

**Diplomarbeit**

**Intrathorakale Metastasen bei metastasiertem Melanom:  
Häufigkeit, zeitliches Auftreten im Krankheitsverlauf  
und Besonderheiten hinsichtlich des Primärtumors sowie  
der palliativen Therapie**

eingereicht von

**Lulzim Nagavci**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Chirurgie**

**Klinische Abteilung für Herzchirurgie**

unter der Anleitung von

**Sen. Sci. OA Dr. med. univ. Ingeborg Keeling**

Zweitbetreuung

**Univ.-Prof. Dr. med.univ. Freyja-Maria Smolle-Juettner**

**Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ. Erika Richtig**

**Univ.FÄ Priv.-Doz.Dr.med.univ. Ariane Aigelsreiter**

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 26 Februar 2021*

*Lulzim Nagavci eh*

## **Danksagungen**

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Sen. Sci. OA Dr. med. univ. Ingeborg Keeling bedanken. Sie hat mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht und mich mit ihrer Kompetenz und hilfsbereiten Art stets unterstützt. Sie war während des gesamten Zeitraumes jederzeit erreichbar und hatte für alle Fragen und Problemen ein offenes Ohr.

Weiter möchte ich mich bei meinen Zweitbetreuerinnen Frau Univ.-Prof. Dr. med.univ. Freyja-Maria Smolle-Juettner und Frau Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.univ. Erika Richtig, sowie Frau Priv.-Doz. Dr. med. univ. Ariane Aigelsreiter für konstruktive fachspezifische Vorschläge zu meiner verfassten Diplomarbeit bedanken.

Bei Herrn Dipl.-Ing. Dr.techn. Markus Puchinger bedanke ich mich für die Hilfestellung in Bezug auf statistische Fragen.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagung.....	i
Inhaltsverzeichnis.....	ii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis.....	x
Zusammenfassung.....	xii
Abstract.....	xiv
1 Einleitung.....	1
1.1 Malignes Melanom.....	1
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.1.2 Risikofaktoren.....	3
1.1.3 Epidemiologie.....	3
1.1.4 Klinik.....	4
1.1.5 Diagnostik.....	4
1.1.6 Therapie.....	6
1.1.6.1. Therapie des primären malignen Melanoms der Haut.....	6
1.1.6.1.1 Operative Therapie.....	6
1.1.6.1.2 Radiotherapie.....	6
1.1.6.1.3 Regionäre Lymphknotendissektion.....	7
1.1.6.1.4 Adjuvante Therapie.....	7
1.2 Melanommetastasen.....	7
1.3 Symptomatologie.....	10
1.3.1 Kardiale Symptome inklusive Arrhythmien.....	10

1.3.2 Allgemeine Symptome.....	10
1.4 Diagnostik.....	11
1.4.1 Basisdiagnostik.....	11
1.4.1.1 Labor.....	11
1.4.1.2 EKG.....	11
1.4.1.3 Bildgebende Verfahren.....	11
1.4.1.3.1 Röntgenthorax.....	11
1.4.1.3.2 Echokardiographie.....	11
1.4.1.3.3 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT).....	12
1.4.1.3.4 PET/CT.....	13
1.4.1.3.5 Herzkatheterdiagnostik (HKD).....	14
1.4.1.4 Nichtbildgebende weitere diagnostische Verfahren.....	14
1.4.1.4.1 Thorakoskopie.....	14
1.4.1.4.2 Zytologie.....	15
1.4.1.4.3 Perikardiozentese.....	15
1.4.2 Spezielle Diagnostik.....	15
1.4.2.1 Immunologie – Durchflusszytometrie.....	15
1.5 Tumorgenetik beim malignen Melanom – Übersicht.....	16
1.5.1 Genomische Sequenzierung zur Verbesserung des Managements beim malignen Melanom.....	16
1.5.1.1 Einführung.....	16
1.5.1.2 Im metastatischen Setting: Somatische Sequenzierung.....	18
1.5.1.3 Genetische Prognoseerstellung beim malignen Melanom.....	20
1.5.1.4 Erbliches Melanom: Keimbahn-Sequenzierung.....	22
1.5.1.5 Zusammenfassung.....	23

1.6 Differentialdiagnostische Betrachtungen.....	24
1.6.1 Differentialdiagnostische Betrachtung kardialer Metastasen.....	24
1.6.2 Differentialdiagnostische Betrachtung kardialer Tumore - Überblick.....	25
1.6.2.1 Zusammenfassende Systematik mit Klassifikation, Epidemiologie und histologischen Markern.....	25
1.6.2.1.1 Vorbetrachtungen.....	25
1.7 Maligne Tumore.....	25
1.7.1 Sonstige maligne Tumore.....	27
1.8 Benigne Tumore.....	27
1.8.1 Sonstige benigne Tumore.....	28
1.9 Differentialdiagnose der Nichttumore.....	28
1.10 Therapie maligner kardialer Melanome inklusive differentialdiagnostische Betrachtungen.....	30
1.10.1 Allgemein.....	30
1.10.2 Operative Therapie.....	31
1.10.2.1 Standardoperationstechnik kardialer Tumoren.....	31
1.10.2.2 Besonderheiten herzchirurgischen Vorgehens, operative Alternativen und minimal-invasive Techniken.....	33
1.10.2.3 Operationstechnik.....	34
1.10.3 Medikamentöse Zusatztherapie nach herzchirurgischer Tumor- bzw. Metastasen Chirurgie.....	35
1.10.4 Operationstechnik bei Lungenmetastasen.....	36
1.10.4.1 Postoperative Prognose bei PatientInnen mit pulmonalen Melanommetastasen.....	36
1.10.5 Aktueller Standard für die systemische Behandlung fortgeschrittener Melanome.....	37

1.10.5.1 Überblick.....	37
1.10.6 Neuere additive Therapieformen – Detaildarstellung .....	39
1.10.6.1 Immuntherapie.....	39
1.10.6.1.1 Immuntherapie des malignen Melanoms.....	39
1.10.6.1.1.1 Checkpoint-Inhibitoren.....	41
1.10.6.1.1.1.1 Antikörper gegen CTLA-4.....	41
1.10.6.1.1.1.2 Antikörper gegen den programmierten Tod-1 (PD-1).....	41
1.10.6.1.1.1.3 Kombination von Anti-PD-1 und Anti CTLA-4.....	42
1.10.6.1.1.1.4 Talimogene Laherparepvec (T-VEC).....	43
1.10.6.1.2 Behandlung des metastasierten Melanoms.....	44
1.10.6.1.2.1 Adjuvante Therapie.....	44
1.11 Postoperativen Komplikationen und Verlauf.....	46
1.12 Differentialdiagnostische Betrachtung von Prognose und Rezidivhäufigkeiten kardialer Tumore und Metastasen.....	47
2 Material und Methoden.....	48
2.1 Studiendesign und Durchführung.....	48
2.2 PatientInnenkollektiv.....	48
2.3 Therapie bei PatientInnen mit malignem Melanom.....	51
2.3.1 Operative Therapie des primären MM sowie des MM im metastasierten Stadium.....	51
2.3.2 Nichtoperative Therapie des MM im metastasierten Stadium.....	51
2.4 Datenauswertung.....	51
2.5 Statistische Auswertung.....	52
3 Ergebnisse – Resultate.....	53
3.1 Deskriptive Statistik.....	53

3.2 Herz- und Perikardmetastasen.....	70
3.3 Lungen-, Pleura-, Lymphknoten- und Thoraxwandmetastasen.....	71
3.4 Therapie .....	73
3.4.1 Operationen beim primären MM.....	73
3.4.2 Operationen und palliative Maßnahmen beim metastasiertem MM.....	74
3.5 Follow-up Zeitraum bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen.....	87
4 Diskussion.....	88
4.4 Limitationen.....	96
4.5 Conclusio.....	97
5 Literaturverzeichnis.....	101

## Abkürzungen und deren Erklärung

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AMM	Amelanotisches Melanom
AZ	Allgemeinzustand
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
c-KIT	cellular homolog of the feline sarcoma viral oncogene v-kit
CT	Computertomographie
DTIC	Dacarbazin
GEP	Genexpressionsprofile
HKD	Herzkatheterdiagnostik
HLM	Herz-Lungen-Maschine
KHK	Koronare Herzkrankheit
IHC	Immunohistochemie
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LQ	Lebensqualität
MM	Malignes Melanom
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NINS	Niereninsuffizienz
NMM	Noduläres malignes Melanom
NN	Nebennieren
NRAS	Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog
PAE	Pulmonale arterielle Embolie
PCR	Polymerase-Kettenreaktionstest
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTFE	Polytetrafluorethylen
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TE	Totalexstirpation
TMB	Tumormutationslast
TMZ	Temozolomid

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Disseminierte kardiale Metastasen eines malignen Melanoms .....	9
Abbildung 2 – PatientInnen Gesamtzahl.....	49
Abbildung 3 – Geschlechtsverteilung der MM-PatientInnen .....	53
Abbildung 4 – Alter der PatientInnen bei Tumorsektion des primären malignen Melanoms.....	54
Abbildung 5 – Altersverteilung innerhalb der männlichen Patienten .....	55
Abbildung 6 – Altersverteilung innerhalb der weiblichen Patientinnen .....	56
Abbildung 7 – Tumordicke des primären Melanoms (nach 8 Edition der AJCC – Klassifikation 2017).....	60
Abbildung 8 – Eindringtiefe nach Clark (Clark-Level).....	62
Abbildung 9 – Die Verteilung der Standard-Melanom-Antikörper bei intrathorakalen Metastasen .....	63
Abbildung 10 – Mutationsanalyse des Primärtumors.....	64
Abbildung 11 – Intrathorakale Melanommetastasen .....	65
Abbildung 12 – Zeitliches Auftreten intrathorakaler Melanommetastasen im Krankheitsverlauf.....	66
Abbildung 13 – Das Intervall (Mittelwert) von der Diagnose des primären malignen Melanoms bis zu Auftreten einer kardialen- und intrathorakalen Metastase.....	67
Abbildung 14 – Die mediane Überlebenszeit (Mittelwert) nach der Diagnose von kardialen und intrathorakalen Metastase.....	68
Abbildung 15 – Kaplan-Meyer-Überlebensfunktionen für PatientInnen mit kardialen Melanommetastasen (KMM) bzw. intrathorakalen Melanommetastasen mit Ausnahme kardialer Metastasen (ITMM).....	69
Abbildung 16 – Kaplan-Mayer-Überlebensfunktion für die gesamten PatientInnen mit	

intrathorakalen Melanommetastasen.....	69
Abbildung 17 – Tumorresektion des primären malignen Melanoms bei PatientInnen mit intrathorakaler Metastasierung.....	74
Abbildung 18 – Metastasentherapie (operative und palliative) bei PatientInnen mit intrathorakal metastasiertem Melanom.....	76
Abbildung 19 – Lebensqualität.....	84
Abbildung 20 – Status und In-Hospital Mortalität.....	86
Abbildung 21 – Algorithmus Herzmetastasen.....	99
Abbildung 22 – Algorithmus intrathorakale Metastasen.....	100

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Kardiale Manifestation der Herztumoren.....	10
Tabelle 2 – Genomische Tests bei Melanomen .....	17
Tabelle 3 – Somatische Genomtestung von Melanomen .....	20
Tabelle 4 – Keimbahn-Genomtestung von Melanomen.....	23
Tabelle 5 – Die wichtigsten nicht-tumorösen Differentialdiagnosen der Herztumoren.....	29
Tabelle 6 – Indikationen zur Antikoagulation nach kardialen Operationen – ESC – Guidelines.....	35
Tabelle 7 – Lokalisation primärer maligner Melanome.....	57
Tabelle 8 – Lokalisation primärer maligner Melanome bei Frauen.....	58
Tabelle 9 – Lokalisation primärer maligner Melanome bei Männern.....	59
Tabelle 10 – Verteilung der Operationszahlen nach Jahren.....	76
Tabelle 11 – Metastasenzahl, sowie Intervall zwischen Primum und Auftreten einer Metastase (Monate).....	79
Tabelle 12 – Intrathorakale Operationen und postoperative Maßnahmen bei Melanommetastasen.....	81
Tabelle 13 – Intrathorakale Operationen bei Melanommetastasen.....	82
Tabelle 14 – Postoperative Maßnahmen bei PatientInnen mit intrathorakal metastasiertem Melanom.....	82
Tabelle 15 – Mediane Überlebenszeit und die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen (Herzmetastasen) nach Metastasenresektion und postoperativen Maßnahmen .....	83
Tabelle 16 – Mediane Überlebenszeit und die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen (außer Herzmetastasen) nach Metastasenresektion und postoperativen Maßnahmen .....	83
Tabelle 17 – Mediane Überlebenszeit und die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen	

mit intrathorakalen Metastasen (insgesamt) nach Metastasenresektion und postoperativen Maßnahmen .....	83
Tabelle 18 – Begleiterkrankungen .....	85
Tabelle 19 – Komplikationen im postoperativen Verlauf .....	85

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Melanom ist der maligne Tumor der Pigmentzellen; es ist eine der an den häufigsten tödlich verlaufenden Hautkrankheiten, bei der weißen Bevölkerung weltweit in steilem Anstieg. Der drastische Anstieg wird auf die geänderten Lebens- bzw. Freizeitgewohnheiten zurückgeführt. Das Melanom stellt in mittleren Breiten etwa 3% aller Krebsfälle und 1-2% der Todesfälle an Krebs; es ist einer der häufigsten malignen Tumoren junger Erwachsener. (1)

Die Prognose des Melanoms hat sich drastisch verbessert; die 5 Jahre Überlebensrate (für alle Stadien zusammen) lag vor 50 Jahren noch unter 20%, heute beträgt sie ca. 85% in Europa. Dies ist vorwiegend der verbesserten Früherkennung des Melanoms zuzuschreiben. Bei Tumordicken von < 2,0 mm findet in etwa 50% eine Metastasierung meist innerhalb von 5 Jahren statt, bei einer Tumordicke von > 4,0 mm bereits innerhalb eines Jahres. (1)

Die neuen Therapieformen der letzten Jahrzehnte haben die Prognose weniger verbessert als die Erfassung der Melanome in früheren, prognostisch günstigeren Stadien. Allerdings gab es in den letzten Jahren mit den zielgerichteten und den Immuntherapien bemerkenswerte Durchbrüche, die sich mit Sicherheit in Zukunft auf die Prognose auch des metastasierten Melanoms auswirken werden. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate im Tumorstadium (ohne Berücksichtigung der Tumordicke) beträgt heute ca. 85%, bei regionaler Metastasierung etwa 50%, bei Fernmetastasierung ca. 10%. Die entsprechenden 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 70%, 30%, bzw. < 10%. (1)

**Material und Methoden:** Diese retrospektive Studie basiert auf der Auswertung von Daten eines PatientInnenkollektivs von 73 PatientInnen. Die Studie wurde anhand von Daten des Universitätsklinikum Graz aus dem Zeitraum 2003 bis 2018 durchgeführt.

Es wurden Daten von über 1000 PatientInnen mit malignem Melanom, die zwischen 2003 und 2018 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz behandelt wurden, ausgewertet. Von 73 PatientInnen wurden Lokalisation und Ausmaß der intrathorakalen Metastasierung (der Lunge, des Herzens, der Pleura und der Thoraxwand) anhand radiologischer Befunde analysiert. Relevante weitere klinische Untersuchungsergebnisse wurden ebenfalls einbezogen.

**Ergebnisse:** Im Zeitraum 2003 bis 2018 wurden an der Universitätsklinik Graz (chirurgische Abteilung) insgesamt 73 PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen eines malignen Melanoms therapiert. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 57,71 Jahre, wobei 42 (57,53%) der PatientInnen männlich und 31 (42,47%) weiblich waren. Im Verlauf der Therapie verstarben 51 (69,86%) der PatientInnen, davon 29 (56,86%) Männer und 22 (43,14%) Frauen, 22 PatientInnen (30,14%) lebten zu Studienende, davon 13 (59,09%) Männer und 9 (40,91%) Frauen.

**Diskussion:** Die Metastasierung in intrathorakale Organe durch ein malignes Melanom stellt eine schwerwiegende klinische Verschlechterung der Melanomerkrankung für die PatientInnen dar. Eine exakte Diagnosestellung ist Voraussetzung für eine individualisierte Therapie. (2) Ein chirurgisches Vorgehen, auch palliativ, ist angezeigt um Symptome zu lindern und vorzeitige Komplikationen oder Tod der PatientInnen zu verhindern. (2)

## Abstract

**Background:** Melanoma is the malignant tumor of the pigment cells; It is one of the most common fatal skin diseases, with a steep increase in the white population worldwide. The drastic increase is attributed to the changed lifestyle and leisure habits. Melanoma accounts for about 3% of all cancer cases and 1-2% of cancer deaths in middle latitudes; it is one of the most common malignant tumors in young adults. (1)

The melanoma prognosis has improved dramatically; the 5-year survival (all grades overall) was below 20% for 50 years, today it is around 85% in Europe. This is mainly due to the improved early detection of melanoma. With tumor thicknesses of  $< 2.0$  mm, about 50% metastasis usually takes place within 5 years, with a tumor thickness of  $> 4.0$  mm within one year. (1)

The new forms of therapy in recent decades have improved the prognosis less than the detection of melanoma in earlier, more prognostically favorable stages. However, in recent years there have been remarkable breakthroughs with targeted and immunotherapies, which will certainly have an impact on the prognosis of metastatic melanoma in the future. The average 5-year survival rate in the tumor stage (without taking tumor thickness into account) is approximately 85% today, with regional metastasis about 50%, with distant metastasis about 10%. The corresponding 10-year survival rates are 70%, 30% and  $< 10\%$ . (1)

**Material and Methods:** This retrospective study is based on a patient collective of 73 patients. The study was carried out with the data of the University Hospital of Graz between 2003 and 2018.

Data over 1000 patients with malignant melanoma, treated at the University Department of Dermatology and Venereology in Graz, were collected. Of these 1000 patients, 73 patients had intrathoracic metastases (of the lung, of the heart, of the pleura and of the chest wall) with the option of surgical intervention at some point during their course of the disease. From patients with intrathoracic metastasis, locations and extent of intrathoracic metastases were analyzed.

**Results:** Between 2003 and 2018, a total of 73 patients with intrathoracic metastases of malignant melanoma were treated at the University Hospital Graz (Surgical Department).

The median age of the patients was 57,71 years. Whereas 42 (57.53%) of the patients were male, 31 (42.47%) were female. In the course of the disease, 51 (69.86%) of the patients died, 29 (56,86%) men and 22 (43,14%) women, 22 (30.14%) of the patients were still alive at the end of the study 13 men (59,09%) and 9 (40,91%) women.

**Discussion:** The metastatic involvement of intrathoracic organs by malignant melanoma represents a severe aggravation in the course of the disease. Rapid and exact diagnosis is a prerequisite for individualized treatment. (2) Surgery may be useful to palliate symptoms and prevent death from complications. (2)

# 1 Einleitung

## 1.1 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut, der sich vom melanozytären Zellsystem ableitet und umgangssprachlich als „schwarzer Hautkrebs“ bezeichnet wird. (3) Aus welchem Zelltyp es genau hervorgeht ist noch nicht geklärt. (3) Vermutet werden melanozytäre Stammzellen, Melanoblasten oder reife Melanozyten. (3) Auch, wenn das Melanom am häufigsten primär auf der Haut entsteht, so kann es in seltenen Fällen auch direkt an den Schleimhäuten, am Auge, an den Meningen oder im Lymphknoten entstehen. (3)

Die Malignität des Melanoms zeichnet sich insbesondere durch die Fähigkeit zur Metastasierung aus, welche schon bei relativ geringer Tumordicke erfolgen kann. (3) Es werden dabei mehrere Arten von Metastasen unterschieden. (3) Die lymphogene Metastasierung erfolgt meist als Lymphknotenmetastasen in die regionären Lymphknoten oder in Form von Satelliten- oder Intransitmetastasen, welche sich in unmittelbarer Nähe des Primärtumors oder aber entlang der Lymphbahnen zum ersten Lymphknoten befinden. (3) Ist es bereits zu einer hämatogenen Metastasierung gekommen, welche beim Melanom bevorzugt in Lunge, Hirn, Leber, Knochen und Haut sowie in entfernte Lymphknoten-Stationen erfolgt, ist die Erkrankung bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium. (3) Prinzipiell ist beim malignen Melanom eine Metastasierung in alle Organsysteme möglich. (3) In fortgeschrittenen Stadien hat das Melanom eine sehr schlechte Prognose. (3) Wird der Tumor jedoch früh erkannt, so ist die Prognose exzellent (3). Ein besonders aussagekräftiger Indikator für die Prognose bei noch nicht metastasierten Tumoren ist die Tumordicke nach Breslow. (3, 4) Sie wird gemessen von der „Oberkante des Stratum granulosum“ bis zur „tiefsten in das Gewebe infiltrierenden Melanomzelle“. (3) Weitere histologisch ungünstige Prognoseparameter sind: hohe Tumordicke, Invasion in Lymph- und Blutgefäße, Ulzeration sowie eine hohe Mitoserate. (3)

Das Melanom ruft im Körper eine starke immunologische Reaktion hervor. (3) Diese immunologische Reaktion sieht man nicht nur im histologischen Schnitt, sondern sie äußert sich auch darin, dass ein Teil der Melanome entweder eine teilweise oder gar eine vollständige Regression aufweisen. (3) Die vollständige Regression des Primums wird

auch als Ursache dafür vermutet, dass bei rund 5% der Melanomerkrankungen trotz Metastasen, kein Primärtumor gefunden werden kann. (3)

War die Erkrankung vor einigen Jahrzehnten noch vergleichsweise selten, so ist die Neuerkrankungsrate in den letzten Jahren und Jahrzehnten rasant angestiegen. (3, 4) Sie hat sich z.B. in Deutschland in den letzten 40 Jahren versiebenfacht. (4) Dabei weist das Melanom im Vergleich zu anderen Tumorarten die stärkste Inzidenzsteigerung auf. (3, 4)

Da diese Erkrankung heute relativ häufig ist und voraussichtlich in Zukunft auch noch mehr an Bedeutung gewinnen wird, kommt der effektiven Prävention, frühzeitigen Diagnose und korrekten Therapie eine immer größer werdende Bedeutung zu. (4)

Trotz der steigenden Inzidenz werden Melanome heute vergleichsweise früher diagnostiziert und haben damit eine, relativ gesehen, bessere Prognose. (3, 4) Dies lässt sich an der stark steigenden Inzidenz bei gleichzeitig nur mäßig steigender Mortalität erkennen. (4) Es gibt Hinweise darauf, dass Screening-Programme die Mortalität des Melanoms senken können; dies ist zurzeit allerdings nicht sicher belegt und wird gegenwärtig noch untersucht. (4)

Grundsätzlich kann das Melanom in jedem Alter auftreten. (3) Am häufigsten ist es jedoch im mittleren Lebensalter zu finden. (3) Bei Männern findet man es am häufigsten am Rumpf und bei Frauen an den Extremitäten. (3)

### **1.1.1 Ätiologie und Pathogenese**

Der Großteil der Melanome entsteht de novo auf gesunder Haut und nur etwa ein Drittel auf dem Boden eines melanozytären Nävus. (3, 4) Als Hauptverursacher des Melanoms gilt die UV-Strahlung, wobei sowohl UV-A als auch UV-B ursächlich an der Melanom-entstehung beteiligt sind. (3) Für die Entwicklung eines Melanoms scheinen jedoch nicht die kumulativen, sondern in erster Linie hohe intermittierende UV-Dosen verantwortlich zu sein. (3, 4) Die alleinige Ursache ist das UV-Licht jedoch nicht, da maligne Melanome auch an nicht sonnenexponierter Haut und an Schleimhäuten vorkommen und zugenommen haben. (5) Entgegen der weitverbreiteten Meinung, konnte für die mechanische Irritation eines Nävus bisher keine melanominduzierende Wirkung nachgewiesen werden. (3)

Für die Transformation einer melanozytären Zelle in eine Melanomzelle, ist eine Reihe von genetischen und epigenetischen Veränderungen notwendig. (3) Es kommt zu einer Störung der molekularen Signaltransduktion, zur autonomen Zellvermehrung, zu einem

längeren Überleben der einzelnen Zellen durch Verhinderung der Apoptose und zu einer zunehmenden Invasivität und Plastizität. (3)

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Als Hauptgrund für die steigenden Inzidenzraten beim malignen Melanom wird der moderne Lebensstil vermutet. (3, 4) Insbesondere das Sonnenlicht- bzw. UV-Expositionsverhalten dürfte einen wesentlichen Beitrag dazu leisten. (3, 4) Zahlreiche Studien legen nahe, dass häufige Sonnenbrände, insbesondere in der Kindheit, als Hauptursache für die Entstehung eines Melanoms anzusehen sind. (3, 4) Vor allem intermittierende, intensive UV-Strahlung, wie sie etwa beim Sonnenbaden, im Sonnenstudio oder beim Strandurlaub vorkommt, scheint die Entstehung von Melanomen zu begünstigen. (3, 4)

Folgende Risikofaktoren begünstigen die Entstehung eines malignen Melanoms: (3, 4)

- Zahlreiche Sonnenbrände in der Kindheit
- 50 bzw. > 100 Nävi je nach Quelle
- $\geq 5$  dysplastische Nävi
- Familiäres dysplastisches Nävus-Syndrom
- Heller Hauttyp (Typ I oder II)
- Haarfarbe, insbesondere rote Haare
- Bereits ein Melanom in der Vorgeschichte
- Melanome in der Familie

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die weltweit höchste Inzidenz des Melanoms findet man bei der weißen Bevölkerung Australiens. (4) Bei Menschen mit dunkler Hautfarbe, wie etwa Schwarzafrikanern, sind Melanome selten und treten, wenn überhaupt, fast nur an den wenig pigmentierten Körperstellen, wie etwa den Handinnenflächen, den Fußsohlen oder an den Schleimhäuten auf. (3, 4) Innerhalb Europas ist ein deutliches Nord-Süd-Gefälle in der Melanominzidenz zu beobachten, wobei die skandinavischen Länder die höchste und die mediterranen Länder die niedrigste Inzidenzrate aufweisen. (4) Ursächlich hierfür scheint sowohl das unterschiedliche Freizeitverhalten als auch der unterschiedliche Hauttyp zu sein. (4)

### 1.1.4 Klinik

Das Melanom erscheint häufig als asymmetrische, unregelmäßig begrenzte, mehrfarbige (braun, schwarz, weiß, rötlich, blaugrau), flache, erhabene oder knotige Hautveränderung, (Macula oder Plaque) welche unter Umständen auch sekundäre Effloreszenzen wie Verkrustung, Erosion, Ulzeration, verruköse Oberfläche oder Nässen zeigt. (3) Zum Teil kann die durch immunologische Abwehrmechanismen verursachte Regression von Teilen, oder selten auch vom ganzen Tumor beobachtet werden, welche sich durch weiße Bereiche des Tumors erkenntlich macht. (3)

