10.1038/nrc1145>.
- 21 Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg* 2010; **29**: 190–95. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.06.002>.

- 22 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 6199–206.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>.
- 23 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**: 472–92. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>.
- 24 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3782–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.22.3782>.
- 25 Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life* 2014; **7**: 572–76.
- 26 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3622–34.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.16.3622>.
- 27 Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- 28 Onkologie L. S3-Leitlinie Melanom.
- 29 Bafounta M-L, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2004; **5**: 673–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01609-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01609-2).
- 30 Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**: 129–42. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq455>.
- 31 Fogarty GB, Tartaglia C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; **18**: 360–62. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.01.002>.
- 32 Schlamann M, Loquai C, Goericke S, Forsting M, Wanke I. Zerebrales MRT bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit malignem Melanom. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2008; **180**: 143–47.  
<https://doi.org/10.1055/s-2007-963711>.
- 33 Dietlein M, Krug B, Groth W, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999; **20**: 255–61. <https://doi.org/10.1097/00006231-199903000-00008>.
- 34 Onkologie L. S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom.

- 35 Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; **123**: 2370–76. <https://doi.org/10.1002/ijc.23794>.
- 36 Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009; **45**: 1807–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.04.016>.
- 37 Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004835. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004835.pub2>.
- 38 Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcaterra T, Juillard G. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck* 2003; **25**: 423–28. <https://doi.org/10.1002/hed.10263>.
- 39 Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 1042–46. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04750.x>.
- 40 Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Bayley G, Smithers BM. Desmoplastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg* 2008; **78**: 273–76. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04436.x>.
- 41 Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 477–82. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.106241>.
- 42 Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma. *Cancer* 2000; **88**: 88–94. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000101\)88:1<88::AID-CNCR13>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000101)88:1<88::AID-CNCR13>3.0.CO;2-K).
- 43 Valsecchi ME, Silbermins D, Rosa N de, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 1479–87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.1884>.
- 44 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1307–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060992>.
- 45 McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001; **130**: 151–56. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.115830>.
- 46 Kunte C, Geimer T, Baumert J, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with

- cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2010; **20**: 330–37.  
<https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32833ba9ff>.
- 47 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2452–59.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1627>.
- 48 van der Ploeg IMC, Kroon BBR, Antonini N, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node. *Ann Surg* 2009; **250**: 301–04.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b1735b>.
- 49 New Zealand Guidelines Group. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.
- 50 Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016; **26**: 595–603.  
<https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000292>.
- 51 Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2015; **16**: 1049–60.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4).
- 52 Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; **115**: 5836–44.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.24627>.
- 53 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425–29.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1425>.
- 54 Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 493–501. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq009>.
- 55 Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1818–25.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.070>.

- 56 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1789–801.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>.
- 57 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1824–35.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>.
- 58 Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1813–23.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>.
- 59 Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2009; **35**: 313–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.04.011>.
- 60 Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; **83**: 569–72.  
<https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1335>.
- 61 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**: 104–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.065>.
- 62 Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992; **103**: 743-8; discussion 748-50.
- 63 Andrews S, Robinson L, Cantor A, DeConti RC. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. *Cancer Control* 2006; **13**: 218–23. <https://doi.org/10.1177/107327480601300309>.
- 64 Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 2847–53. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9448-y>.
- 65 Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann Acad Med Singap* 2010; **39**: 634–39.
- 66 Berger AC, Buell JF, Venzon D, Baker AR, Libutti SK. Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 155–60.  
<https://doi.org/10.1007/s10434-999-0155-8>.
- 67 Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; **131**: 975-9; 979-80.  
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430210073013>.