Klinisch und histopathologisch lassen sich 4 Melanomsotypen unterscheiden: (5)

- Primär noduläres malignes Melanom (NMM)
- Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM)
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- Akrolentiginöses malignes Melanom (ALM)
- Sonstige

### 1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik beim Melanom umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung mit Inspektion und Palpation, Auflichtmikroskopie, histopathologische Untersuchung, Tumormarkerbestimmung sowie diverse bildgebende Verfahren. (3,4) Welche Untersuchungen bei welchem Patient zur Anwendung kommen hängt u.a. vom Stadium der Erkrankung ab. (3, 4)

Bei der Anamnese sollte nach dem erstmaligen Auftreten der Läsion, nach möglichen Veränderungen in Form und Farbe, nach einer Größenzunahme, Bluten oder Juckreiz sowie anderen Beschwerden oder Symptomen gefragt werden. (3) Ebenso sollte man mögliche Risikofaktoren eruieren. (3) Anschließend sollte eine genaue Inspektion der Hautveränderung mit freiem Auge und Dermatoskop sowie eine Inspektion des gesamten Integuments erfolgen. (3, 4)

Alle verdächtigen Läsionen werden weiter nach dem sog. ABCDE-Schema beurteilt: (3)

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

- **E: Elevation/Evolution**

Es sollte neben der ABCDE-Regel auch auf das sog. „Phänomen des hässlichen Entleins“ geachtet werden um eventuelle weitere Melanome zu erkennen. (3) Diese Methode macht sich die Änderungstendenz entarteter Nävi zunutze, setzt aber zwingend eine Gesamtkörperinspektion und regelmäßige Kontrollen voraus. (1)

Alle als Melanom befundete oder suspekt erscheinende Läsionen sollten exzidiert und histologisch untersucht werden. (3) Dabei ist eine Totalexzision einer Probebiopsie nach Möglichkeit vorzuziehen. (3) Eine Probebiopsie verschlechtert die Prognose nicht, erschwert jedoch die Diagnose, da das diagnostisch wichtige Kriterium der Symmetrie an einer unvollständig exzidierten Läsion nicht oder nur eingeschränkt beurteilt werden kann. (3)

In der histologischen Befundung werden die Tumordicke nach Breslow, eine eventuell vorhandene Ulzeration, sowie die Mitoserate bestimmt. (3) Diese Parameter fließen in die TNM-Klassifizierung mit ein und sind für die Prognose und damit für das weitere Vorgehen von Bedeutung. (3)

Initiale Ausbreitungsdiagnostik bei MelanompatientInnen: (4)

- Stadium IA (4)

- o Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
- o Lymphknoten-Sonographie
- o S100-Bestimmung

- Stadium IB-IIB (4)

- o Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
- o Lymphknoten-Sonographie
- o Sentinelnode Biopsie
- o S100-Bestimmung

- Stadium IIC-IIID (4)

- o Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
- o Lymphknoten-Sonographie
- o Sentinelnode Biopsie

- o S100-Bestimmung
  - o MRT-Schädel
  - o Schnittbildgebung (Ganzkörper, eventuell PET-CT)
  - o LDH-Bestimmung
- Stadium IV (4)
- o Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation)
  - o Lymphknoten-Sonographie
  - o Abdomensonographie
  - o Skelettszintigraphie
  - o S100-Bestimmung
  - o MRT-Schädel
  - o Schnittbildgebung (Ganzkörper, eventuell PET-CT)
  - o LDH-Bestimmung

## **1.1.6 Therapie**

### **1.1.6.1 Therapie des primären malignen Melanoms der Haut**

#### **1.1.6.1.1 Operative Therapie:**

Zunächst erfolgt die komplette Exzision des Primärtumors der Haut mit kleinem Sicherheitsabstand. Nach Vorlage des histologischen Befundes Nachexzision mit Ausweitung des Sicherheitsabstandes auf 1 cm (bei Tumordicke  $\leq 2$ mm) oder 2 cm (bei Tumordicke  $> 2$ mm). Falls erforderlich, erfolgt in gleicher Sitzung die Exstirpation des Sentinel-Lymphknotens. Auch Satelliten- und In-transit-Metastasen werden, wenn operabel, operativ entfernt. (6)

#### **1.1.6.1.2 Radiotherapie:**

Bei Inoperabilität des Primärtumors kann eine Radiatio erwogen werden. (6)

### **1.1.6.1.3 Regionäre Lymphknotendisektion**

Bei radiologischem oder klinischem Verdacht auf regionäre Lymphknotenmetastasen erfolgt eine regionäre Lymphknotendisektion, wenn dadurch ein R0-Status erzielt werden kann. (6)

### **1.1.6.1.4 Adjuvante Therapie:**

Eine adjuvante Radiatio erfolgt nach Lymphknotendisektion, wenn > 3 Lymphknoten befallen sind, bei Kapseldurchbruch der Metastasen, falls Lymphknotenmetastase > 3cm groß sind und nach einer Re-Lymphknotendisektion bei Rezidiv der Lymphknotenmetastasen. (6)

In Hochrisikokonstellationen kann eine adjuvante Therapie mit dem Immunmodulator Interferon-alfa im Stadium IIB oder IIC erwogen werden. (6). Im den Stadien IIIA – IIID sind 2 PD-1 Antikörper und eine Kombination aus zielgerichteter Therapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor zugelassen (4). Im Stadium IV sind nach Resektion der Metastasen zwei PD-1 Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab) und eine Kombination aus zielgerichteter Therapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor zugelassen. (4)

## **1.2 Melanommetastasen**

Maligne Melanome setzen bis zu 44 Prozent Metastasen im Herzen und im Perikard. (7)

Pigmentierte Melanommetastasen durchziehen mitunter Epikard, Myokard und Endokard. (7)

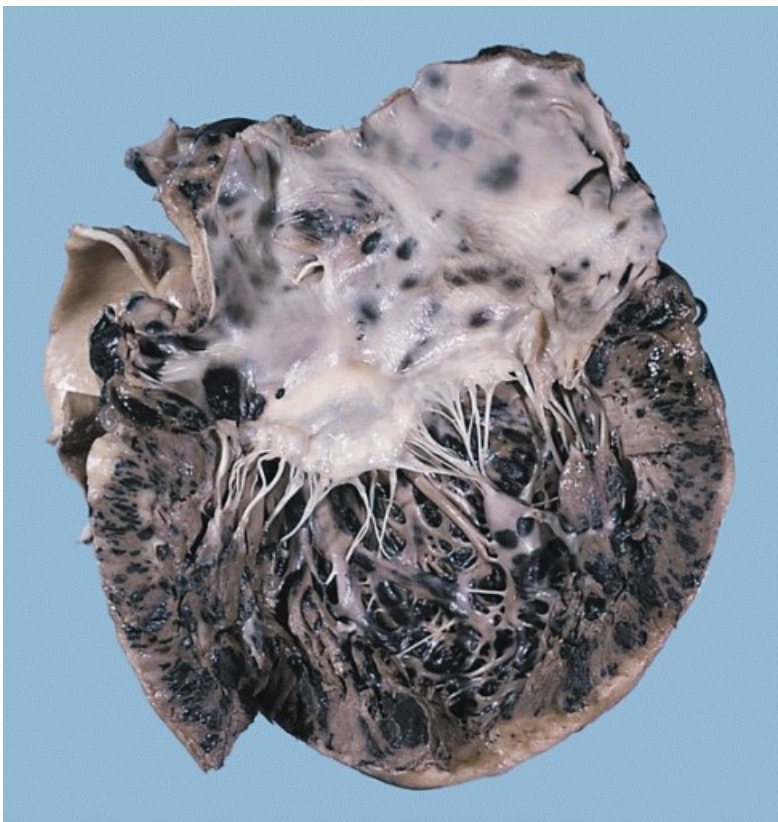
Das maligne Melanom ist der dritthäufigste Hauttumor für Herzmetastasen. Er weist jedoch aufgrund seiner Prädilektion für Metastasen die höchste Mortalitätsrate auf. Während die ante mortem Diagnose eines Melanoms mit Herzmetastasierung relativ selten ist, ist die Diagnose eines primären malignen Melanoms des Herzens selbst noch seltener. (8)

Eine Studie, die Autopsien bei 70 PatientInnen mit Melanom untersuchte, zeigte, dass Herzmetastasen in bis zu 65% der Fälle auftraten. (9) Obwohl eine kardiale Metastasierung nicht ungewöhnlich ist, ist die ante mortem Diagnose einer Herzmetastasierung ungewöhnlich und wurde bei weniger als 10% der MelanompatientInnen beschrieben. (8)

Nach der Metastasierung in andere Organe befindet sich das Melanom definitionsgemäß im Stadium IV mit schlechter Überlebensrate. Das 5-Jahres-Überleben beträgt 15% bis 20%. (10) Derzeit ist der Gold-Standard der diagnostischen Bildgebung das MR Schädel, sowie CT Hals, Thorax, Abdomen und Becken. Die Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET), kann noch zur Spezialdiagnostik eingesetzt werden. Einer der Gründe, warum Herzmetastasen anfänglich undiagnostiziert bleiben ist, dass die PatientInnen frei von Herzsymptomen sind. Von den Bildgebungsmodalitäten, die zur Identifikation von Herzmassen verwendet werden, hat die kardiale MRI den besten Nutzen gezeigt. (8)

Herzmetastasen werden bei Routineuntersuchungen bei PatientInnen, die an einem malignen Melanom leiden, selten festgestellt. Ein Grund ist, dass die meisten kardialen Metastasen klinisch stumm bleiben. Ein weiterer Grund ist, dass Herzmetastasen aufgrund von Bewegungsartefakten der Detektion in der Ganzkörper-Computertomographie (CT) entgehen können. Herzmetastasen werden jedoch häufig in Autopsiestudien von Herztumoren beschrieben, mit einer Inzidenz von 2–18% bei PatientInnen mit fortgeschrittenen malignen Tumoren. Im Gegensatz dazu beträgt der Nachweis von Herzmetastasen in vivo weniger als 1%, was darauf schließen lässt, dass die meisten Herzmetastasen trotz ihres häufigen Auftretens nur post mortem diagnostiziert werden. Insbesondere beim malignen Melanom werden häufig Herzmetastasen beobachtet. Bei der Autopsie konnten Herzmetastasen bei bis zu 64% der PatientInnen mit disseminiertem Melanom gefunden werden. Aufgrund des verlängerten Überlebens, das durch Fortschritte in der systemischen Therapie ermöglicht wird, wird die Häufigkeit von Herzmetastasen wahrscheinlich zunehmen. Darüber hinaus können technische Fortschritte bei der CT-Bildgebung, insbesondere eine schnellere Bildaufnahme bei erhöhter räumlicher Auflösung und verbesserter Bildkontrast, zu einer häufigeren Erkennung von Herzmetastasen bei diesen PatientInnen beitragen. Typische Muster der kardialen Dissemination umfassen mehrere kleine intramyokardiale Metastasen, aber auch endokardiale Metastasen konnten beobachtet werden. Das Auftreten von Herzmetastasen hängt nicht nur von der Fähigkeit der Melanomzellen ab, sich in das Herz zu verbreiten, sondern auch von der spezifischen histologischen und funktionellen Umgebung, die es Melanomzellen ermöglicht, sich im Herzen anzusiedeln. Die Beteiligung des Herzens kann durch hämatogene oder lymphogene Ausbreitung sowie durch direkte Invasion oder venöse Infiltration entstehen und kann jeden Teil des Herzens betreffen. Dementsprechend hängen klinische Symptome, sofern vorhanden, von der anatomischen Stelle der

Metastasen ab. Allerdings sind 90% der PatientInnen mit Herzbeteiligung asymptomatisch. Zu den klinischen Symptomen zählen sowohl Dyspnoe als auch periphere Ödeme aufgrund einer Blutflussstörung, Arrhythmie, Brustschmerzen und Perikarderguss aufgrund von Tumordinfiltration oder thromboembolische Ereignisse aufgrund von Thrombusablagerung an der Oberfläche von endokardialen Tumormanifestationen. Diese Symptome sind für Herzmetastasen unspezifisch und können schwer von anderen Herzerkrankungen unterschieden werden. Es ist jedoch von hoher klinischer Relevanz, die Ursache dieser Symptome zu ermitteln, um Morbidität und Mortalität zu vermeiden, die durch die Beteiligung des Herzens beim malignen Melanom entstehen. (11)



**Abbildung 1.** – Eines mit Metastasen eines malignen Melanoms durchsetztes Herz. Schwarze Pigmentierungen stellen Metastasen dar. (Quelle: The Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Genehmigung: public domain)

## 1.3 Symptomatologie

### 1.3.1 Kardiale Symptome inklusive Arrhythmien

Abhängig von der Lokalisation erfolgt die Beeinflussung der Herzfunktion in unterschiedlicher Art und Weise (**Tabelle 1**).

<b>Kongestives Herzversagen</b>	
<b>Myokardiale Infarzierungen</b>	<b>Embolie Koronarkompression Gewebeinfiltration</b>
<b>Klappendysfunktion</b>	<b>Stenose Insuffizienz</b>
<b>Erregungsüberleitungsstörungen</b>	<b>Atrioventrikulär Intraventrikulär</b>
<b>Arrhythmien</b>	<b>Atrial Ventrikulär</b>
<b>Perikarditis</b>	
<b>Perikarderguss</b>	
<b>Tamponade</b>	

---

**Tabelle 1. – Kardiale Manifestation der Herztumoren (7)**

Umso unspezifischer und unbegründeter die klinische Entwicklung einer Herzinsuffizienz und einer Herzvergrößerung mit unklarer Arrhythmie ist, umso eher muss man an einen Herztumor, vor allem im Zuge einer metastatischen Absiedlung denken. Metastasen verursachen ungleich öfter Perikardergüsse als primäre. Dementsprechend häufig sind auch die Symptome der Perikarditis bzw. der Perikarditis constrictiva anzutreffen. Todesfälle durch Herzbeutel-tamponaden wurden beschrieben. (7)

### 1.3.2 Allgemeine Symptome

Maligne Tumore des Herzens zeigen fast immer eine Reihe allgemeiner klinischer Zeichen mit Abgeschlagenheit, Minderbelastbarkeit, Müdigkeit und Thoraxschmerz. (7)

## **1.4 Diagnostik**

### **1.4.1 Basisdiagnostik:**

#### **1.4.1.1 Labor**

Ein Labor dient vor einer herz- und thoraxchirurgischen Operation zur Identifikation vorbestehender Organerkrankungen.

#### **1.4.1.2 EKG**

Ein EKG dient der Erkennung vorbestehender kardialer Erkrankungen in erster Linie eines akuten Koronarsyndroms und dessen Differentialdiagnosen.

#### **1.4.1.3 Bildgebende Verfahren**

##### **1.4.1.3.1 Röntgenthorax**

Ein Thoraxröntgen dient vor jeder herz- und thoraxchirurgischen Operation zur Identifikation von Pleuraergüssen, vorbestehenden Lungenerkrankungen oder pathologischen Befunden, wie beispielsweise Atelektasen, Lungeninfiltraten, Emphysemaspekt.

##### **1.4.1.3.2 Echokardiographie**

Goldstandard der kardialen Tumordiagnostik ist die Echokardiographie mit der alle wesentlichen Aussagen zur Funktionsstörung und Tumorgröße Lage und Bewegung im Herzen getroffen werden können. (7)

Seit der Einführung der Echokardiographie ist die Zahl der zu Lebzeiten diagnostizierten Herztumoren deutlich angestiegen. Die transthorakale und transösophageale Echokardiographie haben eindrucksvoll ihre klinische Bedeutung unter Beweis gestellt und

sind bei der Diagnostik von Herztumoren das Standardverfahren. Darüber hinaus finden neuere echokardiographische Verfahren wie die dreidimensionale Echokardiographie und die Gewebedoppler-Echokardiographie Eingang in die klinische Praxis. (7)

Zu präoperative Evaluierung sollten zusätzliche Untersuchungsverfahren, wie MRT oder CT, herangezogen werden, die überlagerungsfreie Schnittbilder kardialer, mediastinaler und thorakaler Strukturen zulassen. Außerdem erlauben MRT und CT im Gegensatz zur Echokardiographie eine bessere Gewebedifferenzierung. In der Einschätzung von Größe, intramyokardialer Tumorwachstumstendenz und peri- bzw. parakardiale Ausdehnung sind MRT und CT zuverlässig und häufig aussagekräftiger als die Echokardiographie. (7)

### **1.4.1.3.3 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)**

CT und MRT erwiesen sich als wertvolle bildgebende Staging-Verfahren in der Diagnostik der Herztumore, sowie der Entscheidung über das therapeutische Vorgehen, beim Erkennen von Komplikationen und zur Verlaufskontrolle. (7)

Im Gegensatz zur CT benötigt die MRT zur Darstellung der Herzkammern kein Kontrastmittel, eine Strahlenbelastung ist bei diesem Verfahren ebenfalls nicht gegeben. CT und MRT sind im Stande, Herztumoren ab einer Größe von 0,5-1 cm Durchmesser zu identifizieren. Die CT und MRT eignen sich zur Untersuchung der Bewegungsabläufe des Herzens. Aus Größe und Form der Herzkammern sowie aus dem Durchmesser der großen herznahen Gefäße kann auf die hämodynamische Wirksamkeit des Tumors geschlossen werden. Funktionelle Beeinträchtigungen und Störungen des Blutflusses (Regurgitation, Shunt) lassen sich mittels CT und MRT erkennen. Die CT eignet sich besser zur Darstellung von verkalkten Tumoren. (7)

Die Multischicht-CT kann mittlerweile routinemäßig in der Herzdiagnose eingesetzt werden, doch auch MRT-Untersuchungen stehen in immer größerer Zahl in ausgewählten Zentren zur Verfügung. (7)

Ein wesentlicher Vorteil der CT ist die gute Gewebedifferenzierung, sodass die intramurale Ausbreitung des Herztumors besser beurteilt werden kann. Die übrigen mediastinalen und thorakalen Strukturen werden besser dargestellt als mit der Echokardiographie, was die Ausdehnung des Tumors über das Perikard hinaus und die Infiltration in umliegende Organe zuverlässig erfassbar macht. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der

Operabilität und der Operationsplanung der malignen Herztumoren. Die Kernspinnverfahren kamen als weitere Methode ab 1986 hinzu. Die MRT gilt als absolut etabliertes Verfahren zur Darstellung der Anatomie des Herzens und gilt als Goldstandard zur Verbildlichung morphologischer Veränderungen. (7)

Sie ermöglicht im Vergleich zur Echokardiographie eine bessere Abgrenzung des Perikards, das im Bild als feine Linie identifiziert werden kann, und gestattet häufig eine sichere Aussage über die Größe, Form und Oberflächenbeschaffenheit von Herztumoren. Fettreiche Tumoren können explizit abgegrenzt werden. Durch die Gabe von Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA) können in der MRT intramurale Neubildungen sichtbar gemacht werden. Gerade die mögliche Darstellung der Übergangsbereiche, wie z.B. die Bifurkation der Pulmonalvenen, stellt einen großen diagnostischen, therapieplanungsrelevanten Wissenszuwachs vor allem bei im linken Vorhof wachsenden Malignomen dar. (7)

#### **1.4.1.3.4 PET/CT**

Die frühzeitige Kenntnis über die genaue Tumorausbreitung ist bei PatientInnen mit malignem Melanom (MM) von großer Bedeutung für die Durchführung einer individuell optimierten Therapie. PatientInnen mit metastasiertem MM im Stadium III/IV können unter bestimmten Umständen (limited disease) mittels chirurgischer Resektion behandelt werden. Die komplette Metastasektomie ist dabei der entscheidende Prognoseparameter. Grundvoraussetzung ist die sichere Identifikation und Lokalisation aller Metastasen. Für diese Indikation wird heute zunehmend die FDG-PET/CT eingesetzt, da sie sich als eine der genauesten Untersuchungsmethoden zur Detektion von extrazerebralen Metastasen beim MM erwiesen hat. Zahlreiche Studien (u.a. Metaanalyse Xing et al 2011) belegen die hohe Sensitivität (>85%) und Spezifität (>90%) der FDG-PET/CT beim Nachweis von MM-Metastasen, die die Treffsicherheit der konventionellen Stagingmethoden, insbesondere der alleinigen CT übertreffen und in einem Drittel der Fälle zu einer Änderung des therapeutischen Managements geführt haben. Außerdem besitzt die PET/CT den Vorteil des Ganzkörper-Stagings welches in Bezug auf das diffuse und unvorhersehbare Metastasierungsmuster beim MM von besonderem Wert ist. Die begrenzte Sensitivität der PET für Läsionen < 1cm und die mangelnde Fähigkeit, mikroskopische Metastasen zu entdecken (im Vergleich zur SNB) limitieren den Nutzen der PET/CT für PatientInnen mit lokalisiertem Melanom im Stadium I und II. Studien zum

Vergleich von FDG-PET/CT und Ganzkörper-MRT beim Staging des fortgeschrittenen MM belegen einen Vorteil der PET/CT in der Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen (außer Leber und Hirn), zeigen aber auch, dass sich PET/CT und MRT ergänzen und keine konkurrierende Verfahren darstellen. (12)

#### **1.4.1.3.5 Herzkatheterdiagnostik (HKD)**

Bei der invasiven Kardiographie stellen sich Tumoren als intrakardiale Füllungsdefekte dar. Die erste präzise Diagnose eines im LA gelegenen Myxoms mit Hilfe der Angiographie erfolgte 1952 durch Goldberg u. M. Eine lokale Zunahme der myokardiale Wanddicke und die Deformierung der Wand können auf einen malignen Prozess hinweisen. Jedoch entsprechen die Aussagen über Wandverdickungen und hämodynamische Wirkungen nicht mehr den modernen Ansprüchen. So tritt die HKD für die Tumordiagnostik in den Hintergrund, auch durch in der Vergangenheit gestellte Fehldiagnosen bei kleinen Kugelthromben, die falsch positiv als Myxome gewertet werden, und durch die Unmöglichkeit, intramurale Tumore nachzuweisen. (7)

Die HKD bleibt somit PatientInnen vorbehalten, bei denen zusätzliche kardiale Erkrankungen, beispielsweise eine koronare Herzerkrankung vermutet und abgeklärt werden müssen. (7)

#### **1.4.1.4 Nichtbildgebende weitere diagnostische Verfahren**

##### **1.4.1.4.1 Thorakoskopie**

Es gibt immer wieder Versuche, auch die Thorakoskopie zur Diagnostik einzusetzen. Meist ist diese Methode trotz der Möglichkeit der Biopsienahme bei kardialen Tumoren ohne diagnostischen Wert bzw. ohne histopathologische Aussagen. (13)

#### **1.4.1.4.2 Zytologie**

Größere Bedeutung wird der Zytologie der reaktiven Perikardergüsse beigemessen, womit in einigen Fällen die Diagnose der malignen Tumoren insbesondere der Mesotheliome erfolgen kann. (7)

#### **1.4.1.4.3 Perikardiozentese**

Wertvoll ist die Perikardiozentese für die diagnostische Sicherung sekundärer kardialer Absiedlungen. (7)

### **1.4.2 Spezielle Diagnostik**

#### **1.4.2.1 Immunologie – Durchflusszytometrie**

Die Durchflusszytometrie hat sich in den letzten 30 Jahren von einer Nischenlabortechnik zu einem Routinetool entwickelt, das von klinischen Pathologen und Immunologen zur Diagnose und Überwachung von PatientInnen mit Krebs und Immunschwäche eingesetzt wird. Die Identifizierung neuartiger Muster exprimierter Ags hat zur Erkennung von Krebserkrankungen mit einzigartigen Pathophysiologien und Behandlungsstrategien geführt. Mit FACS (fluorescence activated cell sorting) konnten tumorfreie Populationen hämatopoetischer Stammzellen für Krebspatienten isoliert werden, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten. Die Anpassung der Durchflusszytometrie an die Analyse von Multiplex-Arrays fluoreszierender Beads, die selektiven Proteine und spezifische DNA-Sequenzen einfangen, hat zu hochempfindlichen und schnellen Methoden für die Hochdurchsatzanalyse von Zytokinen, Abs- und HLA-Genotypen geführt. Die automatisierte Datenanalyse hat zur Entwicklung eines "Cytomics" Feldes beigetragen, dass Zellphysiologie, Genomics und Proteomics integriert. (14)

## 1.5 Tumorgenetik beim malignen Melanom - Übersicht

### 1.5.1 Genomische Sequenzierung zur Verbesserung des Managements beim malignen Melanom

#### 1.5.1.1 Einführung

Das letzte Jahrzehnt hat rasche Fortschritte bei der Nutzung und dem Verständnis der Immuntherapie gemacht. Diese Fortschritte sind in erster Linie auf bahnbrechende Arbeiten in der Immunbiologie des Melanoms zurückzuführen, einem Tumor, von dem bekannt ist, dass er eine der höchsten Mutationsbelastungen bei häufigen Krebsarten aufweist. Im gleichen Zeitraum hat die Bestimmung des Tumormutationsprofils zur gezielten Therapieanwendung erheblich an Bedeutung gewonnen und ist für die klinische Entscheidungsfindung zur Melanombehandlung im Zusammenhang mit einer hochwirksamen BRAF- und MEK-Hemmung essentiell geworden. Aufgrund seiner sehr hohen genetischen Mutationslast ist das Melanom ein fruchtbarer Boden für die Entwicklung der Gentechnologie zur Behandlung und Überwachung. Mehrere klinische Tests, die eine genetische Profilbestimmung von Melanomen beinhalten, sind bereits kommerziell erhältlich und werden sowohl postoperativ als auch bei PatientInnen mit Melanommetastasen mit zunehmender Häufigkeit verwendet (**Tabelle 2**). Hier beschreiben wir nun die aktuellen klinischen Anwendungen der genomischen Sequenzierung aus Melanomgewebe für die Überwachung, Identifizierung von erbten Melanom-Prädispositionen und für die therapeutische Entscheidungsfindung. (15)

<b>Genomische Tests</b>	<b>Klinischer Nutzen</b>
<b>Begrenzte somatische Tumorprofil (z. B. BRAF<sup>a</sup> / KIT<sup>a</sup> / NRAS)</b>	<b>Bestimmung der Anwendbarkeit einer gezielten Therapie</b>
<b>Breites somatisches Tumorprofil (z.B. Foundation One)</b>	<b>Bestimmung der Anwendbarkeit einer gezielten Therapie</b>
<b>Tumor-Mutationslast</b>	<b>Korrelation mit der Antwort der Immuntherapie</b>
<b>Instabilität der Mikrosatelliten</b>	<b>Korrelation mit der Antwort der Immuntherapie, Lynch syndrome screening</b>
<b>Zirkulierendes Tumor DNA (ctDNA) -metastatische Einstellung</b>	<b>Bestimmung der Anwendbarkeit von gezielten Therapien und/oder Studien</b>
<b>Zirkulierendes Tumor DNA (ctDNA) -Überwachung</b>	<b>Prognostizierung des Risikos eines erneuten Auftretens</b>
<b>Chromosomale Kopiezahl -Aderhautmelanom</b>	<b>Prognostizierung des Risikos eines erneuten Auftretens</b>
<b>Genexpressionsprofilierung -Aderhautmelanom</b>	<b>Prognostizierung des Risikos eines erneuten Auftretens</b>
<b>Genexpressionsprofilierung -kutanes Melanom</b>	<b>Prognostizierung des Risikos eines erneuten Auftretens</b>
<b>Keimbahnprüfung<sup>b</sup> (z.B. Invitae, GeneDx)</b>	<b>Bestimmung der vererbten Tumor- risik(en) für Patient und Angehö- rige</b>

<sup>a</sup>Tests, die im Rahmen der Standardbehandlung für Melanome erforderlich sind

<sup>b</sup>Tests werden in ausgewählten Situationen von National Comprehensive Cancer Network Richtlinien für Melanome empfohlen und können als Standard der Behandlung angesehen werden

---

**Tabelle 2. – Genomische Tests bei Melanomen (15)**

### 1.5.1.2 Im metastatischen Setting: Somatische Sequenzierung

Aufgrund der hohen Ansprechraten und der langen Überlebensrate, die mit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren möglich ist, ist die somatische Tumorprofilbestimmung als wichtige für Entscheidungsfindung in der Therapie von PatientInnen mit metastasierendem Melanom unerlässlich geworden. In Anbetracht kürzlich veröffentlichter Daten, die die Wirksamkeit von Dabrafenib und Trametinib in der adjuvanten Behandlung zeigen, wird der BRAF-Status bei allen PatientInnen mit Stadium III oder Stadium IV bestimmt. Der BRAF-Status kann auf verschiedene Arten ermittelt werden, wobei jede Untersuchungstechnik bestimmte Einschränkungen aufweist. Für einen schnellen Turnover, wie er bei einem Patienten mit Melanom im Stadium IV zu finden ist, wird Next Generation Sequencing (NGS) am Institut für Humangenetik und am Institut für Pathologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz durchgeführt. Die Ergebnisse sind in 24 bis 48 Stunden verfügbar. Ein wichtiger Vorteil dieses Tests ist, dass mit IHC andere V600-Mutationen nicht bestimmbar sind. Während die V600E-Mutation bei weitem die häufigste ist, macht die V600K-Mutation 10% bis 30% aller V600-Mutationen aus. Daher kann IHC nicht allein als umfassender diagnostischer Test für den BRAF-Status verwendet werden. Eine somatische Tumorsequenzierung ist erforderlich, um den BRAF-Mutationsstatus vollständig zu charakterisieren. (15)

Zur Sequenzierung ausschließlich von Melanom-Genen von klinischem Interesse sollte ein gezieltes Panel zumindest BRAF, KIT und NRAS umfassen (**Tabelle 3**). GNAQ und GNA11 werden häufig in kommerziellen 'melanom-targeted panels' wegen ihrer Fähigkeit, ein Melanom des Auges zu identifizieren, inkludiert. Mutationen in diesem Gen führen zu einer schlechteren Prognose. Mutationen in den am häufigsten getesteten Genen - BRAF, KIT und NRAS - weisen mindestens Phase-II-Daten auf, die die Wirksamkeit von Wirkstoffen bei Melanomen, die die entsprechenden mutierten Gene tragen, belegen. Bei BRAF-V600-mutierten-Melanomen zeigten multiple Phase-III-Studien Ansprechraten von 70% bis 80% und 5-Jahres-Überlebensraten nahe 25% mit kombinierter BRAF-MEK-Hemmung. Zu den von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Kombinationen gehörten Dabrafenib / Trametinib und Cobimetinib / Vemurafenib. (15) Im Jahr 2018 genehmigte die Food and Drug Administration die Kombinationstherapie von Encorafenib und Binimetinib (BRAFTOVI und MEKTOVI, Array BioPharma Inc.) für PatientInnen mit inoperablem oder metastasiertem Melanom

mit einer BRAF V600E- oder V600K-Mutation, basierend auf der randomisierten Multicenterstudie COLUMBUS. (16)

Phase-II-Daten zeigen eine moderate Wirksamkeit für KIT-Inhibitoren in KIT-mutierten Melanomen und für MEK-Inhibitoren in NRAS-mutierten Melanomen mit Gesamtansprechraten von etwa 20% für beide Wirkstoffklassen. (15)

Alternativ dazu haben viele Tumorzentren die Verwendung einer umfassenden genomischen Tumorsequenzierung mit gezielten Gen-Panels übernommen, die zehn bis zu hundert Genen umfassen. Viele dieser genomischen Profil-Tests bewerten die Tumormutationslast (TMB), ein Maß für die Mutationskomplexität eines Tumors. Der erste Hinweis darauf, dass ein höheres TMB mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Immunantwort korreliert, wurde in einer Kohorte von Ipilimumab-behandelten Melanomen entdeckt, und dieser Trend wurde später bei verschiedenen Tumorarten identifiziert. (15)

Umfangreichere Panels bieten auch alternative Mittel zur Bewertung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI), die traditionell mit einem Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) gemessen oder durch Proxy mit IHC-Färbung den Verlust der Mismatch-Reparatur-Genexpression misst. Der Befund von MSI in einer Melanom-Tumorprobe deutet jedoch auf einen zugrundeliegenden Mismatch-Reparatur-Mangel hin und sollte eine Überweisung in die medizinische Genetik veranlassen. Von allen TumorpatientInnen, die sich einer genomischen Sequenzierung unterziehen, erhalten letztendlich 11% eine Behandlung auf der Grundlage von Sequenzierungsergebnissen, entweder innerhalb einer Studie oder außerhalb einer Studie. Im Melanom können mutmaßliche Ziele identifiziert werden, für die spezifische Wirkstoffe in klinischen Studien möglicherweise verfügbar sind. (15)

Ähnlich können mit sogenannten flüssigen Biopsien (liquid biopsy), die sich auf die Sequenzierung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) im Blut bezieht, zielgerichtete Wirkstoffe zu identifiziert werden, die nur im Rahmen einer klinischen Studie als Therapie zugänglich sind. Bei einem Tumortyp wie dem Melanom, bei dem häufig nur begrenzt Gewebe aus einem sehr kleinen Primär- oder Feinnadelaspirat zur Verfügung steht, kann der ctDNA-Test verfügbar oder zugänglich ist. In solchen Fällen kann der ctDNA-Tests als alternative Methode zur Bestimmung des BRAF-Status verwendet werden. (15)

<b>Gene von Interesse</b>	<b>Abgestimmte zielgerichtete Therapie</b>
<b>BRAF<sup>a</sup></b>	<b>BRAF/MEK Inhibitoren</b>
<b>KIT<sup>a</sup></b>	<b>KIT Inhibitoren</b>
<b>NRAS</b>	<b>MEK Inhibitoren</b>
<b>GNAQ</b>	<b>keine</b>
<b>GNA11</b>	<b>keine</b>
<b>NF1</b>	<b>keine</b>
<b>CDK4/6</b>	<b>CDK4/6 Inhibitoren</b>
<b>PI3K/AKT</b>	<b>PI3K/AKT/mTOR Bahninhibitoren</b>
<b>NTRK/ROS1/ALK</b>	<b>NTRK/ROS1/ALK Inhibitor</b>

<sup>a</sup>Standardtests zur gezielten Therapie

mTOR = Säugetierziel von Rapamycin; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase

**Tabelle 3. – Somatischen Genomtestung von Melanomen (15)**

### **1.5.1.3 Genetische Prognoseerstellung beim malignen Melanom**

Kommerzielle genetische Prognosetests beim Melanom begannen mit der Entdeckung, dass der somatische Verlust von Chromosom 3 eine schlechte Prognose beim Aderhautmelanom voraussetzt. Darüber hinaus verfeinern Aberrationen in Chromosom 1, 6 und 8 die Prognose weiter, und die Prüfung der Anzahl von Chromosomenkopien umfasst nun die Kombination aller klinisch relevanten Chromosomenaberrationen. Neben der Prognose auf Chromosomenbasis sind zwei verschiedene Genexpressionsprofile (GEP) für das Melanom im postoperativen Umfeld kommerziell verfügbar - eines für das Aderhautmelanom und das zweite für das kutane Melanom. Diese GEP-Tests zielen darauf ab, das Risiko einer Metastasenerkrankung zu prognostizieren, die über das von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) durchgeführte Staging hinausgehen. Wichtig ist zu wissen, dass keiner dieser Tests darauf ausgelegt ist, eine Reaktion auf eine Therapie vorherzusagen, weshalb die Tests klinisch irrelevant sind. GEP-Tests teilen

Tumore in eine von zwei möglichen Kategorien ein: geringes Risiko oder hohes Risiko für Fernmetastasen. (15)

#### Mögliche Bedeutung genetischer Prognose-Profile

- Die somatische Charakterisierung des Melanoms kann gezielte Therapiemöglichkeiten für fortgeschrittene Erkrankungen, einschließlich BRAF / MEK-Hemmung der Standardversorgung, sowie durch Phase II unterstützte KIT-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren für KIT- bzw. NRAS-mutierte Melanome identifizieren. (15)

- Die genetische Prognose kann dabei helfen, das Risiko für das Wiederauftreten von Melanomen im Aderhautmelanom abzugrenzen, während für die kutanen Melanome die genetische Prognose mittels Genexpressionsprofilierung und zirkulierende DNA vielversprechend sind, jedoch noch nicht im Routineeinsatz sind. (15)

- Mit dem familiären Melanom wurden mehrere neue Gene in Verbindung gebracht; die Keimbahn-Sequenzierung für PatientInnen mit multiplen Melanomen oder einer in der Familie vorkommenden Krebserkrankung sollte von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden. (15)

Befürworter der Tests argumentieren, dass eine verstärkte Überwachung für Hochrisikopersonen durchgeführt werden soll, die ansonsten nicht für eine intensive Überwachung alleine empfohlen würden. Andere Autoren schlagen behutsam vor, dass diese Tests in Zukunft bei der Bestimmung des Managements basierend auf der Risikoklassifizierung von Nutzen sein könnten, während sie anerkennen, dass die Daten derzeit nicht ausreichen, um solche Tests für diesen Zweck routinemäßig zu verwenden. Für das Aderhautmelanom, einen seltenen Tumor mit geringen Daten zu Überwachungs- oder Behandlungsoptionen, kann mittels der GEP-Tests das Risiko, entsprechend des Stagings der Collaborative Oculomelanoma-Studie erfolgen und die Überwachung anhand der Risikokategorisierung intensiviert werden. Beim kutanen Melanom ist der Vorteil der Risikostratifizierung weniger klar, wenn man die starke und gut charakterisierte Korrelation des metastatischen Risikos mit dem AJCC-Stadium betrachtet. Eine vorläufige retrospektive Analyse deutet auf einen Nutzen von GEP-Tests gegenüber AJCC in einigen Fällen von Melanomen im Frühstadium und auf den potenziellen Nutzen von AJCC- und

GEP-Tests in Kombination hin. Angesichts des Mangels an prospektiven Daten, sollte die Durchführung eines GEP-Tests bei kutanen Melanomen von Fall zu Fall geprüft werden. (15)

Eine weitere prospektive und mit Spannung erwartete Anwendung von genomischen Tests bei Melanomen ist die ctDNA-Überwachung bei der Erkennung des Wiederauftretens der Erkrankung, bei der adjuvanten Überwachung und bei der Beurteilung einer Metastasierung. In der adjuvanten AVAST-M-Studie, einer Negativstudie mit adjuvatem Bevacizumab, wurden die ctDNA-Spiegel bekannter BRAF- und NRAS-Mutanten nach der Resektion überwacht. Jene PatientInnen mit nachweisbarer ctDNA nach der Operation hatten signifikant schlechtere metastasenfreie Überlebensraten als diejenigen, bei denen dies nicht nachweisbar war. Im Rahmen der Behandlung des metastasierten Melanoms legen Daten aus vier großen randomisierten Studien zur Kombination von BRAF-MEK-Inhibition nahe, dass nicht nachweisbare ctDNA vor Behandlungsbeginn ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein verbessertes progressionsfreies Überleben ist. In einer kleinen retrospektiven Kohorte, die mit einer Immuntherapie, einer Kombination von BRAF-MEK-Inhibition oder beiden Therapien behandelt wurde, korrelierte eine frühe Reduktion der ctDNA-Spiegel während der Behandlung mit einem besseren progressionsfreien Überleben und lieferte ergänzende Daten neben der funktionellen Bildgebung. Wichtig ist, dass Melanome in dieser Kohorte seriell mit ctDNA auf Mutationen in anderen Genen als BRAF, einschließlich in NRAS und in der TERT-Promotorregion, überwacht wurden. Das serielle ctDNA-Monitoring ist noch nicht im Handel erhältlich. Es muss die geeignete Plattform für die ctDNA-Überwachung für den klinischen Einsatz gefunden werden. (15)

#### **1.5.1.4 Erbliches Melanom: Keimbahn-Sequenzierung**

Somatische genomische Sequenzierung und andere Tests konnten zeigen, dass Keimbahnmutationen, die vererbte Prädispositionen für Tumore darstellen, bei bestimmten Tumorarten häufiger sind. Hinweise auf scheinbar sporadische Karzinome, die nachweislich mit vererbten Mutationen in bekannten, einen Tumor prädisponierenden, Genen assoziiert sind, wurden kürzlich für Darmtumor, Nierenzellkarzinom und Blasen-tumor beschrieben. Darüber hinaus ergab eine paarweise Sequenzierung von Tumor- und Normalgewebe in einer Kohorte von unselektierten PatientInnen mit fortgeschrittenen Karzinomen eine 17,50%-ige Mutationsrate klinisch vererbbarer

Mutationen, von denen die Hälfte aufgrund der aktuellen Leitlinien nicht durch gezielte Keimbahntests bestimmt worden wäre. In einer großen norwegischen Zwillingsstudie zur Krebskonkordanz erwies sich das Melanom als der Tumor mit der höchsten Erblichkeit. Acht neue Gene wurden in den letzten Jahren mit einer erblichen Melanomprädisposition in Verbindung gebracht (BAP1 und MITF im Jahr 2011; PTEN und RB1 im Jahr 2012; TERT-Promotor im Jahr 2013 und POT1, ACD, und TERF2IP im Jahr 2014. Dementsprechend bieten sechs kommerzielle Keimbahn-Testfirmen jetzt erbliche Melanom- und Hauttumor-Testpanels an. (Tabelle 4) Entsprechend der aktuellen Leitlinien wird eine Überweisung sowohl des PatientInnen, als auch der Familienmitglieder an einen genetischen Berater empfohlen, wenn mehr als drei Melanome vorhanden sind oder ein Melanom in Kombination mit einem Pankreastumor und / oder Astrozytom, in einer Familie oder einem Individuum auftreten. (15)

<b>CDKN2A</b>	<b>CDK2</b>	<b>BRCA1</b>	<b>RB1</b>	<b>BAP1</b>
<b>MITF</b>	<b>PTEN</b>	<b>RB1</b>	<b>TERT</b>	<b>POT1</b>
<b>ACD</b>	<b>TERF2IP</b>	<b>MC1R</b>		

**<sup>a</sup>Eine Überweisung an die Genetik wird empfohlen, wenn in einer Familie oder bei einer Person mehrere Melanome oder andere Tumorarten vorhanden sind.**

---

**Tabelle 4. – Keimbahn-Gentestung von Melanomen (15)**

### **1.5.1.5 Zusammenfassung**

Da das Melanom einer der am stärksten somatisch mutierten Tumorarten ist, ist seine hohe Mutationslast eine reiche Ressource um die genetischen Grundlagen von Tumoren aller Art zu entschlüsseln. Die Mutationslast des Melanoms verleiht nicht nur eine höhere Sensitivität für die Immuntherapie, sondern impliziert auch eine größere Kapazität für zielgerichtete Therapien auf genetischer Basis, für genomische Charakterisierung und Risikobewertung sowie für die Überwachung mithilfe von Gentechnologien wie ctDNA. Unter bestimmten Voraussetzungen weist es zudem eine hohe Wahrscheinlichkeit der Erblichkeit auf. (15)

Es empfiehlt sich alle PatientInnen mit Melanom sowohl im adjuvanten als auch im metastasierten Stadium einer BRAF-Testung zur therapeutischen Entscheidungsfindung zu unterziehen. Ein erweiterter Panel-Test kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn eine klinische Studie in Zukunft möglich sein könnte. Eine genomische Prognose von Aderhautmelanomen sollte angestrebt werden, um das Risiko und die optimale Intensität der Überwachungsintensität zu bestimmen. Daten für GEP-Tests bei kutanen Melanomen erscheinen zu vorläufig, um Routineuntersuchungen zu empfehlen. Die ctDNA-Überwachung ist vielversprechend, aber die Datenlage derzeit unzureichend. Die Überweisung zur genetischen Beratung ist empfohlen, wenn mehrere Melanome oder andere Tumorarten bei einer Person oder in einer Familie vorhanden sind. (15)

## **1.6 Differentialdiagnostische Betrachtungen**

### **1.6.1 Differentialdiagnostische Betrachtung kardialer Metastasen**

Sekundäre maligne Herztumoren werden in 1 Prozent der Fälle bei Autopsien gefunden. 90% der kardialen Metastasen sind jedoch klinisch stumm bzw. uncharakteristisch. Sehr selten verursachen kardiale metastatische Prozesse die Erstsymptome einer Tumorerkrankung. Das typische Zeichen für die kardiale Mitbeteiligung bei einem derartigen Tumorleiden ist das Auftreten eines Perikardergusses, z.T. mit Tamponadezeichen. Unregelmäßig konturierte, systolisch/diastolisch oszillierende Echos mit inhomogener Echotextur sind dabei für die Diagnose eines malignen Perikardergusses richtungsweisend. (7)

Auch die Lokalisation eines kardialen Tumors kann hinweisend auf seine Dignität sein. Beispielsweise ist ein im rechtsventrikulären Ausflusstrakt bzw. rechten Ventrikel befindlicher Tumor mit 70 bis 140-fach größerer Wahrscheinlichkeit maligne als ein anderweitig lokalisierter tumoröser Prozess. Prinzipiell können maligne Prozesse jedoch in allen Herzkammern angetroffen werden. (7)

Tumoren, die im Herzen metastasieren, sind:

- Nierenzellkarzinome
- Osteosarkome
- Bronchogene Karzinome
- Thymuskarzinoid
- Maligne Melanome (7)

## **1.6.2 Differentialdiagnostische Betrachtung kardialer Tumore - Überblick**

### **1.6.2.1 Zusammenfassende Systematik mit Klassifikation, Epidemiologie und histologischen Markern**

#### **1.6.2.1.1 Vorbetrachtungen**

Insgesamt schwanken die Angaben über die Häufigkeit primärer Herztumoren sehr (0,0017-10%). Im Krankengut einer großen Klinik wurden bei über 20000 Echokardiographien nur 30 Herztumoren (0,15%) diagnostiziert. Auch in großen Sektionsstatistiken werden Herztumoren selten und mit schwankenden Prozentzahlen ausgewiesen. Strauß und Merliss geben aus 489331 Autopsien aus den Jahren 1938 - 1942 (0,0017%) an. Höhere Angaben reichen über (0,03%) bis zu (0,28%) aller Autopsien. Etwa drei Viertel der primären Herztumoren waren gutartig. Es wurde eine Vielzahl primärer Herztumore unterschieden. (7)

## **1.7 Maligne Tumore**

Primäre maligne Tumoren des Herzens sind deutlich seltener als gutartige Gewächse. Ihr Anteil liegt im Kindesalter bei unter 10% und wird mit maximal 25% angegeben. Im Gegensatz zu den benignen Tumoren liegt die Geschlechtsverteilung bei 1:1, fast immer

findet sich ein perikardialer Erguss und die Häufigkeit begleitender Arrhythmien ist deutlich höher. Mit mehr als drei Vierteln bilden die Sarkome den Hauptanteil der malignen Erkrankungen am Herzen. Der Rest setzt sich im Wesentlichen aus Mesotheliomen und den seltener vorkommenden malignen Lymphomen zusammen. Man findet sie der Häufigkeit nach im rechten Vorhof, linken Vorhof, rechten Ventrikel, linken Ventrikel und am seltensten im Septum interventrikulare. Fast alle Tumoren werden erst nach chirurgischem Eingriff histologisch zugeordnet. Die Undifferenziertheit der meisten kardialen Sarkome macht dabei die korrekte histologische Klassifizierung oft schwierig. In einigen Fällen gelingt eine Zuordnung nicht, trotz Anwendung der modernsten Palette an immunhistochemischen Methoden und Befragung der erfahrensten Experten. In anderen Fällen ist sie klinisch irrelevant, da bei fortgeschrittenem Stadium schon nach der Perikardiotomie die Operation beendet werden musste. Die histologische Einordnung ist bei einigen Sarkomen immer dann zusätzlich erschwert, wenn sie ausgiebige myxoide Strukturen aufweisen. Diese können zur Verwechslung bzw. zur Fehldiagnose „Myxom“ führen. Sie werden in der Literatur als „Myxomimitatoren“ bezeichnet. In Einzelfällen erfolgt die Diagnosesicherung durch transvenöse Endomyokardbiopsie. (7)

Maligne Tumoren des Herzens sind:

- Angiosarkome (30%)
- Rhabdomyosarkome (20%)
- Maligne Mesotheliome (15%)
- Fibrosarkome (10%)
- Leiomyosarkome (0,2%)
- Myxosarkome (7)

## **1.7.1 Sonstige maligne Tumore**

Sonstige maligne Tumoren des Herzens sind:

- Maligne Lymphome
- Schwannome
- Osteosarkome
- Maligne Histiozytome
- Maligne Teratome
- Liposarkome
- Synoviasarkome (7)

## **1.8 Benigne Tumore**

Benigne Tumoren des Herzens sind:

- Myxom
- Papilläre Fibroelastome (Papillome)
- Rhabdomyome
- Fibrome
- Lipome
- Hämangiome

- Celotheliome

- Teratome (7)

### **1.8.1 Sonstige benigne Tumore**

Sonstige benigne Tumoren des Herzens sind:

- Lipomatöse Hypertrophie des Vorhofseptums

- Blutzysten bei Säuglingen im ersten Lebensjahr

- Bronchogene Zysten

- Hamartome

- Granularzelltumore

- Kardiale Phäochromozytome

- Paragangliome

- Neurofibrome

- Schwannome (7)

## **1.9 Differentialdiagnose der Nichttumore**

Die häufigste Fehldiagnose sind kardiale Thromben aller Herzhöhlen.

Folgende Nichttumoren führen ebenfalls zu intrakardialen Raumforderungen: Myokardabszesse, Echinokokkose, Löfflersche Endomyokardfibrose und kardiale Zysten.

Myokardabszesse findet man als Komplikation einer Sepsis oder einer Endokarditis. In Autopsieserien werden (00,20% - 01,50%) als Häufigkeit angegeben. Sie liegen

typischerweise in der Klappenebene. Als Erreger findet man in absteigende Häufigkeit: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus viridans und Salmonellenarten (7).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen, eingeteilt nach der Lokalisation des Tumors, sind in (Tabelle 5) zusammengestellt:

<b>Rechter Vorhof</b>	<b>Linker Vorhof</b>
<b>Trikuspidalklappenitium</b>	<b>Mitralklappenitium</b>
<b>Ebsteinanomalie</b>	<b>Pulmonale Hypertension</b>
<b>Vorhofseptumdefekt</b>	<b>Primäre Lungenerkrankung</b>
<b>Lungenembolie</b>	<b>Zerebrovaskulärer Insult</b>
<b>Pulmonale Hypertension</b>	<b>Endokarditis</b>
<b>Perikarditis constrictiva</b>	<b>Rheumatisches Fieber</b>
<b>Perikarditis</b>	<b>Myokarditis</b>
<b>Kardiomyopathie</b>	<b>Vaskulitis</b>
<b>Rechter Ventrikel</b>	<b>Linker Ventrikel</b>
<b>Pulmonalklappenstenose</b>	<b>Aortenklappenstenose</b>
<b>Infundibuläre Stenose</b>	<b>Subvalvuläre Stenose</b>
<b>Lungenembolie</b>	<b>Zerebrovaskulärer Insult</b>
<b>Pulmonale Hypertension</b>	<b>Murale Thromben</b>

**Tabelle 5. – Die wichtigsten nicht-tumorösen Differentialdiagnosen der Herztumoren (angelehnt an Calucci und Braunwald) (7)**

## **1.10 Therapie maligner kardialer Tumore inklusive differentialdiagnostischer Betrachtungen**

### **1.10.1 Allgemein**

Die umfassende und komplette chirurgische Resektion (R0 Resektion) bzw. Exstirpation der malignen intrakardialen Tumore unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) stellt die Therapie der Wahl dar. Die Indikation zur Operation ist primär durch das Wissen um die Diagnose gegeben. Bei jenen PatientInnen - vor allem bei denen, die einen ausgeprägten, womöglich hämorrhagischen Perikarderguss haben - erfolgt die Operation akut bzw. sehr dringlich. Ein intraoperativer Schnellschnitt zur prompten histologischen und immun-histochemischen Untersuchung durch einen erfahrenen Pathologen, ist die Grundvoraussetzung zur sicheren Erkennen maligner Prozesse und zur Einleitung der optimalen medikamentösen und chirurgischen Therapie. Ziel ist eine komplette Tumorentfernung unter Exzision eines adäquaten Anteils gesunden Gewebes des Endokards, des Septums oder unterschiedlicher Wandabschnitte, um damit die Gefahr eines Rezidivs zu verringern. Eine selten indizierte therapeutische Vorgangsweise bei inoperablen Herztumoren besteht in der Möglichkeit der Herztransplantation. Voraussetzung dafür ist, dass keine Fernmetastasen vorhanden sind. Die Ausbreitung auf die Vorhöfe wird durch den Mittersatz eines Teils der Hohlvenen übergangen. Die Inspektion aller Herzhöhlen ist generell gefordert, entsprechend den präoperativ erhobenen bildgebenden Befunden. Um dies zu gewährleisten, wurde bereits 1984 vor allem durch Maurasti et al. der biatriale Zugang zum Herzen empfohlen. Zweiteingriffe und Mehrfacheingriffe werden immer wieder beschrieben, um Rezidive operativ zu beseitigen. Dies trifft für Rezidive und Metastasen maligner Herztumore, insbesondere symptomatische bzw. die Lebenszeit begrenzende Infiltrate zu. (7)

Sofern Fernmetastasen bei vertretbarem Risiko operativ entfernt werden können, sollten sie exzidiert werden. (6) Ziel ist dabei:

1. eine Tumorlastreduktion,
2. eine mögliche Lebensverlängerung,
3. eine mögliche Verlängerung eines beschwerdefreien Intervalls bzw. der Lebensqualität, sowie
4. eine Beseitigung lebensbedrohlicher oder hämodynamisch wirksamer Metastasen.