- 68 Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Surgery* 1991; **109**: 127–31.
- 69 Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 2006; **13**: 712–20. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.01.016>.
- 70 Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 2001; **136**: 950–55. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.8.950>.
- 71 Herman P, Machado MAC, Montagnini AL, D'Albuquerque LAC, Saad WA, Machado MCC. Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection. *World J Surg* 2007; **31**: 171–74. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0375-z>.
- 72 Woon WWL, Haghighi KS, Zuckerman RS, Morris DL. Liver resection and cryotherapy for metastatic melanoma. *Int Surg* 2008; **93**: 274–77.
- 73 Proietti I, Skroza N, Michelini S, et al. BRAF Inhibitors: Molecular Targeting and Immunomodulatory Actions. *Cancers (Basel)* 2020; **12**. <https://doi.org/10.3390/cancers12071823>.
- 74 Dr. Isabelle Viktoria Maucher. BRAF-Inhibitoren. *Vidal MMI Germany GmbH* 25.07.2022.
- 75 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1877–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037>.
- 76 Lodde G, Leven A-S, Schadendorf D, Gutzmer R. Medikamentöse Therapie des inoperablen Melanoms. *Onkologie* 2023; **1**. <https://doi.org/10.1007/s00761-023-01347-4>.
- 77 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.
- 78 Ascierto PA, Marincola FM, Atkins MB. What's new in melanoma? Combination! *Journal of translational medicine* 2015; **13**: 213. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0582-1>.
- 79 Lamos C, Hunger RE. Checkpoint-Inhibitoren – Indikation und Verwendung bei Melanompatienten. *Zeitschrift Fur Rheumatologie* 2020; **79**: 818–25. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00870-8>.
- 80 Zander H, Müller-Egert S, Zwiewka M, Groß S, van Zandbergen G, Engelbergs J. Checkpointinhibitoren in der Tumorthherapie. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2020; **63**: 1322–30. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03221-9>.
- 81 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2443–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.

- 82 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; **372**: 320–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- 83 Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol* 2014; **25**: 700–06. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt580>.
- 84 Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The Lancet Oncology* 2003; **4**: 748–59. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01280-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01280-4).
- 85 Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; **11**: 189–96. <https://doi.org/10.1097/00008390-200104000-00015>.
- 86 Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1984; **2**: 164–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.3.164>.
- 87 Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2823–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7636>.
- 88 Verma S, Petrella T, Hamm C, Bak K, Charette M. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2008; **15**: 85–89.
- 89 Seegenschmiedt M, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 1999; **44**: 607–18. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00066-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00066-8).
- 90 Katz HR. The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 1981; **7**: 907–11. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90007-9).
- 91 Richtig E, Ludwig R, Kerl H, Smolle J. Organ- and treatment-specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 925–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06796.x>.

- 92 Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 1991; **20**: 429–32. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90053-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90053-7).
- 93 Konefal JB, Emami B, Pilepich MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1988; **61**: 243–46. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880115\)61:2<243::AID-CNCR2820610207>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880115)61:2<243::AID-CNCR2820610207>3.0.CO;2-K).
- 94 Herbert SH, Solin LJ, Rate WR, Hanks GE, Schultz DJ. The effect of palliative radiation therapy on epidural compression due to metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1991; **67**: 2472–76. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910515\)67:10<2472::AID-CNCR2820671014>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910515)67:10<2472::AID-CNCR2820671014>3.0.CO;2-V).
- 95 Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1293–300. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.140>.
- 96 Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003; **13**: 97–103. <https://doi.org/10.1097/00008390-200302000-00016>.
- 97 Bruns CJ. Rolle der Viszeralchirurgie bei Oligometastasierung. *Chirurg* 2018; **89**: 495–96. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0664-8>.
- 98 Ricke J, Guckenberger M, Grützmann R. Grundlagen der Oligometastasierung und Stellenwert der Lokalthherapie. *Onkologe* 2020; **26**: 776–81. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00824-4>.
- 99 Vu E, Guckenberger M. Paradigmenwechsel für stereotaktische Strahlentherapie bei Oligometastasierung. *Onkologe* 2019; **25**: 38–46. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0617-y>.
- 100 Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 8–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>.
- 101 Wahba R. Rolle der Viszeralchirurgie bei Oligometastasierung nicht-gastrointestinaler Tumoren - prefinal2.
- 102 van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; **27**: 1386–422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
- 103 Binnebösel M, Lambertz A, Dejong K, Neumann UP. Oligometastasierung beim kolorektalen Karzinom – moderne Therapiekonzepte. *Chirurg* 2018; **89**: 497–504. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0661-y>.