## 1.10.2 Operative Therapie

### 1.10.2.1 Standardoperationstechnik kardialer Tumoren

Seit der ersten Tumorresektion am Herzen durch Crafoord 1954 hat sich die Operationstechnik kardialer Tumore weiterentwickelt. Vor Operationsbeginn muss dem Operateur bewusst sein, dass bis zum Abklemmen der Aorta und der Pulmonalarterie die Manipulation am Herzen und das Einbringen der Kanülen für die Herz-Lungen-Maschine (HLM) sehr vorsichtig erfolgen muss, sodass der Tumor in dieser Phase nicht durch die mechanischen Alterationen bricht und embolisiert. Zugang der Wahl ist die mediane Sternotomie. Als Alternative gilt die rechte anterolaterale Thorakotomie. Im Standardfall erfolgt die Operation unter Verwendung der HLM am kardioplegierten Herzen. Dazu erfolgt die arterielle Kanülierung der Aorta ascendens kurz unterhalb Trunkusabgangs und die getrennte venöse Kanülierung mittels zweier über den rechten Vorhof die Hohlvenen sondierenden Kathetern. Es wird bevorzugt die Normothermie bzw. die milde Hypothermie und zum Stilllegen des Herzens intermittierende Blutkardioplegie nach Buckberg, mit vorteilhaften Ergebnissen. Zur Ausschaltung des Blutstromes erfolgt die Abklemmung der Aorta und die Drosselung der Hohlvenen durch Torniquets. Bei Tumoroperationen verzichtet man grundsätzlich auf die Freipräparation zwischen Aorta und Pulmonalis und Klemmen zur Verhinderung des Abschwemmens von Tumorpartikeln in die Lungenstrombahn die beiden großen Gefäße gleichzeitig aus. Einen direkten Ventsauger benutzt man bei diesen Operationen nicht, sondern bevorzugt die Einlage eines individuell platzierbaren Kugelsaugers. (7)

Nach Stilllegung des Herzens erfolgt entsprechend der Lokalisation die Eröffnung des Herzens. In vielen Fällen handelt es sich um einen Tumor des rechten Vorhofs, eventuell am Vorhofseptum. (7)

Es hat sich der Zugang über den rechten Vorhof bewährt. Es wird die tumortragende Septumwand mit einer Mikuliczklemme oder Pinzette angeklemt und danach die Septumwand im Gesunden um den Tumor im gesunden ausgeschnitten. Wichtig ist es, die Haftstelle des Tumors an der Herzwand nach Möglichkeit mit Sicherheitsabstand (1 cm) zu exzidieren. Es empfiehlt sich die Nutzung eines kleinen Löffels, da hiermit die Tumorentfernung ohne einen Zerfall des Tumors risikoärmer ist. Um Tumorrezidive zu vermeiden, ist es sinnvoll, die Schnittkanten mit dem Thermokauter zu verschorfen je nach vorliegender Bildgebung. Anschließend wird der entstandene Vorhofseptumdefekt mit

Hilfe eines Patches verschlossen. Es wird PTFE oder Goretex bevorzugt - nur in seltenen Fällen kommt ein fixierter Perikardpatch zur Anwendung. (7)

Handelt es sich um einen linksatriales Tumor, bietet sich der Zugang posterior der interatrialen Grube an. Diesen kann man bei Bedarf leicht zu einem biatrialen Zugang erweitern. (7)

Da die Tumore des rechten Ventrikels meist von der infundibulären Wand ausgehen, ist der beste Zugang in diesen Fällen die Ventrikulotomie rechts. (7)

Die Entfernung von linksventrikulären Tumoren kann durch die Aortenklappe hindurch unter vorsichtiger Retraktion der Klappentaschen versucht werden (7).

Nach Entfernung eines herzklaappennahen Tumors erfolgt immer die Inspektion der betroffenen Klappe auf exakte Funktion. Dies geschieht in der Plegiezeit mittels Füllung auf bzw. hinter der Klappe. (7)

Besonders wichtig ist die Entlüftung aller Herzhöhlen. Die Herzhöhlen werden mit einfacher oder doppelter unterbrochener Fortlaufnahttechnik verschlossen. Zusätzlich Widerlagernähte dienen nach Bedarf der weiteren Abdichtung einer Naht. Nach Freigabe der großen Gefäße und ausreichender Reperfusion erfolgt die Entwöhnung von der HLM. Als ausreichende Reperfusion definieren wir mindestens ein Drittel der Aortenabklemmzeit. Anschließend erfolgen die Dekanülierung und der mehrschichtige Thoraxverschluss in üblicher standardisierter Weise mittels Drahtcerklagen, Pektoralisfasciennaht und Intrakutanfortlaufnaht oder Klammernahtreihe. (7)

Bei malignem Melanom findet die präoperative Bilddiagnostik beispielsweise einen hämodynamisch wirksamen Tumor im rechten Atrium nahe der Trikuspidalklappe. Intraoperativ zeigt sich dann jedoch häufig eine multiple Satellitentumorbesiedelung, häufig auch Perikard und Pleura betreffend, sodass eine komplette Resektion nicht möglich ist. Es erfolgt nun die komplette Resektion des Haupttumors und einzelner resektabler Satellitenmetastasen, um dem PateintInnen ein möglichst langes asymptomatisches Überleben zu ermöglichen. (7)

### **1.10.2.2 Besonderheiten herzchirurgischen Vorgehens, operative Alternativen und minimal-invasive Techniken**

Die klassische mediane Sternotomie eröffnet den besten Zugang zum Herzen und bietet auch die besten Möglichkeiten, bei intraoperativen Befunderweiterungen gezielt reagieren zu können. Bis zum Anschluss der HLM kommt es darauf an, das Herz so wenig wie möglich aus seiner Position zu bewegen und vor allem Luxationsbewegungen zu vermeiden, da dies bei vulnerablen Tumoren zu Embolisationen führen kann. (7)

Der Maschinensauger wird nach Eröffnung der tumortragenden Herzhöhlen zu Gunsten eines Verlustsaugers abgelegt, um eine Tumorzellverschleppung über die Herz-Lungen-Maschine zu vermeiden. (7)

Sollten Anteile einer Herzklappe in den Tumorprozess mit einbezogen sein, so macht man sich die Erfahrungen aus der Herzklappenchirurgie zunutze. Falls eine komplette Resektion des Malignoms möglich ist, wobei meist ein Herzklappenersatz nötig ist, ist sie oft umfangreich. Die anschließende Wiederherstellung der Herzanatomie kann daher durchaus auch eine koronare Bypassoperation beinhalten. Gelegentlich ist die Implantation eines Herzschrittmachers bei Auftreten einer hochgradigen Reizleitungs- oder Bildungsstörung nötig. (7)

Bei primären linken Herzvorhoftumoren gibt es drei mögliche chirurgische Ansätze. Die erste ist eine Methode, die für Standard-Mitralklappen- oder linke Vorhofchirurgie verwendet werden. Obwohl dieses Verfahren für kleine oder posterior gelegene linke Vorhoftumore gut geeignet ist, können große anteriore Tumore, die im Bereich des vorderen Mitralklappensegel und der Aortenwurzel liegen, schwer zu reseziieren sein. (7)

Als zweite aufwändige Technik ist in seltenen Fällen eine Autotransplantation am besten geeignet. Maligne Tumoren des linken Vorhofs haben sich aufgrund ihrer posterioren Lage und der Schwierigkeit der chirurgischen Exposition als problematisch erwiesen. Die Technik der Herzexplantation, Ex-vivo-Resektion und Herzrekonstruktion sowie die Reimplantation - das kardiale Autotransplantationsverfahren - wurde entwickelt, um dieses anatomische Problem zu lösen. Die kardiale Autotransplantation wurde auf der Grundlage der Arbeiten von Prof. Cooley am Texas Heart Institute entwickelt. Sie wurde für primäre linksventrikuläre kardiale Neoplasmen entwickelt, um ein chirurgisches Verfahren in einem Bereich mit schwieriger Anatomie zu erleichtern, ohne Notwendigkeit von Spenderorganen und der mit einem orthotope kardialen Transplantation einhergehenden Immunsuppression. Obwohl die Langzeitergebnisse der Technik bei malignen Tumoren

enttäuschend sein können, sollte die Methode für ausgedehnte gutartige Läsionen besser geeignet sein. (17)

Der dritte Ansatz ist eine standardisierte orthotope Herztransplantation. Obwohl dieses Verfahren die beste Option für eine vollständige Exzision darstellt, erfordert es die Verwendung eines Organs bei bekannter Spenderorganknappheit und lebenslange Immunsuppression mit unbekanntem Effekt auf verbleibende maligne Zellen. (17)

Aufgrund der häufig vorliegender Satellitenmetastasen, häufig auch das Mediastinum betreffend, ist bei intrathorakaler Melanombesiedelung die Durchführung einer Autotransplantation bzw. einer Herztransplantation nicht möglich. (17)

### **1.10.2.3 Operationstechnik**

Die kardiale Autotransplantation unterscheidet sich in einigen technischen Details von der üblichen orthotopische Herztransplantation. Erstens muss die rechte Vorhofanastomose bikaval durchgeführt werden. Zweitens muss die Exzision des Herzens präzise sein um wichtige Strukturen wie den Koronarsinus zu erhalten. (17)

Nach Einleitung des kardiopulmonalen Bypasses, werden cavale Tourniquets platziert, die Aorta wird geklemmt und es wird eine standardmäßige, kalte, antegrade kaliumhaltige Blutkardioplegie Lösung verabreicht. Die cavalen Tourniquets werden angezogen. Der linke Vorhof wird dann unmittelbar hinter der interatrialen Furche geöffnet und der Tumor untersucht. Für den Fall, dass der Tumor zu groß ist oder sich in einer Position befindet, in der er trotz ausgedehnter Öffnung der Vena cava superior nicht ausreichend gesehen werden kann, kann die Vena cava superior 1 cm unter der Kanüle durchgeschnitten werden und die durchtrennte Vena cava inferior 1 cm über der Kanüle. Die aufsteigende Aorta ist unmittelbar hinter der sinotubulären Verbindung geteilt, und die Pulmonalarterie ist 1 cm proximal zu ihrer Bifurkation geteilt. Der linke Vorhof wird dann unmittelbar vor den Lungenvenen ausgeschnitten. Eine Inzision muss hinter der Mitralklappe und dem linken Herzohr liegen. Dies ermöglicht das Entfernen des Herzens, das sich in einem Eisbad befindet. Das hintere Perikard wird dann auf jeden Tumor untersucht, der, falls vorhanden, reseziert und durch Perikard ersetzt wird. Nach Platzierung des Herzens im Eisbad besteht eine hervorragende Exposition des Tumors für eine radikale Resektion und eine präzise Rekonstruktion. Das Herz wird mit einem laufenden 3-0-Polypropylen-Nahtmaterial für die linksatriale Anastomose reimplantiert - eine Technik, die der bei einer herkömmlichen orthotopie Herztransplantation angewendeten Technik sehr ähnlich ist. Die untere Hohlvene wird dann mit einem 4-0-Polypropylen-Nahtmaterial repariert. Wenn der Spalt für ein

alleiniges Nähen zu groß erscheint, kann ein 20-mm-GORETex®-Implantat als Interponat verwendet werden. Die Vena cava superior sowie die großen Arterien werden mittels Polypropylen-Fortlaufnaht (4-0) verschlossen. (17)

### 1.10.3 Medikamentöse Zusatztherapie nach herzchirurgischer Tumor- bzw. Metastasen Chirurgie

Eine Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation ist in gewissen Fällen notwendig. Die nachfolgende (Tabelle 6) gibt einen Überblick über die Indikationen zu Antikoagulation nach Tumoroperation am Herzen. (7, 18)

Indikation	Antikoagulation	ASS	INR
<b>Mechanischer Klappenersatz Aortenposition</b>	<b>Dauerhaft</b>	-	<b>2,5 – 3,5</b>
<b>Mechanischer Klappenersatz Mitralposition</b>	<b>Dauerhaft</b>	-	<b>3,0 – 4,0</b>
<b>Biologischer Klappenersatz mit Gerüst</b>	<b>3 Monate danach</b>	- ASS	<b>2,5 – 3,5</b>
<b>Intrakardialer PTFE-Patch</b>	<b>3 Monate danach</b>	- ASS	<b>2,5 – 3,0</b>
<b>Ausgesprochen raue bzw. Verletzte Herzinnenflächen</b>	<b>3 Monate danach</b>	- ASS	<b>3,0 – 3,5</b>
<b>Biologische Klappenersatz ohne Gerüst</b>	<b>keine</b>	ASS	-
<b>Perikard-Patch</b>	<b>keine</b>	ASS	-
<b>PatientInnen mit Begleiterkrankungen</b>	<b>keine</b>	ASS	-

**Tabelle 6. – Indikationen zur Antikoagulation nach kardialen Operationen – ESC – Guidelines (7, 18)**

#### **1.10.4 Operationstechnik bei Lungenmetastasen**

Das Ziel der Operation bei PatientInnen mit Lungenmetastasen ist die vollständige Entfernung aller sicht- bzw. tastbaren Lungenmetastasen bei gleichzeitig maximaler Schonung und Erhaltung von gesundem Lungenparenchym. Sind Lungenmetastasen peripher gelegen und befinden sich unmittelbar subpleural, können sie mittels einer atypischen Segmentresektion parenchymsparend entfernt werden. Bei zentraler Lage kann je nach Situation eine anatomische Resektion (anatomische Segmentektomie, Lobektomie, Bilobektomie bis zur Pneumonektomie) erforderlich werden. Nach dem „International Registry of Lung Metastases“ wurden in 67% Keilresektionen, in 9% Segmentektomien, in 21% Lobektomien oder Bilobektomien und in 3% Pneumonektomien durchgeführt. (19)

Da in vielen Fällen auch zentral gelegene Herde bestehen, wird durch eine klassische Segmentresektion unnötigerweise gesundes Lungengewebe geopfert. Die Resektion wird dabei keilförmig von peripher nach zentral geführt und entfernt an der Spitze des so erzielten Keils den Herd. Alles peripher des Herdes gelegene Lungenparenchym sollte jedoch zur Erhaltung der bestmöglichen respiratorischen Reserve geschont werden. (19) Mittels Lasertechnologie werden, im Gegensatz zu anderen Lungenmetastasen, PatientInnen mit malignem Melanom nicht therapiert. (19)

Es scheint, dass eine atypische Segmentresektion zur Entfernung von Lungenmetastasen, entweder per Laser oder in klassischer Weise als Keilresektion, ebenso effektiv ist wie eine anatomische Resektion. In einer Metaanalyse von insgesamt 20 Arbeiten zu pulmonaler Metastasektomie nach kolorektalem Karzinom wurde gezeigt, dass das Resektionsausmaß kein signifikanter prognostischer Faktor für das gesamte Überleben ist. Diese Ergebnisse unterstützen die Durchführung parenchymsparender Resektionen mittel Lasertechnologie, sofern eine Resektion aller Herde im Gesunden gewährleistet ist. (19)

##### **1.10.4.1 Postoperative Prognose bei PatientInnen mit pulmonalen Melanommetastasen**

Die Prognose von PatientInnen mit Melanommetastasen ist insgesamt ungünstig. Zu diesem Thema liegen nur wenige Berichte vor, wobei die Indikation zur chirurgischen Behandlung oft infrage gestellt wird. In einer rezenten Studie wurden 1720 PatientInnen mit pulmonalen Melanommetastasen untersucht. Nach kompletter Resektion betrug die

mediane Überlebenszeit 19 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate 21%, im Vergleich bei PatientInnen mit unvollständigen Resektionen 11 Monate und 13% entsprechend. Als signifikante prognostische Faktoren wurden ein nodulärer histologischer Typ, das krankheitsfreie Intervall, die Anzahl der Metastasen, das Vorhandensein extrathorakaler Metastasen und die Qualität der Resektion gefunden. Insgesamt resultiert jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil dieser PatientInnen nach thorakaler Metastasektomie. (19)

## **1.10.5 Aktueller Standard für die systemische Behandlung fortgeschrittener Melanome**

### **1.10.5.1 Überblick**

Sie ist palliativ. Es sollte immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung des bestmöglichen Erhalts der Lebensqualität erfolgen. (6)

**Klassische Chemotherapie:** Der Stellenwert einer Chemotherapie mit Dacarbazin (DTIC), die lange als Goldstandard für die Therapie des metastasierten Melanoms angesehen wurde, ist wesentlich zurückgegangen. Die Ansprechraten sind deutlich schlechter als der immunonkologischen und zielgerichteten Therapien. (6) Nebenwirkungen sind unter anderem Übelkeit, Hepatotoxizität und Myelosuppression. (6) Weitere beim fortgeschrittenen Melanom eingesetzte Chemotherapeutika sind Fotemustin, Temozolomid, Cisplatin und Paclitaxel, die z.T. auch in Kombination verwendet werden. (6) Polychemotherapien zeigen gegenüber Monochemotherapien jedoch keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebensrate. (6)

In den letzten Jahren wurden neue medikamentöse Therapiekonzepte entwickelt. Sie beruhen entweder auf der Verstärkung einer T-Zell-Reaktion gegen die Tumorzellen (immunonkologische Therapie) oder auf einer Antagonisierung von Signalwegen, die infolge von Genmutationen von Signalwegskomponenten fehlreguliert sind (targeted therapy). Vor Auswahl des geeigneten Therapieansatzes erfolgen molekulargenetische Untersuchungen zur Ermittlung des Mutationsstatus relevanter Gene im Tumorbiopsiematerial. Aktuell wird der Mutationsstatus des BRAF-Gens (an der Position

BRAF V600), des NRAS-Gens (an Position NRASQ61), sowie der des KIT-Gens (in mehreren Exonen, Therapieansprechen in Exon 11 und 13) analysiert. Wenn entsprechende Mutationen vorliegen, können zielgerichtete Pharmaka eingesetzt werden. (6)

**Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren:** Antikörper gegen Immuncheckpoint-Komponenten hemmen die Immuntoleranz gegenüber Melanomzellen und führen durch Aktivierung des Immunsystems zur Regression des Tumors. (6) Aktuell stehen Antikörper gegen die T-Lymphozyten exprimierten Rezeptoren CTLA-4 (Ipilimumab) und PD-1 (Nivolumab und Pembrolizumab) zur Verfügung, sowie die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab die physiologischerweise ein hemmendes Signal vermitteln. Die Gabe von Ipilimumab und/oder Nivolumab oder Pembrolizumab blockiert das hemmende Signal und bewirkt so eine Aktivierung einer T-Zell-Immunreaktion gegen die Tumorzellen. Die Effektivität dieser Therapie ist umso größer, je höher die Mutationslast der Tumorzellen ist, da diese mit einer höheren Anzahl von Neoantigenen bzw. der Epitopen einhergeht, die wiederum die T-Zell-Immunreaktion stimulieren. Die Kehrseite einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist ein erhöhtes Risiko für unerwünschte (Auto-) Immunreaktionen, die sich u.a. als Kolitis, Hepatitis, Pneumonitis oder Endokrinopathie (u.a. Hypophysitis) äußern können. PD-1 Inhibitoren haben in der Monotherapie eine größere Wirksamkeit gegen das metastasierte Melanom als der CTLA4-Antikörper allein; Kombinationstherapien aus beiden (CTLA-4 und PD-1 Antikörpern) haben sich als ausgesprochen wirksam (und nebenwirkungsträchtig) erwiesen. (6)

**Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren:** Knapp die Hälfte der Melanome weist eine Mutation im BRAF-Gen an der Position BRAFV600 (BRAF V600E und BRAF V600K) auf, die zu einer konstitutiven Aktivierung des BRAF/MEK/ERK-Signalwegs führt. Diese lässt sich pharmakologisch durch BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib) antagonisieren. Die Kombination mit einem MEK-Inhibitor (Dabrafenib + Trametinib oder Vemurafenib + Cobimetinib, Encorafenib und Binimetinib) verzögert die Entwicklung von Resistenzen und verlängert das Überleben. Zielgerichtete Therapieansätze mit BRAF/-MEK-Inhibitoren führen zu einer raschen Reduktion der Tumorlast (rascher als Immuncheckpoint-Inhibitoren), können aber durch Resistenzentwicklung mit der Zeit ihre Wirksamkeit verlieren. (6)

**Therapie mit KIT-Inhibitoren:** Mutationen des KIT-Gens finden sich in einem Teil der PatientInnen Schleimhautmelanom und akral-lentiginösem Melanom. Hier kann eine Therapie mit den KIT-Inhibitoren Imatinib oder Nilotinib erwogen werden. (6)

**Behandlung mit onkolytischen Viren:** Es handelt sich hier um einen neuen Therapieansatz. Talimogen Laherparepvec (T-VEC) ist ein onkolytisches, von HSV-1 abgeleitetes gentechnisch modifiziertes Virus, das in Tumoren injiziert wird und sich in diesen repliziert und GM-CSF bildet welches eine systemische Immunreaktion gegen das Melanom fördert. Das Medikament ist zugelassen für metastasierte Melanome der Stadien IIIB, IIIC und IV (M1a). (6)

## **1.10.6 Neuere additive Therapieformen - Detaildarstellung**

### **1.10.6.1 Immuntherapie**

In den letzten Jahren gewinnt die sogenannte personalisierte Medizin, durch Erforschung und Weiterentwicklung bis zur klinischen Anwendbarkeit der Erkenntnisse aus der Tumorgenetik eine immer wichtigere Rolle. Eine rezente Form der additiven Therapie stellt die Immuntherapie unter Anwendung von monoklonalen Antikörpern gegen spezifische Antigene des Tumors dar. (20)

#### **1.10.6.1.1 Immuntherapie des malignen Melanoms**

Die Immuntherapie verändert derzeit die Landschaft der Onkologie. Heutzutage umfasst der Standard der Behandlung bei metastasierten oder nicht resezierbaren Melanomen immunmodulierende Modalitäten wie Anti-PD-1-Medikamente (Nivolumab, Pembrolizumab) und den Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab. Die mit diesen Behandlungen verbundenen Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sind beispiellos und wurden in Studien der Phase III bestätigt. Die Wirksamkeit der Immuntherapie im metastatischen Umfeld kann bei einigen PatientInnengruppen durch Kombination beider Antikörpertypen weiter verbessert werden. Neueste klinische Daten deuten darauf hin, dass eine adjuvante Behandlung günstig sein

kann. Andere Behandlungsansätze, die auf einer immunologischen Reaktion basieren (z. B. onkolytische Viren oder adaptive Zelltherapie), können sich in bestimmten klinischen Situationen als nützlich erweisen. Die Zukunft der Melanombehandlung entwickelt sich immer noch weiter, neue molekulare Ziele werden gefunden, und die derzeitigen Bemühungen werden erwartungsgemäß zu einer weiteren Verbesserung des Überlebens der PatientInnen führen. (20)

Der molekulare Mechanismus der Immuntherapie beruht auf der Wechselwirkung zwischen dem Immunsystem und den auf der Oberfläche der Krebszellen vorhandenen Molekülen. Die Immunreaktion gegen Neoplasmen wird hauptsächlich durch das adaptive Immunsystem und die zytotoxischen Lymphozyten T vermittelt. Um auf jede fremde Zelle zu reagieren, müssen T Lymphozyten aktiviert werden, und die zytotoxische Antwort kann über zwei Signale gestartet werden: Das erste Signal wird T-Zell-Rezeptor (TCR) vermittelt, wenn das spezifische Antigen auf einer Antigen-präsentierenden Zelle (APC) gebunden ist. Das sekundäre Signal basiert auf der Wechselwirkung zwischen einem CD28-Rezeptor auf der Lymphozytenoberfläche und CD80 / 86 auf APC. (20)

Die ersten der von der FDA zugelassenen Substanzen zur Immuntherapie bei metastasierten / nicht resezierbaren kutanen Melanomen, umfassen Anti-PD-1-Medikamente (Nivolumab, Pembrolizumab) und Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab. Heutzutage erforschen zahlreiche klinische Studien verschiedene Kombinationen, insbesondere für MelanompatientInnen, die eine Progression bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren hatten. Die letzten Daten aus klinischen Studien, die PatientInnen mit fortschreitendem Krankheitsverlauf bei Immuntherapien unterzogen wurden, belegten die Sicherheit und Wirksamkeit des Immun-Checkpoint-Proteins LAG-3-Antikörper in Kombination mit Nivolumab, der bei 55 MelanompatientInnen bewertet wurde. Die Ansprechrate betrug 20%. vs. 7%. Die Phase III Studie ist im Laufen. Die nächste Kombination eines bei 22 PatientInnen getesteten onkolytischen Erkältungsvirus (CVA21) mit Ipilimumab bestätigte eine hohe Rate langanhaltender Reaktionen bei 10 PatientInnen (4 PatientInnen hatten eine vollständige Remission). Die vielversprechendste Möglichkeit bei MelanompatientInnen, die zuvor mit Immun-Checkpoint-Antikörpern behandelt wurden, ist Entinostat mit Pembrolizumab aufgrund einer Ansprechrate von 31%. (20)

### **1.10.6.1.1.1 Checkpoint-Inhibitoren**

#### **1.10.6.1.1.1.1 Antikörper gegen CTLA-4**

1987 identifizierte James P. Allison das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4), das T-Zellen daran hindert, Tumorzellen anzugreifen. Die Hypothese lautete, dass eine Blockade des CTLA-4 das Immunsystem gegen Krebszellen aktivieren könnte. 1996 gab es die ersten Daten zur Antitumoraktivität der Blockade von CTLA-4-Molekülen in Mäusen, die es ermöglichen, das neue Molekül in die frühe Phase der klinischen Studie einzuführen. Im Jahr 2010 wurden die hervorragenden Daten aus der III-Phase-Studie MDX010-20 über die Antitumoraktivität von Ipilimumab präsentiert. Unmittelbar danach wurde das Medikament bei fortgeschrittenem Melanom registriert. Seine Wirksamkeit als 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate betrug 46% bzw. 24% für Ipilimumab und 25% bzw. 14% für die Kontrollgruppe. Die umfangreichste Gruppe wurde in einem Artikel von Schadendorf et al. beschrieben und umfasste 1861 Fälle aus der 2 III-Phase, 8 II-Phase-Studien, 2 Beobachtungsstudien sowie 2965 PatientInnen, die Ipilimumab im Rahmen eines erweiterten Zugangsprogramms erhielten. Der Follow-up-Zeitraum erreichte 10 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 21% und nach dieser Periode wurde ein Plateau beobachtet. Ein Sicherheitsproblem durch Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten, die bei 18% - 23% der PatientInnen auftrat, führte am häufigsten zu Kolitis, Hautexanthenen und Endokrinopathien. (20)

#### **1.10.6.1.1.1.2 Antikörper gegen den programmierten Tod-1 (PD-1)**

In den 1990er Jahren haben Okazaki et al. entdeckte ein Molekül auf T-Zellen, das als programmierter Tod 1 (PD-1) bezeichnet wurde. Im Jahr 1992 entdeckte Tasuku Honjo PD-1 an der T-Zell Oberfläche und untersuchte seine Bedeutung T-Zellinhibitor genau. Seine und weitere Untersuchungen im Tierexperiment ebneten den Weg für die Verwendung von PD-1 in der zielgerichteten Therapie von TumorpatientInnen. Fast 20 Jahre später wurde ein Antikörper gegen PD-1 entwickelt. Die klinischen Daten zeigen, dass Anti-PD1-Immunglobuline bei Melanomen am wirksamsten waren. Im CheckMate 066 wurde ein solches Medikament (Nivolumab) 210 PatientInnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom verabreicht. Das mittlere overall survival (OS) wurde nicht erreicht und die 1-Jahres-Überlebensrate betrug (72,90%). Das mittlere progression-free survival (PFS) betrug 5,1 Monate. In der KEYNOTE-006-Studie wurde Pembrolizumab, das alle 2 Wochen oder alle 3 Wochen verabreicht wurde, mit Ipilimumab in 4 Dosen alle

3 Wochen verglichen. Die 1-Jahres-Überlebensrate erreichte in diesen Gruppen (74,10%), (68,40%) bzw. (58,20%). Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab zeigten eine beispiellose Wirksamkeit und eine deutlich verbesserte Prognose bei MelanompatientInnen. Neueste Daten legen auch nahe, dass das Ansprechen auf die Behandlung auch nach Beendigung der Immuntherapie dauerhaft ist. Langzeitergebnisse der KEYNOTE-006-Studie zeigen, dass 91% der PatientInnen, die das 2-jährige Protokoll beendet hatten, keinen Fortschritt erzielten. Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab weisen ein noch bevorzugteres Sicherheitsprofil als Ipilimumab auf. Immunbedingte unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 (gemäß CTCAEv4) traten bei (10,10%–13,30%) der PatientInnen auf und waren gewöhnlich mit systemischen Glukokortikosteroiden beherrschbar. (20)

#### **1.10.6.1.1.3 Kombination von Anti-PD-1 und Anti-CTLA-4**

Basierend auf den Ergebnissen vorklinischer Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung von zwei Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD-1 und Anti-CTLA-4) mit einer erhöhten Infiltration mit Entzündungszellen (T-Lymphozyten) und einer signifikant höheren Antitumorwirksamkeit der Kombination assoziiert war als mit Ipilimumab allein. Die Ergebnisse der Checkmate-069- und -067-Studien belegen, dass die Kombination eine beeindruckende klinische Antitumoraktivität erzeugt. Im Jahr 2015 bestätigten die Ergebnisse der Phase-III-Studie CA209-067 (CheckMate 067) für metastasierte / nicht resezierbare Melanompopulationen den klinischen Nutzen einer Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Die höchste Rücklaufquote wurde im Kombinationsarm erreicht, eine Monotherapie mit Nivolumab war jener mit Ipilimumab überlegen; der Response betrug (57,60%, 43,70% und 19,00%). Darüber hinaus hatte die Kombination aus Checkpoint-Inhibitoren bei metastasierenden MelanompatientInnen die höchste bisher veröffentlichte Wirksamkeit - der mediane PFS betrug 11,5 Monate (95,00% -KI: 8,9–16,7) und war mit Ipilimumab allein (2,9 Monate) signifikant länger als der Median % CI: 2,8–3,4). (20)

Die Gesamtüberlebenszeit war auch unter Kombinationstherapie verbessert (2-Jahres-OS betrug (64,00%) bei Kombination mit (59,00%) bei Monotherapie mit Nivolumab und (45,00%) bei Ipilimumab). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei (82,10%) der PatientInnen in der Nivolumab-Gruppe, (95,50%) der PatientInnen in der Nivolumab-Ipilimumab-Gruppe und (86,20%) der PatientInnen in der Ipilimumab-Gruppe

auf. Die häufigsten Nebenwirkungen im Kombinationsarm waren Diarrhö (44,10%), Müdigkeit (35,10%) und Pruritus (33,20%). Der Grad 3/4 der Nebenwirkungen war auch in der Nivolumab-Ipilimumab-Gruppe (55,00%) höher als in der Nivolumab-Gruppe (16,30%) oder der Ipilimumab-Gruppe (27,30%). Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen den klinischen Nutzen der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie, es ist jedoch zwingend erforderlich, das Toxizitätsprofil zu berücksichtigen. In der Biomarker-Studie wurden die PatientInnen nach dem PD-L1-Status unterteilt. In der Bevölkerung mit positivem PD-L1 (mehr als 5% der Zellen mit positiver Expression) betrug das mittlere progressionsfreie Überleben 14,0 Monate (95,00% CI: 9,1 bis nicht erreicht) in der Nivolumab-Gruppe 14,0 Monate (95,00% CI: 9,7 bis nicht erreicht) in der Nivolumab-Ipilimumab-Gruppe und 3,9 Monate (95,00% CI: 2,8–4,2) in der Ipilimumab-Gruppe. Bei PatientInnen mit negativem PD-L1-Tumorstatus betrug das mittlere progressionsfreie Überleben 5,3 Monate (95,00% CI: 2,8–7,1), 11,2 Monate (95,00% CI: 8,0 bis nicht erreicht) und 2,8 Monate (95,00% CI: 2,8–3,1). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren die beste Option ist, wenn die PD-1-Expression unter 5% liegt. In anderen Fällen reicht das Nivolumab alleine aus, um mit einem weniger toxischen Profil zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen. Heutzutage wird Ipilimumab als Monotherapie nicht als First-Line-Therapie bei metastasiertem Melanom angesehen. Nivolumab oder Pembrolizumab sollten als Monotherapie oder die Kombination Nivolumab mit Ipilimumab verabreicht werden. (20, 21)

Im Jahr 2018 erhielten James P. Allison (University of California, Berkeley) und Tasuku Honjo (Kyoto University) den Nobelpreis für Medizin für ihre Entdeckung der Krebstherapie durch Hemmung der negativen Immunregulation.

#### **1.10.6.1.1.1.4 Talimogene Laherparepvec (T-VEC)**

Während zuvor beschriebene Substanzen monoklonale Antikörper sind und am Mechanismus der Checkpoint-Blockierung wirken, ist der letzte - T-VEC ein einzigartiges Beispiel für ein onkolytisches Virus, das genetisch modifiziert wurde, um auf Tumorzellen zu zielen sowie die antineoplastische Immunantwort zu verstärken. Während der Gentechnik von T-VEC wurde das Gen für den Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) induziert, während Gene, die ICP34.5 und ICP47 kodieren, vollständig deletiert wurden, um die Tumorselektivität sicherzustellen. In einer Phase-III-Studie wurde T-VEC mit einer subkutanen Injektion von GM-CSF bei einer

Gruppe von 436 PatientInnen mit Stadium IIIB, IIIC oder IV unresezierbarem Melanom verglichen. Es zeigte sich ein bemerkenswerter klinischer Nutzen mit dauerhaften Reaktionen in der Subgruppe von PatientInnen mit Stadium IIIB / IIIC / IVM1a, bei denen das mediane OS 41,1 Monate erreichte. (20)

### **1.10.6.1.2 Behandlung des metastasierten Melanoms**

Die moderne systemische Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter Melanome umfasst eine gezielte Therapie und Immuntherapeutika. Für das Melanom mit der Hot-Spot-Mutation im BRAF-Codon V600, die in etwa 50% der Fälle vorkommt, wurde eine zielgerichtete Therapie entwickelt. In einer Reihe von Studien wurde nachgewiesen, dass die wirksamste Behandlung für diese PatientInnengruppe die Kombination eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors ist. Weltweit zugelassene IO-Mittel für den routinemäßigen klinischen Einsatz umfassen drei Checkpoint-Inhibitoren - zwei Anti-PD1-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab), ein Anti-CLTA-4-Antikörper (Ipilimumab), eine Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab und einen Vertreter einer neuen Therapiegruppe, das onkolytische Virus, talimogene Laherparepvec (T -VEC). (20)

#### **1.10.6.1.2.1 Adjuvante Therapie**

Bis vor kurzem war die Behandlung des resezierten Melanoms die Behandlung mit Interferon. Die Auswirkungen dieser Behandlung auf das Überleben waren begrenzt. Die veröffentlichten Ergebnisse der EORTC 18071-Studie haben diesen Standard jedoch verändert. In dieser randomisierten Phase-3-Studie wurde Ipilimumab (10 mg / kg) mit Placebo bei PatientInnen verglichen, bei denen eine vollständige Resektion des Melanoms im Stadium III gelungen war. In dieser Studie wurden 951 PatientInnen randomisiert (1: 1) für 4 Dosen alle 3 Wochen mit Ipilimumab behandelt, dann alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Placebo. Die 5-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens betrug in der Ipilimumab-Gruppe 41% und in der Placebo-Gruppe 30%. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug in der Ipilimumab-Gruppe 65% und in der Placebo-Gruppe 54%. Mit einem medianen Follow-up von 2,7 war das mediane relapse-free survival (RFS) auf dem Ipilimumab-Arm signifikant höher als bei Placebo. 26,1 vs. 17,1 Monate. Die Verbesserung wurde in beiden PatientInnengruppen

festgestellt, sowohl für Makro- und / oder Mikrometastasen an den regionalen Lymphknoten. Der Effekt der Behandlung war in der Gruppe mit Ulzeration der primären Lokalisation noch bemerkenswerter. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen wurden in der Ipilimumab-Gruppe signifikant häufiger beobachtet als in der Placebo-Gruppe: 54% der PatientInnen hatten einen Grad der Toxizität von 3/4. CTCAE v. 4.0 im Vergleich zu 25% der Placebo-Gruppe. In der Hälfte der Gruppe, die mit Ipilimumab behandelt wurde, musste die Therapie wegen der schwere Sicherheitsprobleme abgebrochen werden, da 5 PatientInnen (1%) an den Folgen der an Ipilimumab-Toxizität verstarben. Im Jahr 2015 erhielt die Adjuvante Therapie mit Ipilimumab die Zulassung der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration, FDA). In der Praxis ist diese Behandlung jedoch aufgrund der hohen Einstufung bezüglich Toxizität und Kosten (etwa 1 Million US-Dollar pro Patient) nur begrenzt einsetzbar. Andererseits zeigt das im Jahr 2016 vorgestellte Update der Studie (mit einem durchschnittlichen Follow-up von 5,3) eine signifikante Verbesserung der RFS und des Gesamtüberlebens (OS). Das 5-jährige OS in der Ipilimumab-Gruppe lag bei (65,40%) und war somit signifikant höher als in der Placebo-Gruppe - 54,4%; (HR 0,72, 95,10% CI: 0,58-0,88; p = 0,001). (20) Adjuvante Studien zu Nivolumab und Pembrolizumab (Checkmate 238 und EORTC 1325/Keynote 054) führten zu einer Zulassung beider Therapieoptionen (22, 23). Die Studie mit Kombination von Anti-CTLA-4 und Anti-PD-1 läuft ebenfalls, die Ergebnisse stehen noch aus. (20)

## 1.11 Postoperativen Komplikationen und Verlauf

Den postoperativen Verlauf können Komplikationen nach herzchirurgischen und thoraxchirurgischen Eingriffen stören.

Zusammenfassend können nach Tumorresektionen am Herzen folgende Komplikationen auftreten: (7)

- Herzrhythmusstörungen, u.a. Schenkelblockbilder
- Perioperativer Myokardinfarkt
- Blutungen
- Apoplektisches Geschehen
- Ventrikelseptumdefekte
- Ausbildungen von Herzwandaneurysmen, vor allem des linken Ventrikels

Zusammenfassend können nach Tumorresektionen an der Lunge folgende Komplikationen auftreten.

- Pneumonie, Empyem, Sepsis, Multiorganversagen
- Blutungen

## **1.12 Differentialdiagnostische Betrachtung von Prognose und Rezidivhäufigkeiten kardialer Tumore und Metastasen**

Als mittlere Überlebenszeit nach operativer und adjuvanter Therapie wurden angegeben für:

Melanome 15,8 Monate (24)

Leiomyosarkome 14 Monate,

Maligne Schwannome 12 Monate,

Myxosarkome 10 Monate

Angiosarkome 9,5 Monate

Fibrosarkome 6 Monate,

Mesotheliome 4 Monate

Maligne Teratome 3 Monate, (7)

Auch die Prognose für PatientInnen mit sekundären kardialen Absiedlungen von Tumoren anderer Organe ist schlecht. Sie wird je nach Art des Primärtumors mit 1 Woche bis zu 8 Jahren angegeben. Bei therapierelevantem Perikarderguss versterben 50 Prozent der PatientInnen innerhalb von 3 Monaten. (7)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studien Design und Durchführung**

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie an über 1000 PatientInnen mit malignem Melanom. Es wurden Daten aller Patienten und Patientinnen, die in den Jahren seit 2003 am LKH Graz wegen eines intrathorakalen metastasierten Melanoms therapiert wurden, akquiriert und nachfolgend ausgewertet. Die Fallzahl belief sich auf 73 PatientInnen, wobei es sich um 31 Frauen und 42 Männer handelte.

Für die Durchführung dieser Diplomarbeit bestand ein aufrechtes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz. Für die übernommenen Abbildungen war die Berechtigung zur Verwendung in dieser Arbeit gegeben.

### **2.2 PatientInnenkollektiv**

Die Krankenakten von 73 aufeinanderfolgenden PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen vom Melanom wurden ausgewertet.

Eingeschlossen wurden in diese Studie 73 PatientInnen, welche im Zeitraum von 01.01.2003 bis 30.04.2018 an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie und der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie der Medizinischen Universität Graz wegen des Verdachts auf einer intrathorakalen Metastase (der Lunge, des Herzens, des Perikards, des Mediastinums, der Pleura und der Thoraxwand) eines malignen Melanoms operiert wurden.

Bei den in unsere Studie inkludierten PatientInnen wurden folgende Parameter untersucht: Geschlechtsverteilung, Altersverteilung, Lokalisation maligner Melanome, Tumordicke, Eindringtiefe nach Clark (Clark Level), Histologie und Immunhistochemie, Mutationsanalyse, intrathorakale Metastasen, zeitliches Auftreten intrathorakaler Melanommetastasen im Krankheitsverlauf, Intervall bis zum Auftreten kardialer und intrathorakaler Metastasen, mediane Überlebenszeit nach der Diagnose kardialer und intrathorakaler Metastasen, Tumorchirurgie des primären malignen Melanoms, Tumorchirurgie des metastasierten malignen Melanoms, Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, Chemo-, Immun- und zielgerichtete Therapie als Kombinationstherapie, Lebensqualität, Remissionsdauer, Progressionsdauer, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen der Operation und In-Hospital Mortalität.

## PatientInnen Gesamtzahl

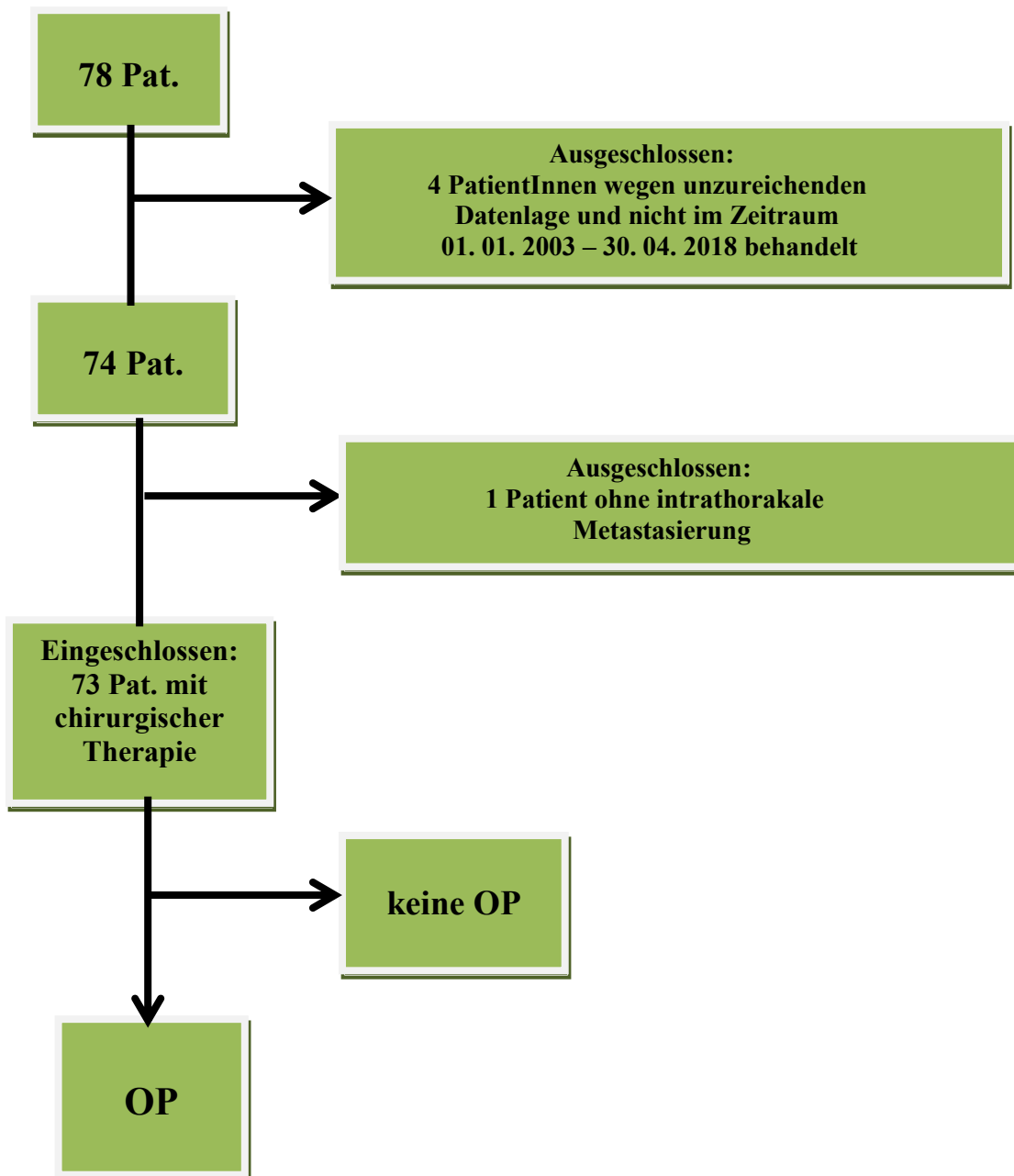


Abbildung 2. – PatientInnen Gesamtzahl

Bei den Patienten und Patientinnen der Studie handelte es sich um 31 Frauen (42,47%) und 42 (57,53%) Männer. Zum Zeitpunkt der Diagnose ihres Primärtumors lag das Alter der PatientInnen zwischen 25 und 87 Jahren: 20 bis 29 Jahre, 2 PatientInnen (02,74%); 30 bis 39 Jahre, 8 PatientInnen (10,96%); 40 bis 49 Jahre, 9 PatientInnen (12,33%); 50 bis 59 Jahre, 11 PatientInnen (15,07%); 60 bis 69 Jahre, 19 PatientInnen (26,03%); 70 bis 79 Jahre, 8 PatientInnen (10,96%); und 80 bis 89 Jahre 3 PatientInnen (04,11%).

Bei 13 PatientInnen (17,81%) war die Lokalisation des primären malignen Melanoms nicht bekannt.

Die primäre Tumorlokalisierung war am häufigsten Brust, Rücken oder Bauch, und weitere Lokalisationen gehen aus der folgenden Auflistung hervor: Kopf und Hals, 11 PatientInnen (15,07%); Auge 3 PatientInnen (04,11%); obere Extremität, 7 PatientInnen (09,59%); Rumpf 25 PatientInnen (34,25%); untere Extremität, 10 PatientInnen (13,70%); Ösophagus 2 PatientInnen (02,74%); Mundschleimhaut 1 Patient (01,37%); Labium minus rechts 1 Patientin (01,37%) und Unbekannt, 13 PatientInnen (17,81%). Alle Tumore wurden histologisch als malignes Melanom diagnostiziert.

Davon wurden 34 Fälle nach den Kriterien von Clark eingestuft. Die Hälfte (17 PatientInnen) der 34 PatientInnen hatten maligne Melanome, die als Level IV oder V in subkutanes Fett der Dermis eingedrungen waren.

Bei allen PatientInnen lagen als Untersuchungsergebnisse bildgebende Verfahren vor, sodass für alle PatientInnen eine Auswertung von CT und Röntgenbildern und Befunden möglich war. Der Verdacht einer intrathorakalen Metastasierung beruhte auf abnormen Befunden im Röntgenbild des Thorax sowie auf weiterführenden bildgebenden Verfahren, wie CT und MR des Thorax. oder klinischen Anzeichen einer extrathorakalen Metastasierung. Bei allen PatientInnen mit Herzmetastasen des Melanoms wurde der Verdacht zufällig während routinemäßiger CT-Staging-Untersuchungen (100%) geäußert. Bei keinem dieser PatientInnen lagen klinische Symptome einer intrathorakalen Metastasierung zu dieser Zeit vor, noch bestanden klinischen Anzeichen einer extrathorakalen Metastasierung.

Die intrathorakale Metastasierung wurde durch intraoperative Schnellschnittuntersuchung sowie anschließende pathohistologische, immunhistochemische und genetische Untersuchung von intraoperativen Gewebeproben eines malignen Melanoms nachgewiesen.

## 2.3 Therapie bei PatientInnen mit malignem Melanom

Die PatientInnen in unserer Studiengruppe wurden folgendermaßen behandelt:

### 2.3.1 Operative Therapie des primären MM sowie des MM im metastasierten Stadium

### 2.3.2 Nichtoperative Therapie des MM im metastasierten Stadium

Die nichtoperative Therapie umfasste verschiedene Kombinationen einer systemischen Therapie:

- **Zytotoxische Chemotherapie:** Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel (Taxol®), Fotemustin (Muphoran®), Dacarbazin (DTIC), Temozolomid (Temodal®), Vindesin, Trofosfamid (Ixoten®), Doxorubicin, Ifosfamid
  
- **BRAF/MEK/KIT-Inhibitoren:** Dabrafenib (Tafinlar®), Vemurafenib (Zellboraf®), Cobimetinib (Cotellic®), Encorafenib (Braftovi®) Sorafenib (Nexavar®), Binimetinib (Mektovi), Trametinib (Mekinist®), Imatinib (Glivec®).
  
- **Immun-Checkpoint-Inhibitoren/RANK-Ligand-Inhibitoren:** Ipilimumab (Yervoy®), Pembrolizumab (Keytruda®), Nivolumab (Optivo®), Denosumab (XGEVA®)

## 2.4 Datenauswertung

Nachdem die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 03.08.2018 in einem positiven Votum festgestellt hatte, dass es keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form gab, und der Zugang zum medizinisch-pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk openMedocs des Universitätsklinikums in Graz gewährt wurde, wurden die PatientInnen gefiltert, welche in den Zeitraum zwischen 2003 und 2018 eine Therapie wegen eines MM erhalten hatten.

Die Ergebnisse der Studie wurden teilweise im Text angeführt, sowie teilweise in den nachfolgenden Diagrammen, Tabellen und Kurven präsentiert. Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel ® (2010, Version 7.1, Redmond, Washington, USA). Im Zuge einer deskriptiven und explorativen Datenanalyse konnten folgende Ergebnisse gewonnen werden.

## 2.5 Statistische Auswertung

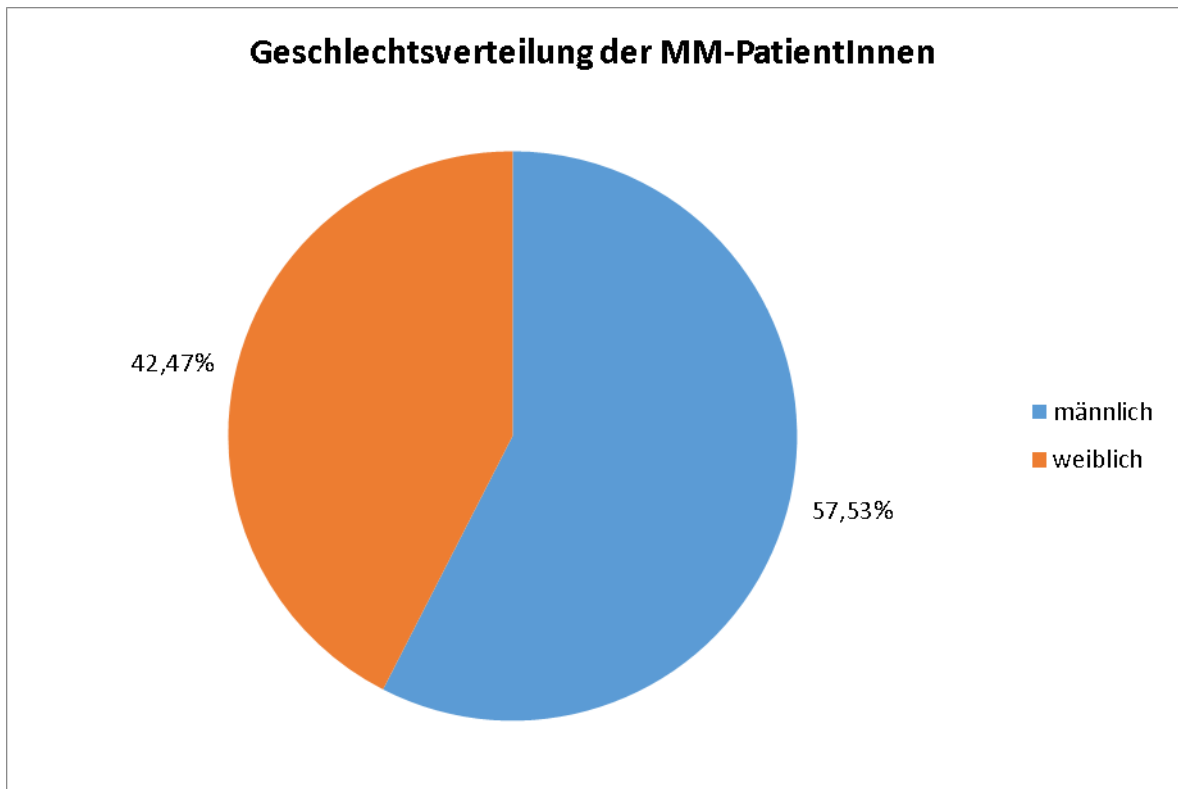
Die deskriptive statistische Auswertung umfasste die Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie absolute und relative Häufigkeit mit Microsoft Office Excel® 2016 (Redmond, Washington, USA). Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte zusätzlich in Diagrammen, Tabellen und Überlebenskurven.