- 104 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1420–25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh275>.
- 105 Binnebösel M, Bruners P, Klink CD, Kuhl C, Neumann UP. Oligometastasierung beim kolorektalen Karzinom im Stadium IV : Chirurgie und lokal ablative Verfahren. *Chirurg* 2016; **87**: 371–79. <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0187-0>.
- 106 Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; **384**: 313–27. <https://doi.org/10.1007/s004230050209>.
- 107 Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2014; **50**: 1747–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.277>.
- 108 Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4575–80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0833>.
- 109 Onkologie L. S3-Leitlinie Mammakarzinom.
- 110 Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; **23 Suppl 7**: vii11-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds232>.
- 111 Fitzgerald TL, Brinkley J, Banks S, Vohra N, Englert ZP, Zervos EE. The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *Langenbeck's Arch Surg* 2014; **399**: 989–1000. <https://doi.org/10.1007/s00423-014-1241-3>.
- 112 Yoo T-K, Chae BJ, Kim SJ, et al. Identifying long-term survivors among metastatic breast cancer patients undergoing primary tumor surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2017; **165**: 109–18. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4309-2>.
- 113 Kierney PC, van Heerden JA, Segura JW, Weaver AL. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann Surg Oncol* 1994; **1**: 345–52. <https://doi.org/10.1007/BF02303572>.
- 114 Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2261–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.6.2261>.
- 115 Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013; **36**: 589–95. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31825d52b2>.

- 116 Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *The Lancet Oncology* 2014; **15**: e549-e561. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70235-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70235-9).
- 117 Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg* 2007; **31**: 802–07. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-0685-9>.
- 118 Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World journal of urology* 2010; **28**: 543–47. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0560-4>.
- 119 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- 120 Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med* 2014; **33**: 1242–58. <https://doi.org/10.1002/sim.5984>.
- 121 Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Propensity Score – eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181706/Propensity-Score-eine-alternative-Methode-zur-Analyse-von-Therapieeffekten> (accessed Apr 19, 2021).
- 122 Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**: 597–603. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0597>.
- 123 Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *NEC* 2009; **113**: c214-7. <https://doi.org/10.1159/000235241>.
- 124 Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons* 1995; **181**: 193–201.
- 125 Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *Journal of Oncology* 2012; **2012**: 647684. <https://doi.org/10.1155/2012/647684>.
- 126 Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; **244**: 524–35. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000239036.46827.5f>.
- 127 Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom.
- 128 AlSendi M, O'Reilly D, Zeidan YH, Kelly CM. Oligometastatic breast cancer: Are we there yet? *Int J Cancer* 2021; **149**: 1520–28. <https://doi.org/10.1002/ijc.33693>.
- 129 Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017; **14**: 15–25. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.175>.

- 130 Blumenthaler AN, Antonoff MB. Classifying Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; **13**. <https://doi.org/10.3390/cancers13194822>.
- 131 Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol* 2016; **594**: 2061–73. <https://doi.org/10.1113/JP270538>.
- 132 Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, et al. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg* 2017; **152**: 672–78. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0459>.
- 133 Young SE, Martinez SR, Essner R. The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 2006; **94**: 344–51. <https://doi.org/10.1002/jso.20303>.
- 134 Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; **33**: 1719–25. <https://doi.org/10.1111/jdv.15667>.
- 135 CHMP. Yervoy, INN-ipilimumab.
- 136 Yervoy | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy> (accessed Jun 17, 2023).
- 137 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 711–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- 138 Angelova M, Mlecnik B, Vasaturo A, et al. Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection. *Cell* 2018; **175**: 751-765.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.018>.
- 139 Flaherty DC, Deutsch GB, Kirchoff DD, et al. Adrenalectomy for Metastatic Melanoma: Current Role in the Age of Nonsurgical Treatments. *Am Surg* 2015; **81**: 1005–09.
- 140 Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *The Lancet Oncology* 2006; **7**: 919–24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70938-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70938-X).
- 141 Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surgical Oncology* 1995; **4**: 105–10. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(10\)80014-3](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(10)80014-3).
- 142 Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 336–44. <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0336-5>.
- 143 Wilt JHW de, McCarthy WH, Thompson JF. Surgical Treatment of Splenic Metastases in Patients with Melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 2003; **197**: 38–43. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(03\)00381-8](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(03)00381-8).
- 144 Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 658–62. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0658-4>.



## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl der Patienten und Einteilung in die Subgruppen .....	34
Abbildung 2: Überlebenskurve Patienten mit und ohne viszerale Metastasen .....	36
Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben Patienten mit vs. ohne viszerale Metastasierung bei Diagnosestellung des Stadium IV .....	37
Abbildung 4: Überlebenskurve Patienten mit viszeralen Metastasen mit Oligometastasierung vs. diffuser Metastasierung bei Diagnosestellung Stadium IV .....	40
Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Oligometastasierung vs. diffuser Metastasierung bei Diagnosestellung des Stadium IV .....	42
Abbildung 6: Überlebenskurve Patienten mit chirurgischer Therapie ihrer viszeralen Metastasen vs. keine chirurgische Therapie .....	43
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben Patienten mit vs ohne chirurgische Therapie ihrer viszeralen Metastasen .....	44
Abbildung 8: Überleben anhand der Anzahl der resezierten Metastasen. Entfernung einer Metastase vs. zwei Metastasen vs. drei Metastasen .....	45
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben anhand der Anzahl der resezierten Metastasen. Eine Metastase vs. Zwei Metastasen vs. Drei Metastasen .....	46
Abbildung 10: Überleben Patienten mit viszeraler Resektion, die eine R0-Resektion erhalten haben vs keine R0-Resektion .....	47
Abbildung 11: Überleben Patienten die eine viszerale Resektion ihrer viszeralen Metastasen erhalten haben und bei Diagnosestellung Stadium IV eine Oligometastasierung vs. diffuse Metastasierung vorlag .....	48
Abbildung 12: Überleben Patientin mit chirurgischer Therapie ihrer viszeralen Metastasen, die eine neoadjuvante vs. keine neoadjuvante Therapie erhalten haben .....	49
Abbildung 13: Überleben der Patienten die eine chirurgische Therapie ihrer viszeralen Metastasen erhalten haben und eine adjuvante Therapie vs. keine adjuvante Therapie erhalten haben .....	50

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauttypen (nach der "Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung 2011" .....	13
Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom nach AJCC 2016 .....	16
Tabelle 3: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom nach AJCC 2016 .....	17
Tabelle 4: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom nach AJCC 2016 .....	17
Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC 2016 .....	19
Tabelle 6: Verteilung des Melanomursprungs im Patientenkollektiv .....	33



Tabelle 7: Anzahl der unterschiedlichen Metastasen aller Patienten mit kutanem Melanom im Stadium IV.....	35
Tabelle 8: Charakteristika der 121 Patienten mit viszerale Metastasen .....	37
Tabelle 9: Verteilung der Lokalisation der weiteren Metastasen aus dem Patientenkollektiv mit viszerale Metastasierung bei Diagnose Stadium IV.....	38
Tabelle 10: Anzahl der betroffenen Metastasenlokalisationen (viszeral, ZNS, Lunge, Knochen/tiefe Weichteile, Haut/oberflächliche Weichteile, Lymphknoten) .....	38
Tabelle 11: Anzahl der unterschiedlichen betroffenen Metastasenlokalisationen der viszerale Metastasen.....	39
Tabelle 12: Anzahl der betroffenen Metastasenregionen bei oligometastasierten Patienten.....	39
Tabelle 13: Anzahl der betroffenen Metastasenregionen bei oligometastasierten Patienten.....	39
Tabelle 14: signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten mit viszerale Metastasierung.....	41
Tabelle 15: Anzahl unterschiedlicher neoadjuvanter Therapien.....	48
Tabelle 16: Aufteilung auf die verschiedenen Arten der adjuvanter Therapie.....	49
Tabelle 17: Charakteristika der Patienten anhand der verschiedenen Operationen ihrer viszerale Metastasen.....	53
Tabelle 18: Charakteristika Matched Pair Analyse: Gesamte Gruppe vs. Patienten mit Oligometastasierung vs. Patienten mit Resektion ihrer viszerale Metastasen vs. Patienten ohne Resektion ihrer viszerale Metastasen .....	55

## 8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teile dieser Dissertation sind in der Publikation „Urbanski A, Minnemann J, Mauch C, et al. Oligometastatic disease and visceral resections in advanced malignant melanoma: a propensity-matched analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2023; **408**: 53.“ veröffentlicht.