Eine Mehrfachprüfung der Daten bezüglich Vollständigkeit und Richtigkeit wurde zur Qualitätssicherung durchgeführt.

Zur Durchführung einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurden die insgesamt 73 PatientInnen in zwei Gruppen aufgeteilt, eine mit kardialen Melanometastasen (KMM) bzw. intrathorakalen Melanometastasen mit Ausnahme kardialer Metastasen (ITMM). Dabei fielen 5 PatientInnen in die Gruppe KMM und 68 PatientInnen in die Gruppe ITMM. Die Kaplan-Meier-Schätzer sind in den (**Abbildung 15**) grafisch dargestellt, getrennt für die Gruppe KMM und für die Gruppe ITMM. Weiters wurde eine GesamtpatientInnen-Überlebensanalyse gerechnet und in (**Abbildung 16**) dargestellt, die möglicherweise die objektivere Auswertung darstellt. Als Statistik-Programm diente das Software-Paket SPSS® Statistics, Version 26 (IBM Corp., Armonk, NY).

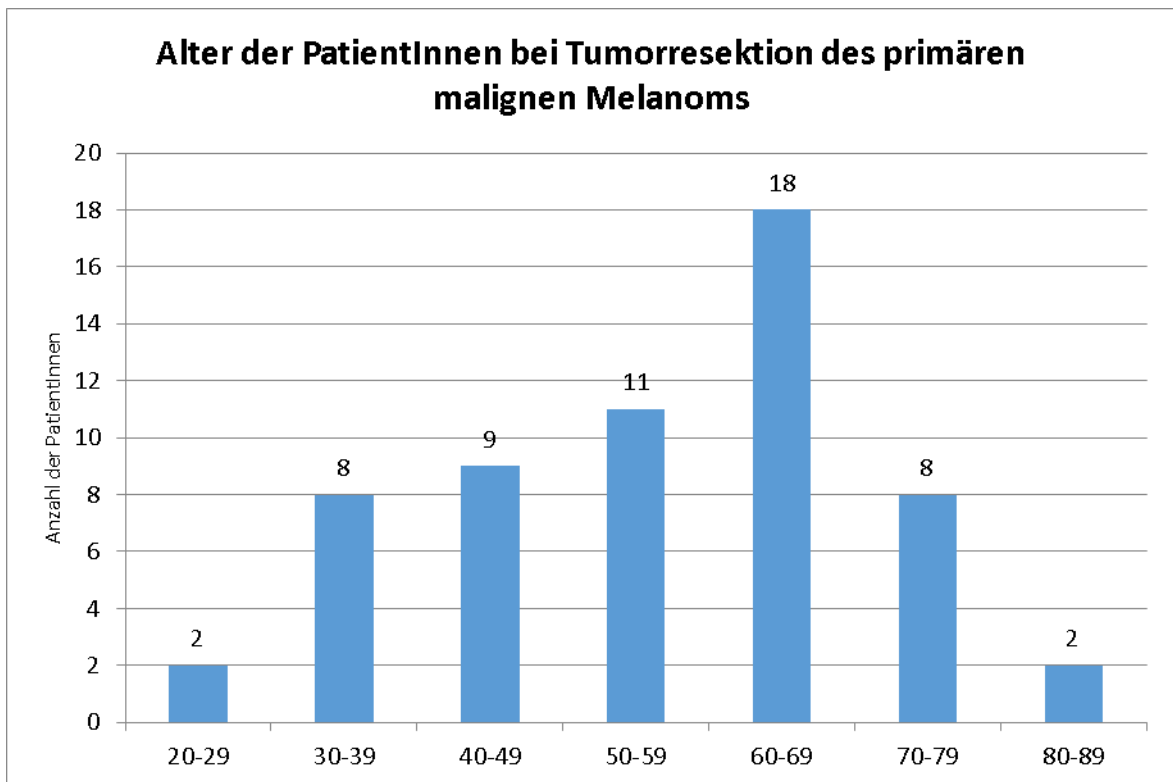
### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Deskriptive Statistik



**Abbildung 3. – Geschlechtsverteilung der MM-PatientInnen (n=73)**

Unser PatientInnenkollektiv (n=73) setzte sich aus 42 Patienten (57,53%) und 31 Patientinnen (42,47%) zusammen. (**Abbildung 3**).



**Abbildung 4. – Alter der PatientInnen bei Tumorresektion des primären malignen Melanoms (n=58)**

Die Altersverteilung (nach Altersdekaden) unseres PatientInnenkollektivs ist in (**Abbildung 4**) dargestellt. Die Altersspanne erstreckte sich von 25 bis 87 Jahre. Der arithmetische Mittelwert (Mean) betrug 56,03 Jahre und die Standardabweichung (SD) unseres Kollektivs betrug 14,22 Jahre. Der Median lag bei 57,50 Lebensjahren.

20-29 Jahre, 2 PatientInnen (03,45%), 0 männlich und 2 weiblich

30-39 Jahre, 8 PatientInnen (13,79%), 5 männlich und 3 weiblich

40-49 Jahre, 9 PatientInnen (15,52%), 4 männlich und 5 weiblich

50-59 Jahre, 11 PatientInnen (18,97%), 3 männlich und 8 weiblich

60-69 Jahre, 18 PatientInnen (31,03%), 12 männlich und 6 weiblich

70-79 Jahre, 8 PatientInnen (13,79%), 4 männlich und 4 weiblich

80-89 Jahre, 2 PatientInnen (03,45%), 2 männlich und 0 weiblich

Mit (31,03%) waren die Gruppe der 60-69-Jährigen am häufigsten vertreten, die Gruppen der 20-29-Jährigen (03,45%) und 80-89-Jährigen (03,45%) PatientInnen am seltensten.

Aufgeteilt nach Geschlecht ergab sich in Bezug auf Minimum und Maximum, ein unterschiedliches Bild. Bei den Patienten reichte das Alter von 33 bis 87 Jahren (**Abbildung 5**) und bei den Patientinnen von 25 bis 73 Jahren (**Abbildung 6**). Bei den

Männern ergab sich ein Durchschnittsalter von 58,57 Jahren und bei den Frauen von 53,22 Jahren.

Bei 2 PatientInnen wurde keine Tumorsektion des primären malignen Melanoms durchgeführt

Bei 13 PatientInnen war die Lokalisation des primären malignen Melanoms nicht bekannt.

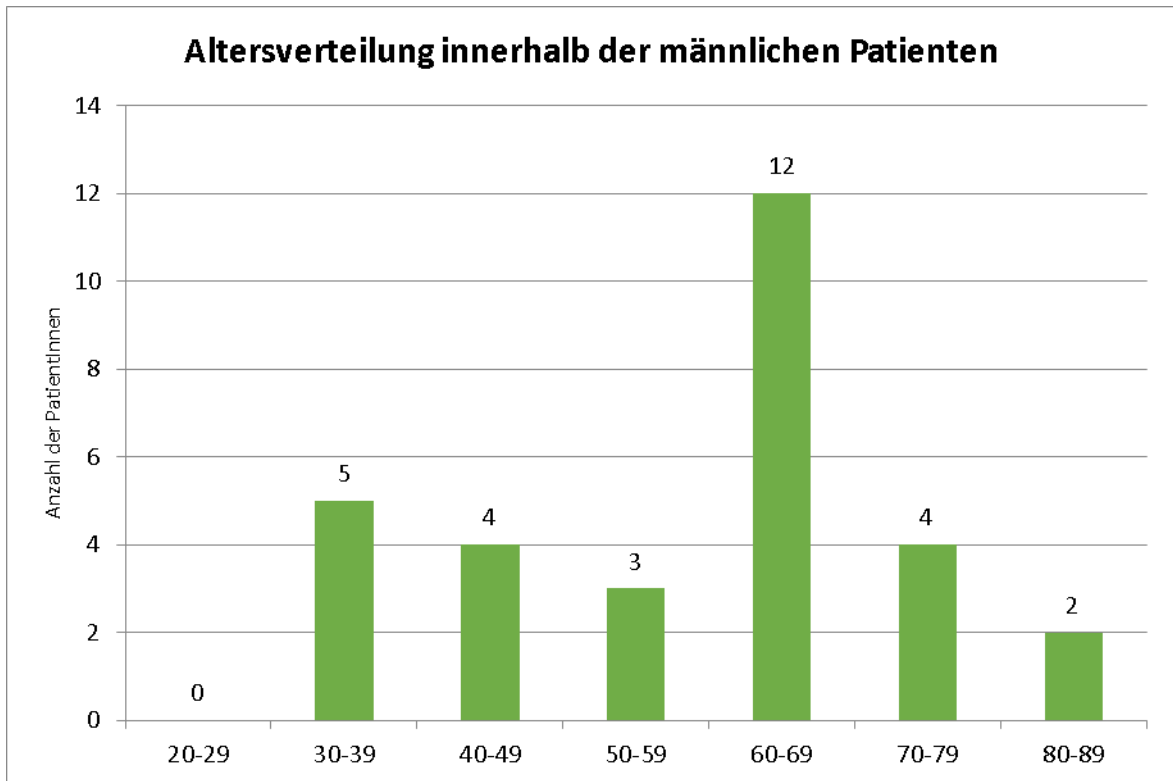
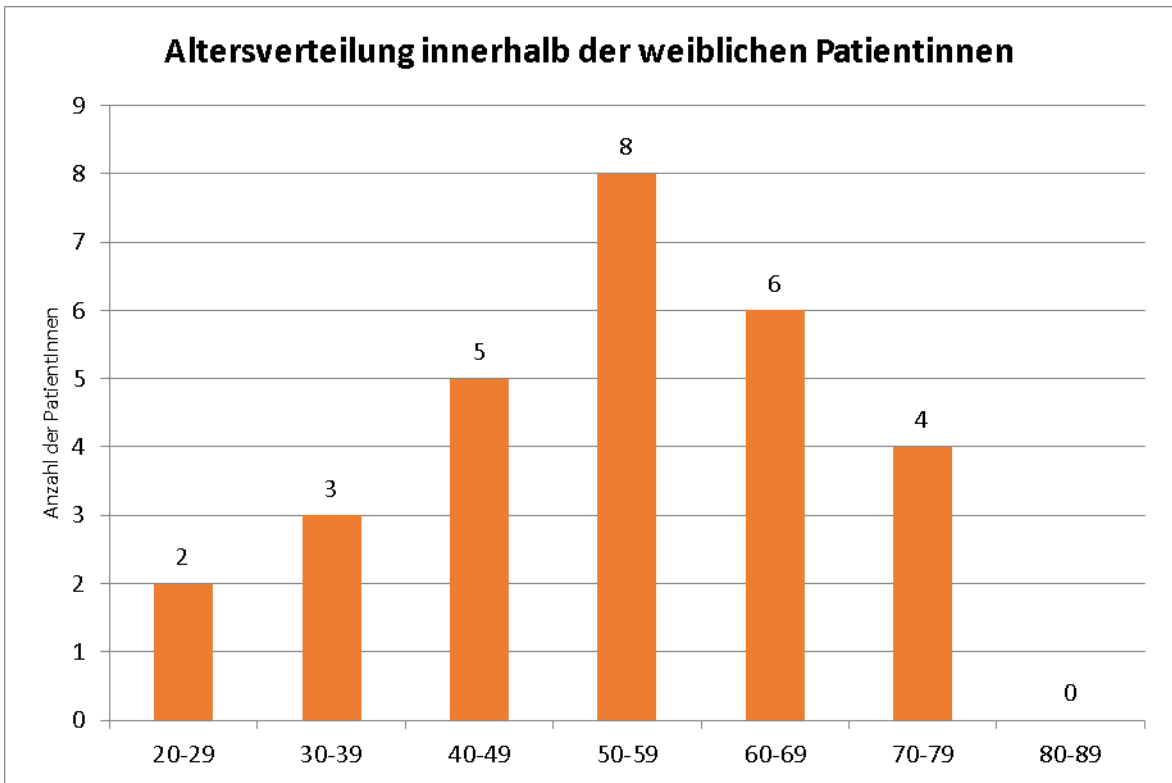


Abbildung 5. – Altersverteilung innerhalb der männlichen Patienten (n=30)



**Abbildung 6. – Altersverteilung innerhalb der weiblichen Patientinnen (n=28)**

<b>Lokalisation des Tumors</b>	<b>Anzahl der PatientInnen (Angaben in %)</b>	
<b>Kopf</b>	<b>9</b>	<b>(12,33%)</b>
<b>Auge</b>	<b>3</b>	<b>(04,11%)</b>
<b>Mundschleimhaut</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Nacken</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Ösophagus</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Ventraler Stamm</b>	<b>4</b>	<b>(05,48%)</b>
<b>Dorsaler Stamm</b>	<b>21</b>	<b>(28,76%)</b>
<b>Oberarm links</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Ellbogen links</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Ellbogen rechts</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Unterarm links</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Unterarm /Handgelenk rechts</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Labium minus rechts</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Oberschenkel rechts</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Unterschenkel links</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Unterschenkel rechts</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Linker Fuß</b>	<b>3</b>	<b>(04,11%)</b>
<b>Rechter Fuß</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Unbekannter Primärtumor</b>	<b>13</b>	<b>(17,81%)</b>

**Tabelle 7. – Lokalisation primärer maligner Melanome (n=73)**

Alle 31 Frauen und 42 Männer hatten ein Melanom. Am häufigsten befand sich das Melanom am dorsalen Stamm (21 PatientInnen, 28,76%), gefolgt vom Kopf (9 PatientInnen, 12,33%), dem ventralen Stamm (4 PatientInnen, 05,48%), dem Auge (3 PatientInnen, 04,11%) und der linken Fuß (3 PatientInnen, 04,11%). Am seltensten befand sich das Melanom an dem Nacken (2 PatientInnen, 02,74%), gefolgt von dem Ösophagus

(2 Patienten, 02,74%) dem Oberarm links (2 PatientInnen, 02,74%), dem Unterarm links (2 PatientInnen, 02,74%), der rechten Oberschenkel (2 PatientInnen, 02,74%), dem linken Unterschenkel (2 PatientInnen, 02,74%), dem rechten Fuß (2 Patienten, 02,74%), der Mundschleimhaut (1 Patient, 01,37%), dem Ellbogen links (1 Patient, 01,37%), dem Ellbogen rechts (1 Patient, 01,37%), dem Unterarm/Handgelenk rechts (1 Patientin, 01,37%), dem Labium minus rechts (1 Patientin, 01,37%), und dem rechten Unterschenkel (1 Patient, 01,37%).

Bei 13 (17,81%) PatientInnen war die Lokalisation des primären malignen Melanoms nicht bekannt.

<b>Lokalisation des Tumors</b>	<b>Anzahl der Patientinnen (Angaben in %)</b>	
<b>Kopf</b>	<b>5</b>	<b>(16,13%)</b>
<b>Auge</b>	<b>2</b>	<b>(06,45%)</b>
<b>Nacken</b>	<b>2</b>	<b>(06,45%)</b>
<b>Dorsaler Stamm</b>	<b>11</b>	<b>(35,47%)</b>
<b>Oberarm links</b>	<b>1</b>	<b>(03,23%)</b>
<b>Unterarm links</b>	<b>2</b>	<b>(06,45%)</b>
<b>Unterarm/Handgelenk rechts</b>	<b>1</b>	<b>(03,23%)</b>
<b>Labium minus rechts</b>	<b>1</b>	<b>(03,23%)</b>
<b>Oberschenkel rechts</b>	<b>1</b>	<b>(03,23%)</b>
<b>Unterschenkel links</b>	<b>1</b>	<b>(03,23%)</b>
<b>Linker Fuß</b>	<b>2</b>	<b>(06,45%)</b>
<b>Unbekannter Primärtumor</b>	<b>2</b>	<b>(06,45%)</b>

**Tabelle 8. – Lokalisation primärer maligner Melanome bei Frauen (n=31)**

Bei Frauen (n=31) war das Melanom am dorsalen Stamm (11 Patientinnen, 35,47%) am häufigsten, gefolgt vom Kopf (5 Patientinnen, 16,13%), Auge (2 Patientinnen, 06,45%), Nacken (2 Patientinnen, 06,45%), Unterarm links (2 Patientinnen, 06,45%), dem linken Fuß (2 Patientinnen, 06,45%), Oberarm links (1 Patientin, 03,23%), Unterarm/Handgelenk

rechts (1 Patientin, 03,23%), Oberschenkel rechts (1 Patientin, 03,23%), Unterschenkel links (1 Patientin, 03,23%), Labium minus rechts (1 Patientin, 03,23%) und Primum unbekannt (2 Patientinnen, 06,45%). Im Gegensatz zu männlichen Patienten trat bei Patientinnen kein Melanom am ventralen Stamm, Ösophagus sowie am Unterschenkel rechts auf.

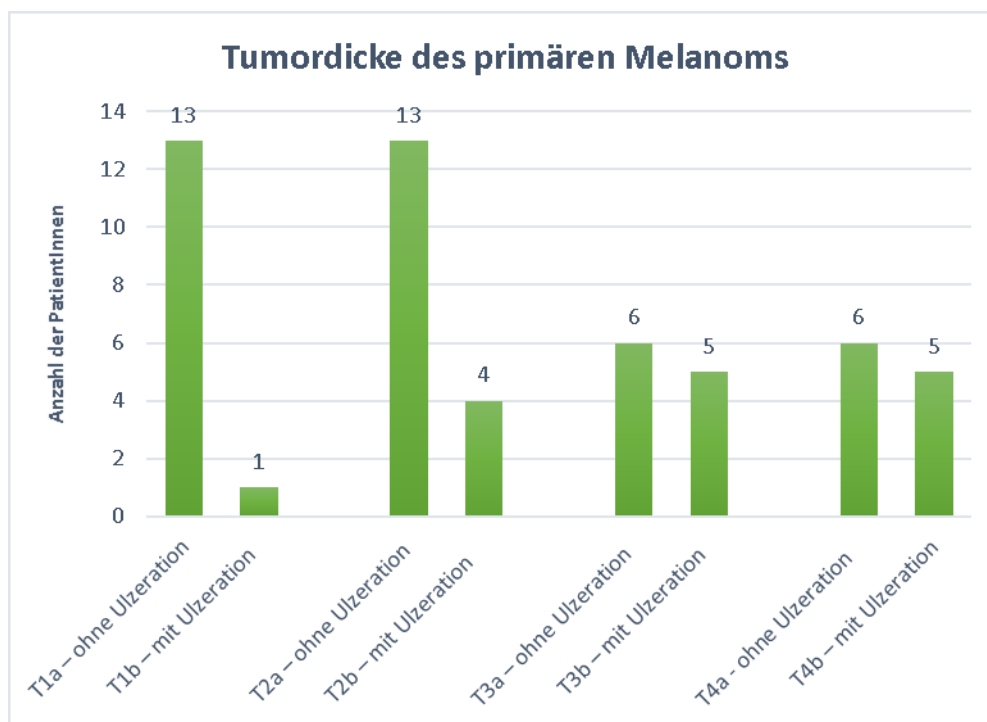
<b>Lokalisation des Tumors</b>	<b>Anzahl der Patienten (Angaben in %)</b>	
<b>Kopf</b>	<b>4</b>	<b>(09,53%)</b>
<b>Auge</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Mundschleimhaut</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Ösophagus</b>	<b>2</b>	<b>(04,76%)</b>
<b>Ventraler Stamm</b>	<b>4</b>	<b>(09,53%)</b>
<b>Dorsaler Stamm</b>	<b>10</b>	<b>(23,81%)</b>
<b>Oberarm links</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Ellbogen links</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Ellbogen rechts</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Oberschenkel rechts</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Unterschenkel links</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Unterschenkel rechts</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Linker Fuß</b>	<b>1</b>	<b>(02,38%)</b>
<b>Rechter Fuß</b>	<b>2</b>	<b>(04,76%)</b>
<b>Unbekannter Primärtumor</b>	<b>11</b>	<b>(26,19%)</b>

**Tabelle 9. – Lokalisation primärer maligner Melanome bei Männern (n=42)**

Bei den Männern (n=42) war die häufigste Lokalisation der dorsale Stamm (10 Patienten, 23,81%), gefolgt vom Kopf (4 Patienten, 09,53%), dem ventralen Stamm (4 Patienten, 09,53%), dem Ösophagus (2 Patienten, 04,76%), dem rechten Fuß (2 Patienten, 04,76%), der Augen (1 Patient, 02,38%), der Mundschleimhaut (1 Patient, 02,38%), dem linken

Oberarm (1 Patient, 02,38%), dem linken Ellbogen (1 Patient, 02,38%), dem rechten Ellbogen (1 Patient, 02,38%), der rechte Oberschenkel (1 Patient, 02,38%), der linken Unterschenkel (1 Patient, 02,38%), der rechten Unterschenkel (1 Patient, 02,38%), dem linken Fuß (1 Patient, 02,38%) und Primum unbekannt (11 Patienten, 26,19%). Am rechten Oberarm, am linken und rechten Unterarm und dem linken Oberschenkel fanden sich keine Melanome.

Insgesamt waren 25 Melanome an der rechten Körperpartie vorhanden und 28 Melanome an der linken Körperpartie. Bei den Frauen waren 9 Melanome an der rechten Körperseite und 16 Melanome an der linken Körperseite. Bei den Männern waren 16 Melanome an der rechten Körperhälfte und 12 Melanome an der linken Körperhälfte.



**Abbildung 7. – Tumordicke des primären Melanoms (nach 8 Edition der AJCC – Klassifikation 2017) (n=53)**

T1 (Tumordicke  $\leq 1,0$  mm)

T1a (< 0.8 mm) – ohne Ulzeration (13 PatientInnen, 24,53%)

T1b (< 0.8 mm) – mit Ulzeration (1 Patient, 01,89%)

T2 (Tumordicke >1.0 – 2.0 mm)

T2a (>1.0 – 2.0 mm) – ohne Ulzeration (13 PatientInnen, 24,53%)

T2b (>1.0 – 2.0 mm) – mit Ulzeration (4 PatientInnen, 07,55%)

T3 (Tumordicke >2,0 – 4.0 mm)

T3a (>2.0 – 4.0 mm) – ohne Ulzeration (6 PatientInnen, 11,32%)

T3b (>2.0 – 4.0 mm) – mit Ulzeration (5 PatientInnen, 09,43%)

T4 (Tumordicke > 4.0 mm)

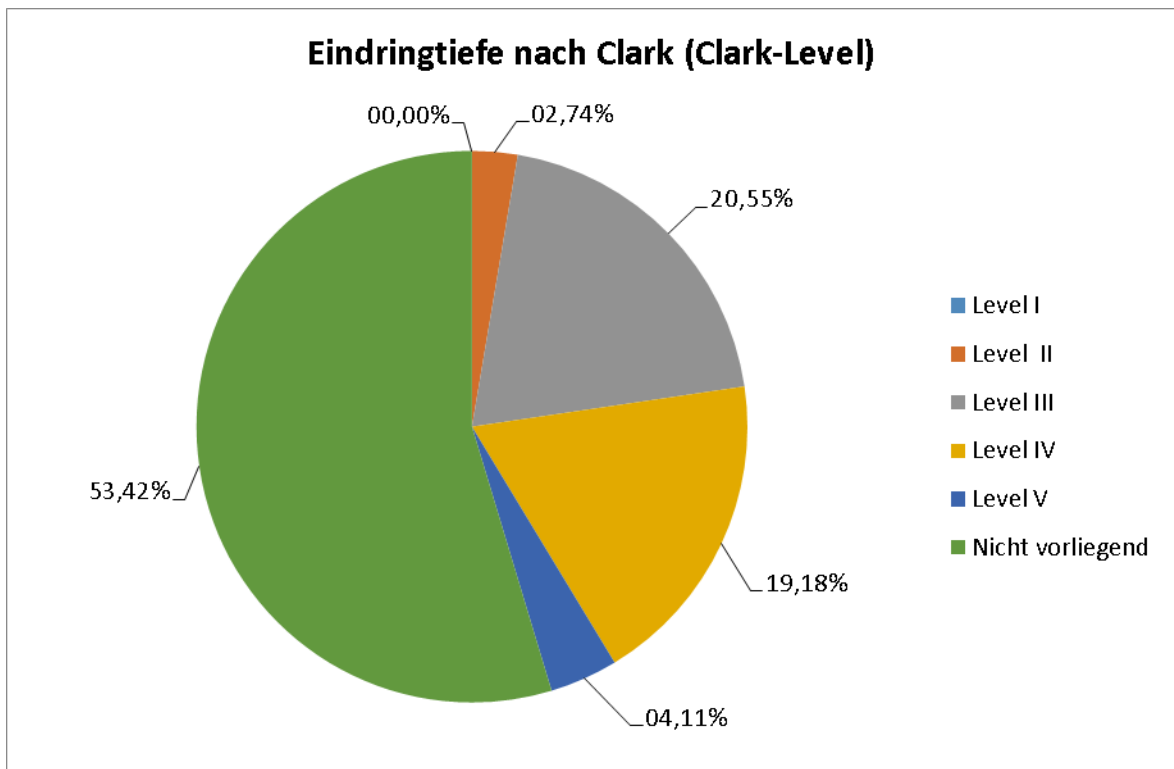
T4a (> 4.0 mm) – ohne Ulzeration (6 PatientInnen, 11,32%)

T4b (>4.0 mm) – mit Ulzeration (5 PatientInnen, 09,43%)

Tumordicke – Unbekannt (20 PatientInnen, 27,40%)

Maligne Melanome wurden anhand ihrer Dicke in Gruppen eingeteilt (**Abbildung 7**).

In 20 Fällen war keine Tumordicke dokumentiert (Dicke nicht messbar). Die minimale Tumordicke betrug 0,3 mm, die maximale Tumordicke 20 mm und der Median 1,60 mm. Mittelwert und Standardabweichung lagen bei 2,90 mm und 3,38 mm.



**Abbildung 8. – Eindringtiefe nach Clark (Clark-Level) (n=73)**

Von 73 PatientInnen, bei 34 PatientInnen war die Eindringtiefe nach Clark bekannt:

**Clark-Level I** - Alle Tumorzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran: 0 PatientInnen (00,00%)

**Clark-Level II** - Überschreitung der Basalmembran, Invasion in die Papillenschicht (Stratum papillare) der Dermis: 2 PatientInnen (02,74%)

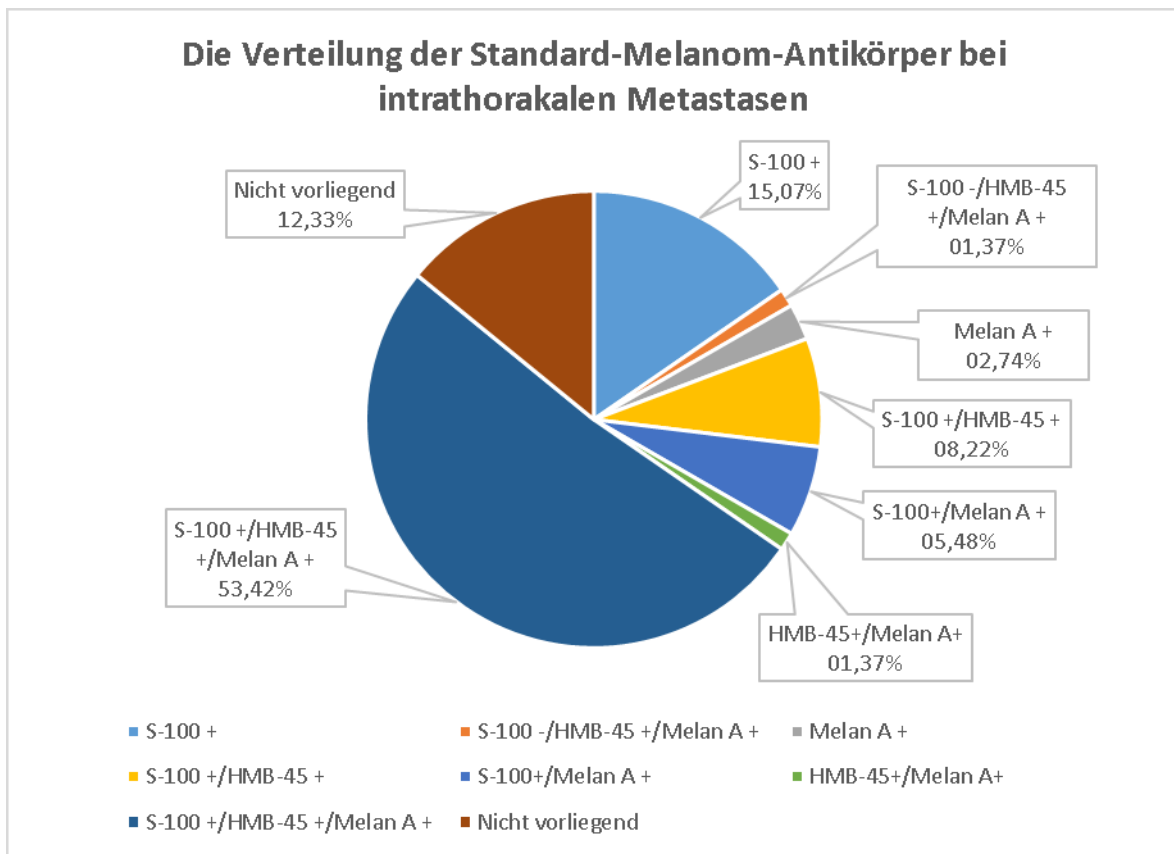
**Clark-Level III** - Invasion bis an die Grenze zur Netzsicht (Stratum reticulare) der Dermis: 15 PatientInnen (20,55%)

**Clark-Level IV** - Invasion in die Netzsicht: 14 PatientInnen (19,18%)

**Clark-Level V** - Invasion in die Subcutis: 3 PatientInnen (04,11%)

Bei 39 PatientInnen (53,42%) war die Eindringtiefe nach Clark nicht vorliegend.

**AJCC (American Joint Committee on Cancer) – Histologische Klassifikation des malignen Melanoms** – Alle unsere PatientInnen befanden sich im Stadium IV (Fernmetastasen) des AJCC (2017).



**Abbildung 9. – Die Verteilung der Standard-Melanom-Antikörper bei intrathorakalen Metastasen (n=73)**

Die Untersuchung der Standard-Melanom-Antikörper intrathorakaler Metastasen erfolgte unter Verwendung der Immunfluoreszenz-basierten Immunhistochemie. Die Testung der Zielantigene war in (82,19%) unserer Proben bezüglich S-100 positiv, in (64,38%) bezüglich HMB-45 positiv und in (64,38%) bezüglich Melan-A / MART-1 positiv.

Von insgesamt 73 PatientInnen, waren 60 (82,19%) PatientInnen S-100 positiv, nämlich:

39 (53,42%) PatientInnen S-100+/HMB-45+/Melan-A+

11 (15,07%) PatientInnen S-100+ (isoliert)

6 (08,22%) PatientInnen S-100+/HMB-45+

4 (05,48%) PatientInnen S-100+/Melan-A+

Interessanterweise wies nur 1 Patient (01,37%) unserer getesteten Melanome S-100-(negativ)/HMB-45+/Melan-A+, ein immunhistochemische Färbeverhalten auf, dass in erster Linie für das Vorliegen eines primären Mucosamelanoms sprach. Die Hauptdiagnose des Patienten war „Malignes Melanom des Ösophagus“.

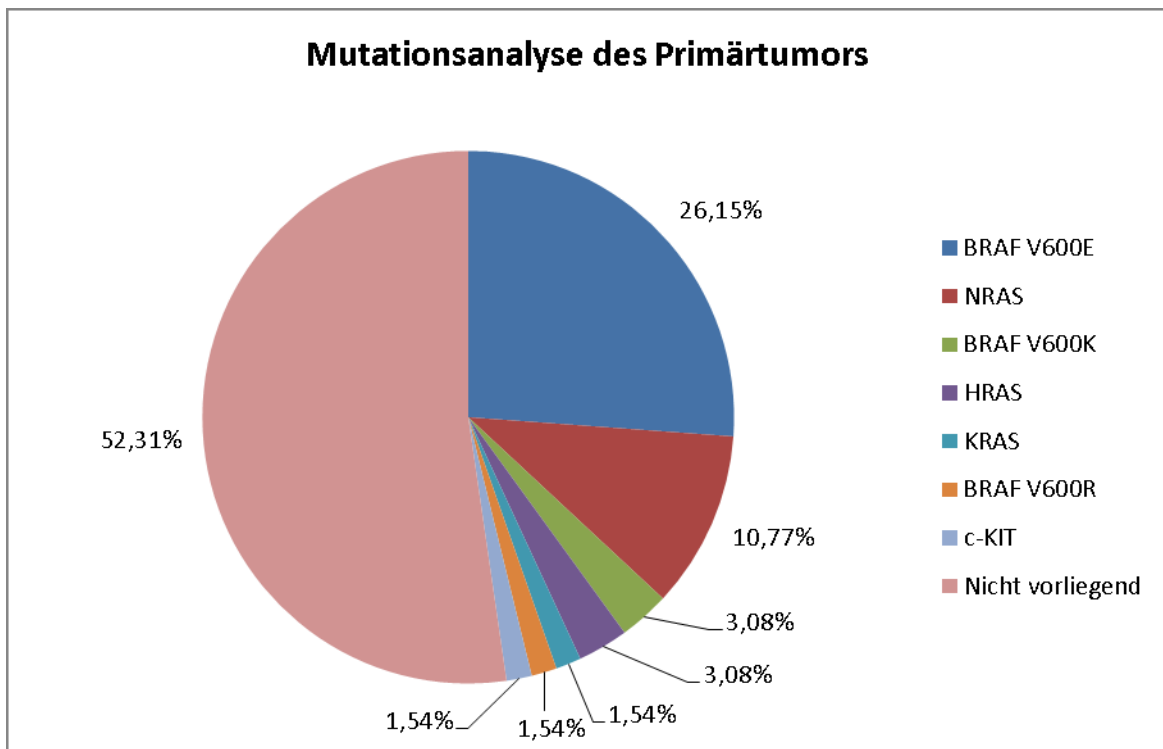
2 (02,74%) PatientInnen Melan-A+ und

1 (01,37%) Patient HMB-45+/Melan-A+.

Bei 9 PatientInnen (12,33%) wurden keine Melanom-Antikörper gefunden.

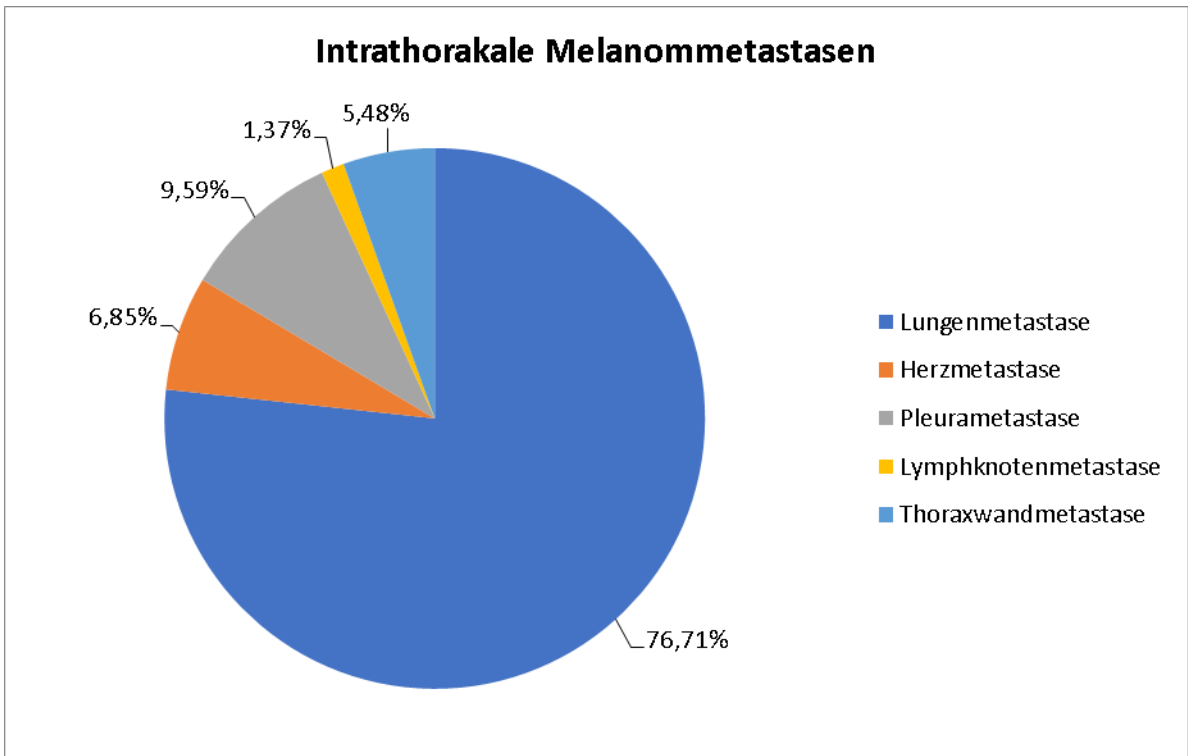
Die S-100-Werte waren bei allen PatientInnen mit Herzmetastasen positiv.

Die S-100-Werte waren bei allen PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen, mit Ausnahme eines Patienten, positiv (**Abbildung 9**). Nur 1 Patient (01,37%) wies S-100-(negativ)/HMB-45+/Melan-A+ auf. Dies sprach für das Vorliegen eines primären Mucosamelanoms.



**Abbildung 10. – Mutationsanalyse des Primärtumors (n=65)**

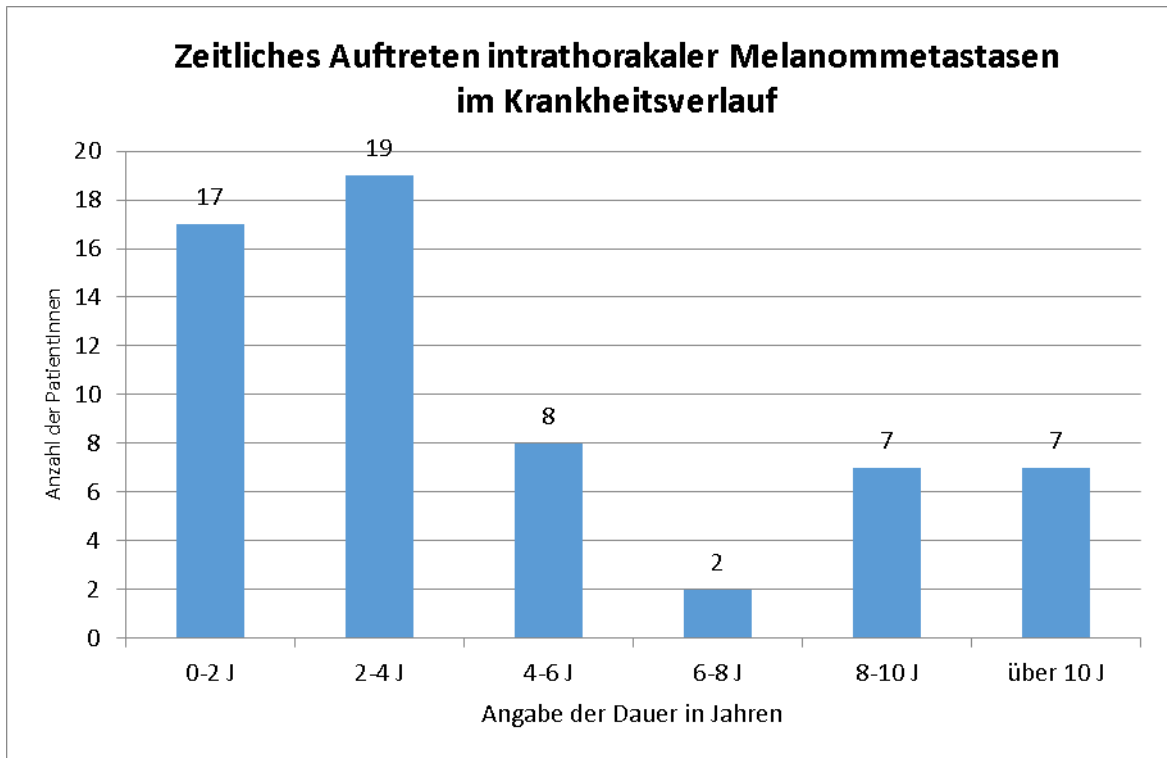
Bei allen 73 PatientInnen lag eine Mutationsanalyse des Primärtumors vor. Von den getesteten PatientInnen zeigten 17 PatientInnen (26,15%) eine Mutation bei BRAF-V600E, 7 (10,77%) PatientInnen eine Mutation bei NRAS, 2 (03,08%) PatientInnen eine Mutation bei BRAF-V600K, 2 (03,08%) PatientInnen eine Mutation bei HRAS, 1 (01,54%) Patient eine Mutation bei KRAS, 1 (01,54%) Patient eine Mutation bei BRAF-V600R, 1 (01,54%) Patient eine Mutation bei c-KIT, 5 PatientInnen hatten BRAF w.t. 2 PatientInnen hatten BRAF w.t. NRAS w.t., c-KIT w.t., bei 1 Patient wurde BRAF nicht bestimmt wegen multipler PE-CA's. Bei 34 (52,31%) PatientInnen konnte keine Mutation nachgewiesen werden.



**Abbildung 11. – Intrathorakale Melanommetastasen (n=73)**

Im unseren PatientInnengut fanden wir intrathorakale Melanommetastasen bei 73 PatientInnen, nämlich Lungenmetastasen bei 56 PatientInnen (76,71%), Herzmetastasen bei 5 PatientInnen (06,85%), Pleurametastasen bei 7 PatientInnen (09,59%), Lymphknotenmetastasen bei einem Patienten (01,37%), sowie Thoraxwandmetastasen bei 4 PatientInnen (05,48%).

## Zeitliches Auftreten intrathorakaler Melanommetastasen im Krankheitsverlauf



**Abbildung 12. – Zeitliches Auftreten intrathorakaler Melanommetastasen im Krankheitsverlauf (n=60)**

Von 73 PatientInnen, ist bei 60 PatientInnen zeitliches Auftreten intrathorakaler Metastasen bekannt:

0 bis 2 Jahre 17 (28,33%) PatientInnen

2 bis 4 Jahre 19 (31,67%) PatientInnen

4 bis 6 Jahre 8 (13,33%) PatientInnen

6 bis 8 Jahre 2 (03,33%) PatientInnen

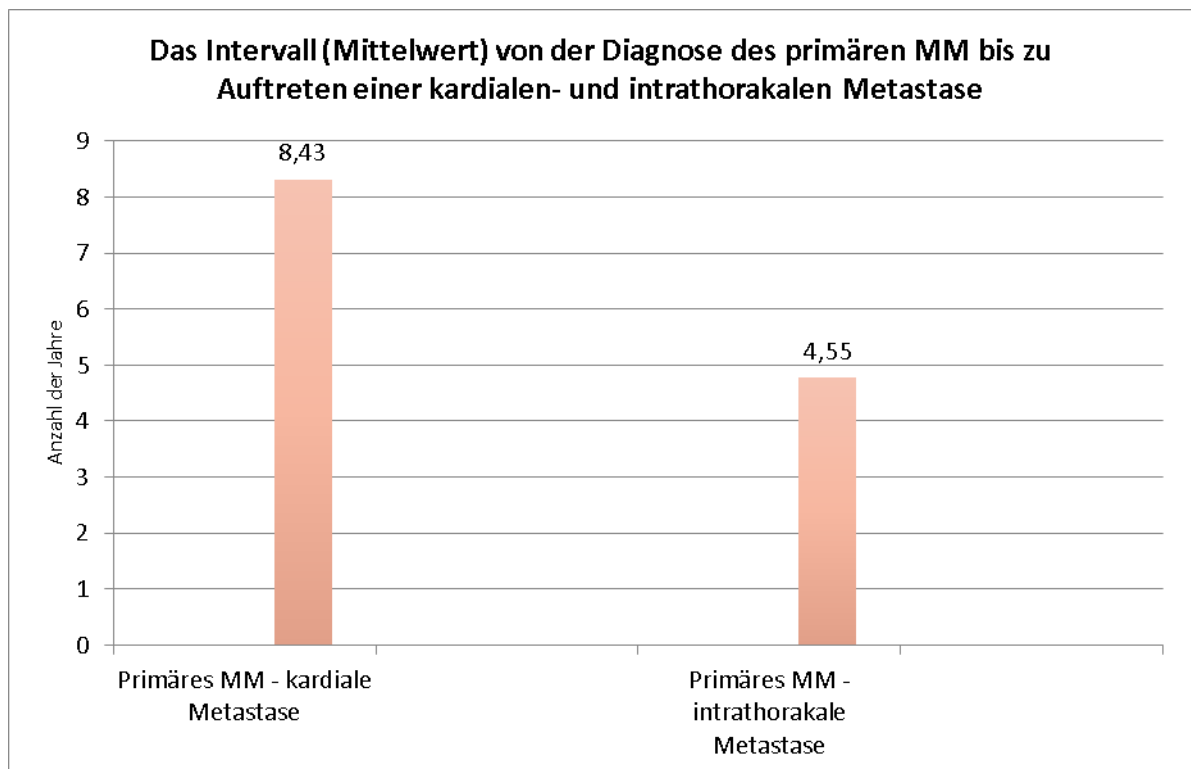
8 bis 10 Jahre 7 (11,67%) PatientInnen

über 10 Jahre 7 (11,67%) PatientInnen: 1 Patient 10 Jahre, 2 Patienten 11 Jahre, 1 Patient 12 Jahre, 2 Patientinnen 13 Jahre und 1 Patientin 20 Jahre.

Die Zeit zwischen Erstdiagnose eines malignen Melanoms und der Diagnose einer kardialen Metastasierung betrug 2–20 Jahre (Mittelwert 8,43 Jahre, Median 5,33 Jahre).

Das Intervall zwischen Erstdiagnose eines malignen Melanoms und Auftreten einer intrathorakalen Metastasierung betrug 0–13 Jahre (Mittelwert 4,55 Jahre, Median 3,5 Jahre).

Bei 13 PatientInnen war die Erstdiagnosedatum des primären Melanoms unbekannt, weshalb von diesen PatientInnen das Intervall nicht bestimmbar war.

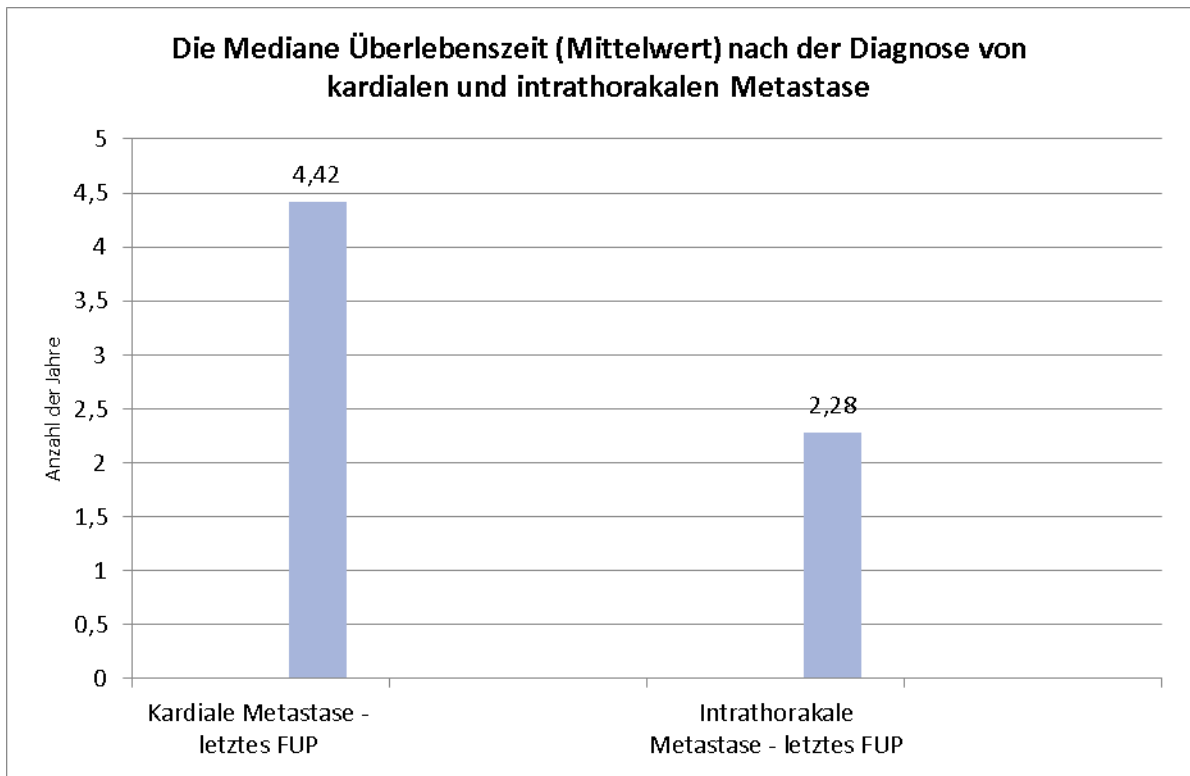


**Abbildung 13. – Das Intervall (Mittelwert) von der Diagnose des primären Melanoms bis zu Auftreten einer kardialen- und intrathorakalen (Lungen-, Pleura- und Thoraxwandmetastase) Metastase (n=60)**

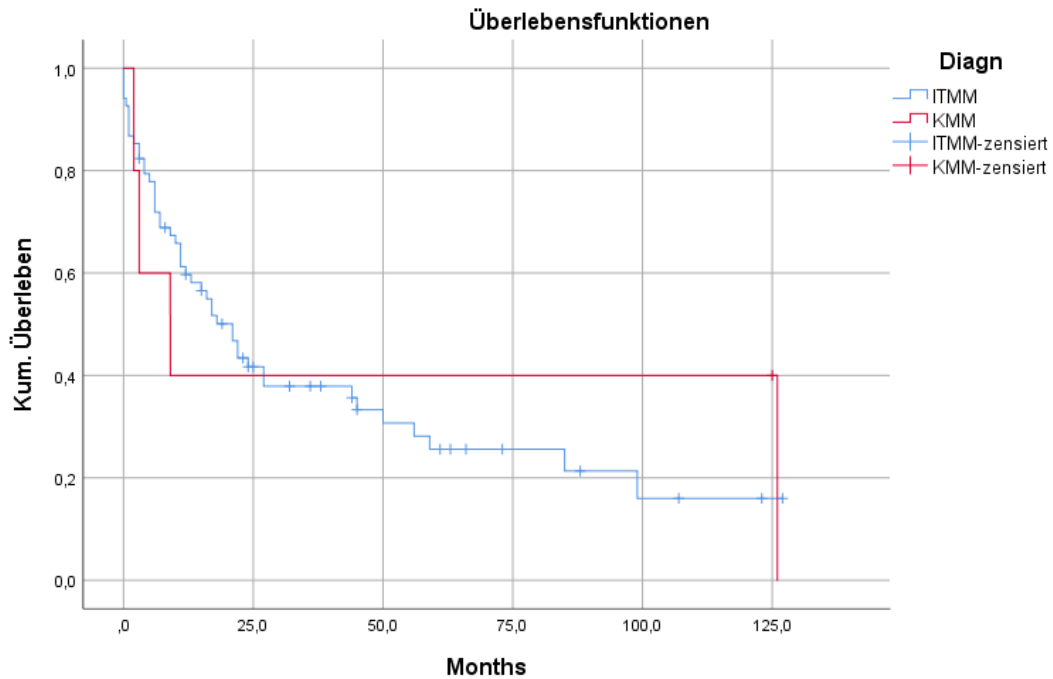
Die mediane Überlebenszeit bei unserer PatientInnenkollektivs nach der Diagnose von Herzmetastasen betrug 53 Monate (4,42 Jahre). Allerdings war bei 2 PatientInnen eine deutlich längere Überlebenszeit von 125 bzw. 126 Monaten zu finden. Der Median betrug 9 Monate (0,75 Jahre).

Die mediane Überlebenszeit in unserem PatientInnenkollektiv nach der Diagnose von intrathorakalen Metastasen betrug 27,32 Monate (2,28 Jahre). Auch in dieser Gruppe war

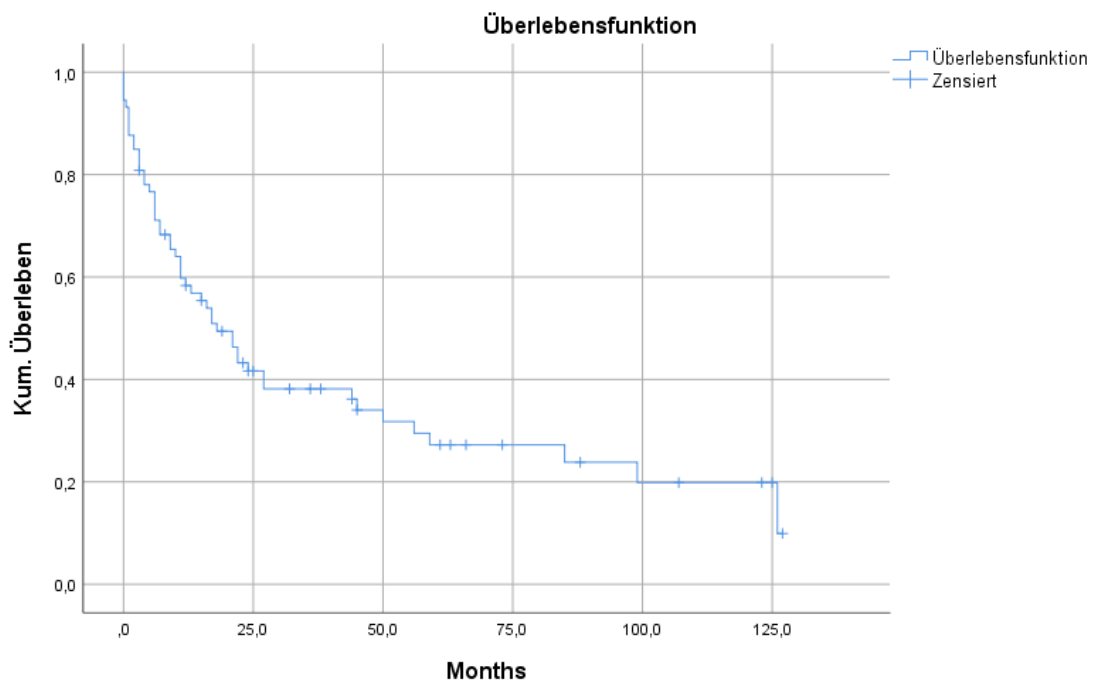
bei 2 PatientInnen die postoperative Überlebenszeit mit 123 bzw. 127 Monaten deutlich länger als bei den anderen PatientInnen. Der Median betrug 16,5 Monate (1,37 Jahre).



**Abbildung 14. – Die mediane Überlebenszeit (Mittelwert) nach der Diagnose von kardialen und intrathorakalen (Lungen-, Pleura-, und Thoraxwandmetastase) Metastase (n=73)**



**Abbildung 15. – Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen für PatientInnen mit kardialen Melanommetastasen (KMM) (n=5) bzw. intrathorakalen Melanommetastasen mit Ausnahme kardialer Metastasen (ITMM) (n=68)**



**Abbildung 16. – Kaplan-Meier-Überlebensfunktion für die gesamten PatientInnen mit intrathorakalen Melanommetastasen (n=73)**

Zur Durchführung einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurden alle 73 PatientInnen in zwei Gruppen geteilt, eine mit kardialen Melanometastasen (KMM) (n=5) bzw. intrathorakalen Melanometastasen mit Ausnahme kardialer Metastasen (ITMM) (n=68). Die Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen sind in den (**Abbildung 15**) grafisch dargestellt, getrennt für die Gruppe KMM und für die Gruppe ITMM. Für die Gruppe KMM ergab sich eine 5-Jahresüberlebensrate von (40,00%) und für die Gruppe ITMM rein rechnerisch eine 5-Jahresüberlebensrate von (25,60%), wobei erstere allerdings auf Grund der geringen Fallzahl von nur 5 PatientInnen in der Gruppe KMM eher kritisch betrachtet werden muss. Der Log Rank Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen KMM und ITMM, was jedoch auch durch die geringe Fallzahl in der Gruppe KMM bedingt sein kann.

Weiters wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für die GesamtpatientInnengruppe (n=73) gerechnet, was möglicherweise die objektivere Auswertung darstellt (**Abbildung 16**). Die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate betrug (29,50%).

### **3.2 Herz- und Perikardmetastasen**

In dieser retrospektiven Studie wurden 5 PatientInnen mit bekanntem metastasiertem Melanom mit Herzmetastasen identifiziert. Das mittlere PatientInnenalter betrug 40,08 Jahre (Bereich: 33–48 Jahre) und die Geschlechterverteilung war 3 weiblich (60,00%) und 2 männlich (40,00%). Die höchste Altersinzidenz (60,00%) lag im vierten Lebensjahrzehnt (3 PatientInnen). Alle PatientInnen wiesen zusätzliche Metastasen auf (ausgedehnte Erkrankung, Stadium IV).

Die Auswertung bildgebender Verfahren bei allen PatientInnen mit Herzmetastasen eines Melanoms anhand von CT-Bildern und Befunden, ergab das folgendes Ergebnis: in dem von uns ausgewerteten Kollektiv wiesen alle 5 PatientInnen multifokale oder disseminierte kardiale Metastasen auf.

Die Zeit zwischen Erstdiagnose eines malignen Melanoms und der Diagnose einer kardialen Metastasierung betrug 2–20 Jahre (Mittelwert 8,43 Jahre, Median 5,33). Die S-100-Werte waren bei allen PatientInnen positiv. Keine der PatientInnen litt an Herzsymptomen.

Bei allen 5 PatientInnen wurde eine Mutationsanalyse der Herzmetastasen durchgeführt: Zwei PatientInnen (40,00%) zeigten eine Mutation bei BRAF-V600. Bei 3 PatientInnen (60,00%) waren keine Mutationen nachweisbar.

In dem von uns ausgewerteten PatientInnenkollektiv wurden Herzmetastasen bei 2 PatientInnen (40,00%) im Herzbeutel, 1 Patientin (20,00%) im rechten Vorhof, bei 1 Patient (20,00%) myokardial im Bereich des linken Ventrikels, bei 1 weiteren Patient (20,00%) im Bereich des Aortenbogens anhaftend am Myokard gefunden.

In unserer Serie fanden wir eine Patientin mit einer mäßigen Kardiomegalie bei einer ausgedehnten Perikardkarzinose mit bis zu 1cm breitem Perikarderguss. Bei einer anderen Patientin wurde ein vorwiegend linksventrikulär mäßig vergrößertes Cor ohne manifeste kardiale Dekompensationszeichen beschrieben. Bei beiden Patientinnen wurde eine Herzmetastasierung festgestellt. Die Kardiomegalie konnte jedoch nicht ausschließlich dem Melanom zugeordnet werden. Alle weiteren 3 PatientInnen mit einer nachgewiesenen Herzmetastase wiesen eine Herzgröße im Normbereich auf.

Die Verteilung der primären Tumorlokalisation war wie folgt: Kopf / Hals n = 0, Torso n = 1, obere Extremität n = 1, untere Extremität n = 3.

Der histologische Subtyp des primären Melanoms war bei 4 von 5 PatientInnen (80,00%) bekannt: superfiziell spreitendes Melanom (SSM) bei zwei PatientInnen (40,00%) und noduläres malignes Melanom (NMM) bei zwei PatientInnen (40,00%). Keiner der PatientInnen wies ein Lentigo-malignes Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom (ALM), amelanotisches Melanom (AMM) oder Schleimhautmelanom (MM) auf. Ein Subtyp blieb unbekannt.

### **3.3 Lungen-, Pleura-, Lymphknoten- und Thoraxwandmetastasen**

Unter 68 PatientInnen befanden sich 40 Männer und 28 Frauen mit einem Verhältnis Männern zu Frauen von 1,43: 1. Es gab 68 PatientInnen, deren Alter zwischen 25 und 87 Jahren lag (Mittelwert 58,23 Jahre). Die höchste Altersinzidenz (32,35%) lag im sechsten Lebensjahrzehnt (22 PatientInnen), somit zwei Dekaden später als bei Herzmetastasen.

Die Auswertung bildgebender Verfahren, wobei von allen PatientInnen anhand von CT Bildern und Befunden vorlagen, ergab folgendes Ergebnis: von 68 Patienten war bei 56 PatientInnen eine Lungenmetastasierung aufgetreten. Von diesen hatten 33 PatientInnen mehrere Lungenknoten, 13 PatientInnen hatten einen Solitärknoten, und 10 PatientInnen hatten Lungenmetastasen in Kombination mit Pleuraerguss. In 25 von 26 Fällen waren die multiplen Lungenmetastasen gut begrenzt. Verkalkung oder Kavitation in den Knötchen wurde nicht gesehen. Die Lungenmetastasen hatten einen Durchmesser von 0,3 bis 10 cm und waren bei 22 PatientInnen in beiden Lungen nahezu gleich verteilt. Bei zwei

PatientInnen war die rechte Lunge mehr betroffen als die linke, bei drei PatientInnen war der linke Lungenflügel mehr als der rechte betroffen.

Von 13 PatientInnen mit solitären Lungenmetastasen waren die Läsionen in allen Fällen bis auf einen Fall scharf begrenzt. Die Verteilung der intrapulmonalen Metastasen war wie folgt: rechter Oberlappen bei zwei PatientInnen (15,38%), rechter Mittellappen bei drei PatientInnen (23,08%), rechter Unterlappen bei einem Patienten (07,69%), linker Oberlappen bei drei PatientInnen (23,08%) und linker Unterlappen bei vier PatientInnen (30,77%). Eine disseminierte Metastasierung wurde durch ein diffuses Verteilungsmuster mit einzelnen Knötchen im Bereich von kaum sichtbar bis 3 mm Durchmesser charakterisiert.

Bei 10 PatientInnen wurde ein Pleuraerguss beobachtet. Bei einem Patienten war der Erguss isoliert und einseitig. Ein Pleuraerguss war bei drei PatientInnen mit Adenopathie und bei sechs PatientInnen mit mehreren Lungenmetastasen verbunden. Der Erguss war im Allgemeinen klein, außer bei einer Patientin, dessen massiver linksseitiger Erguss einen Mediastinalshift auslöste.

Von 68 PatientInnen mit intrathorakaler Metastasierung zeigten 8 PatientInnen eine isolierte Vergrößerung der hilären und / oder mediastinalen Lymphknoten, 53 PatientInnen hatten isolierte pulmonale Metastasen, 1 Patient hatte eine isolierte Pleuraerguss. Kein Patient hatte eine extrapleurale Masse und 2 PatientInnen hatten lytische Knochenläsionen. Bei 4 PatientInnen wurden multifokale Metastasen in mehreren Organen gefunden. Zusätzlich zeigte die histologische Untersuchung der Autopsie bei einer Patientin mikroskopische Myokardmetastasen.

Von den 15 PatientInnen mit intrathorakaler Lymphadenopathie wiesen alle PatientInnen eine Vergrößerung der hilären und / oder mediastinalen Lymphknoten auf. Eine isolierte Adenopathie wurde bei 8 PatientInnen beobachtet und war bei 7 PatientInnen mit weiteren Läsionen kombiniert. Die Hiluslymphknoten waren im Allgemeinen größer und häufiger als die Mediastinallymphknoten. Bei allen unserer PatientInnen wurde eine asymmetrische hiläre Adenopathie beobachtet.

Von 15 PatientInnen hatten 10 PatientInnen eine unilaterale Beteiligung der Hilus- und / oder Mediastinallymphknoten. Bei 5 PatientInnen wurde eine Adenopathie in Kombination mit mehreren Lymphknoten beobachtet (bilateral bei 4 und einseitig bei 1 Patient). Ein Patient hatte eine Adenopathie in Kombination mit einem gut definierten, soliden Lungenrundherd. Eine Adenopathie war bei vier PatientInnen mit einem Pleuraerguss assoziiert (bilateral bei drei PatientInnen und einseitig bei einem Patienten). Im

Allgemeinen war dieser Erguss gering. Zwei PatientInnen hatten eine Kombination aus Adenopathie mit Rippendestruktion.

Bei 27 PatientInnen mit Lungen-, Pleura-, Lymphknoten- und Thoraxwandmetastasen erfolgte eine Probeexzision (26 PatientInnen) bzw. eine Nadelbiopsie (1 Patient) zur Diagnosefindung und weiteren Therapieentscheidung.

### 3.4 Therapie

Insgesamt erhielten 59 der 73 PatientInnen eine systemische Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie oder eine Kombination. Vier PatientInnen hatten eine lokale Bestrahlung der Lunge und des Mediastinums und 1 Patient eine Radiatio des Ösophagus, 1 Patientin hatte eine Exzision von Herzmetastasen, 2 PatientInnen hatten eine teilweise oder vollständige Bilobektomie, 4 PatientInnen eine Exzision von Lungenmetastasen, 1 Patient hatte eine Exzision von Lungen- und Pleurametastasen, 1 Patient eine Pleurektomie, 5 PatientInnen eine Exzision von Mediastinummetastasen und 1 Patient eine Exzision von multiple Melanommetastasen im Mediastinum, Pleura, Oberlappen, Mittellappen, Unterlappen und Perikard. Mit 4 Operationen pro Jahr wurden 2009 die meisten Metastasen operiert.

#### 3.4.1 Operationen bei primärem MM

Von 73 PatientInnen war bei 60 PatientInnen die Lokalisation des Primärtumors des MM bekannt und bei 13 PatientInnen war die Lokalisation unbekannt.

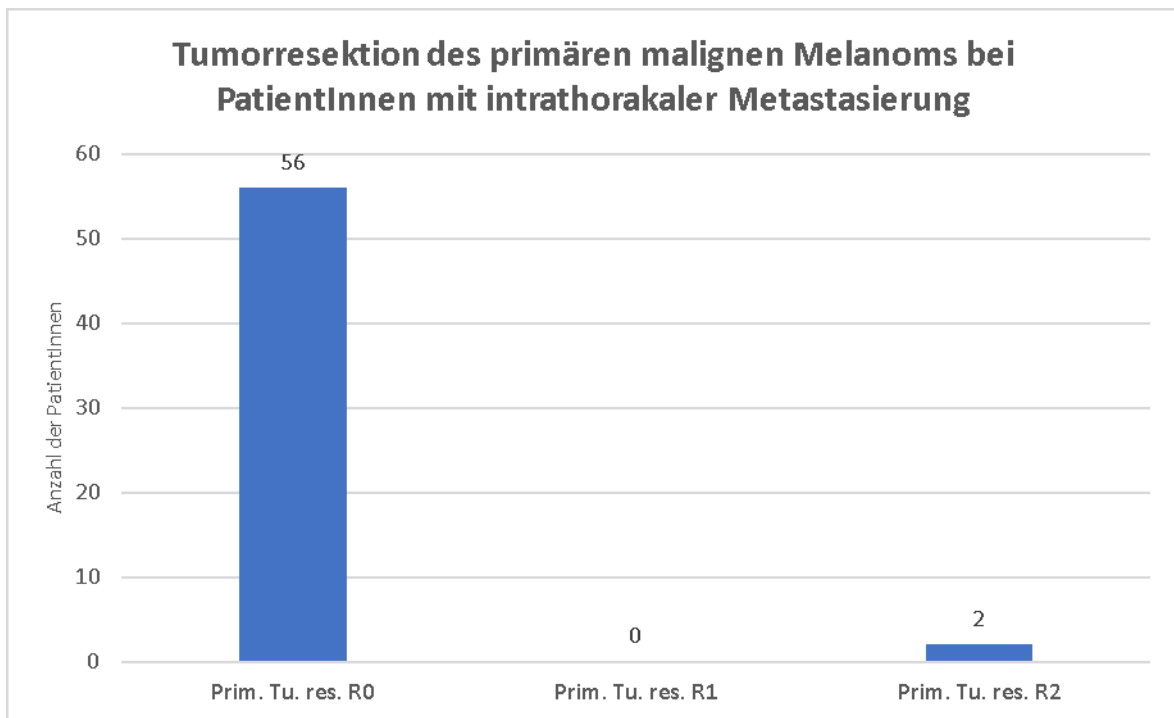
Von 60 primären MM mit bekannter Lokalisation, wurden 58 exzidiert bzw. reseziert: 53 MM der Haut, sowie je 1 MM der oralen Mukosa und eines am Labium minus, von 2 MM des Ösophagus, 1 wurde operiert und 1 wurde wegen der fehlender OP-Tauglichkeit nicht operiert, von 3 okuläre MM, wurden 2 enukleiert und 1 wurde nicht enukleiert.

Bei 56 PatientInnen wurde eine komplette Resektion **R0** (in sano) des primären MM der Haut durchgeführt.

Bei keinem PatientInnen wurde eine inkomplette Resektion **R1** (mikroskopisch nicht im Gesunden reseziert) durchgeführt.

Bei 2 PatientInnen wurde eine inkomplette Resektion **R2** (makroskopisch nicht im Gesunden reseziert) durchgeführt und

Bei 2 PatientInnen wurde keine primäre Tumorsektion durchgeführt



**Abbildung 17. – Tumorresektion des primären malignen Melanoms bei PatientInnen mit intrathorakaler Metastasierung. (n=58)**

### 3.4.2 Operationen und palliative Maßnahmen bei metastasiertem MM

Von 73 PatientInnen, wurden bei 25 PatientInnen intrathorakale Metastasen reseziert.

Bei 30 PatientInnen wurde keine Operation durchgeführt.

Bei 23 PatientInnen wurde eine komplette Resektion (in sano) der Metastasen durchgeführt.

Bei 2 PatientInnen wurde eine inkomplette Resektion der Metastasen durchgeführt.

Bei 18 PatientInnen wurden palliative Maßnahmen durchgeführt.

Bei 5 PatientInnen mit kardialen und herznahen Metastasen wurden folgende 1 Operation und 3 palliative Maßnahmen durchgeführt:

Operation:

1. Exstirpation und Bioperikardpatch-Rekonstruktion des rechten Atriums (1 Patientin).

Palliative Maßnahmen:

1. Totalexcision einer Lymphknotenmetastase im Bereich des Aortenbogens anhaftend am Myokard (1 Patient),

2. Perikardteilresektion beidseits, mediastinale Lymphadenektomie rechts (1 Patient),

### 3. Subxyphoidale Perikardiotomie und Drainage (1 Patient).

Bei 39 PatientInnen mit pulmonaler, pleuraler und Thoraxwand-Metastasierung wurden folgende 24 Operationen und 15 palliative Maßnahmen durchgeführt:

Operationen:

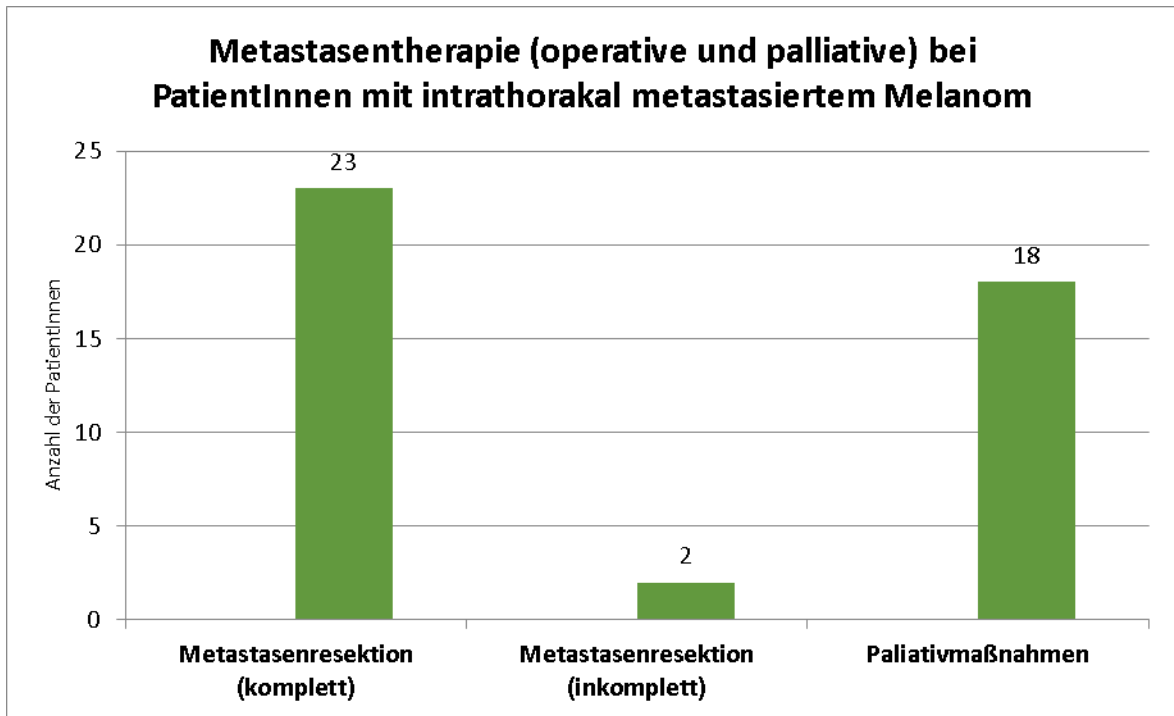
1. Bilobektomie (2 PatientInnen)
2. Lobektomie (1 Patient)
3. Segmentresektion bzw. Keilresektion bzw. Totalexzision bzw. Metastasektomie (teils via VATS) mit bzw. ohne partielle Pleurektomie mit bzw. ohne mediastinale Lymphadenektomie mit bzw. ohne Perikardteilresektion (21 PatientInnen).

Palliative Maßnahmen:

1. Totale Pleurektomie (1 Patient)
2. Thoraxwandresektion, mit bzw. ohne Thorakoplastik, mit bzw. ohne proximale Sternumteilresektion mit bzw. ohne Pleurodese (5 PatientInnen)
3. Pleurodese nach einer Operation (1 Patient)
4. Pleurodese als isolierter Eingriff (1 Patient)
5. Thoraxsaugdrainage (6 PatientInnen)
6. Subxyphoidale Perikardiotomie und Drainage (1 Patient).

Intrathorakale Operationen: (**Tabelle 13**).

Palliative Maßnahmen: (**Tabelle 14**).



**Abbildung 18. – Metastasentherapie (operative und palliative) bei PatientInnen mit intrathorakal metastasiertem Melanom. (n=43)**

Jahr	Anzahl der Operationen
2003	3
2006	2
2007	2
2009	4
2010	3
2011	1
2012	3
2013	3
2014	1
2016	1
2017	2

**Tabelle 10. – Verteilung der Operationszahlen nach Jahren (n=25)**

<b>PatientInnennr.</b>	<b>Metastasen (Gesamt)</b>	<b>Intrathorakale Metastasen</b>	<b>Lymphknoten- Metastasen</b>	<b>Intervall Primum- Metastase (Monate)</b>
01	4	1	N	64
02	3	1	J	249
03	1	1	N	29
04	10	3	J	133
05	3	2	N	48
06	4	2	J	44
07	MMM	3	J	31
08	3	3	J	24
09	5	2	J	34
10	MOM	3	J	38
11	1	1	N	158
12	3	1	J	12
13	1	1	J	43
14	2	1	N	46
15	1	1	N	39
16	4	1	J	21
17	1	1	N	-
18	5	2	N	125
19	5	2	J	22
20	4	1	N	61
21	2	1	N	165
22	3	1	N	119
23	1	1	N	15
24	3	1	J	24
25	3	1	J	69
26	2	1	J	115
27	4	1	J	46
28	2	1	N	157
29	3	1	N	144
30	1	1	N	114
31	3	1	J	13
32	1	1	N	42
33	2	1	J	97

34	1	1	N	42
35	1	1	N	26
36	3	1	N	25
37	3	1	J	-
38	2	1	N	-
39	2	1	N	-
40	1	1	N	57
41	5	1	J	-
42	2	1	J	16
43	1	1	N	-
44	3	1	J	23
45	1	1	N	28
46	3	1	J	10
47	4	1	J	-
48	1	1	N	9
49	2	1	J	26
50	2	1	N	37
51	2	1	N	-
52	2	1	N	-
53	1	1	N	-
54	1	1	N	74
55	5	1	J	140
56	2	1	N	4
57	2	1	J	32
58	MOM	1	N	-
59	4	2	J	-
60	1	1	N	11
61	7	1	J	119
62	2	1	J	12
63	1	1	N	23
64	3	1	N	60
65	1	1	N	117
66	1	1	N	52
67	MOM	2	N	50

68	4	2	J	35
69	3	2	N	0
70	2	1	J	61
71	3	1	N	110
72	6	2	J	-
73	1	1	N	35

**Tabelle 11. – Metastasenzahl, sowie Intervall zwischen Primum und Auftreten einer Metastase (Monate)**

**MMM – Multiple Melanommetastasen**

**MOM – Diffuse Multiorganmetastasierung**

<b>PatientInnennummer</b>	<b>Intrathorakale Operationen und palliative Maßnahmen</b>
01	Tumorexstirpation, Schnellschnitt, Rekonstruktion des rechten Atriums
02	Keine
03	TE einer Melanommetastase i.B. des Aortenbogens anhaftend an den Herzmuskel
04	Metastasenentfernung am Herzbeutel li
05	Keine
06	Keine
07	Keilresektion der Lunge - offen, Thoraxwand OP, mediast. Lymphadenektomie, Excision von MMM
08	Perikardfensterung - offen
09	Pleurodese und St. p. mehrmalige Pleurapunktion li
10	Keine
11	Operative Entfernung von Lungenmetastasen (linke UL)
12	Keine
13	TE einer Metastase im rechter Lungenunterfeld
14	CT-Punktion, mehrere rundherdartige Läsionen im OL li
15	Thoraxdrainage offen chirurgisch, Thoraxzieldrainage li
16	Segmentresektion Lunge, Lymphadenektomie, (Bi-) Lobektomie
17	CT-gezielte Punktion der Lunge, mult. Lungenrundherde

- 
- 18 Thorakotomie - therapeutisch, TSD li
  - 19 Thoraxsaugdrainage links
  - 20 Keilresektion der Lunge - offen
  - 21 Thorakotomie - therapeutisch
  - 22 Thorakoskopie - diagnostisch
  - 23 Keine
  - 24 CT-gezielte Punktion der RH re OL/Lunge
  - 25 Keine
  - 26 Keilresektion der Lunge - offen
  - 27 Keine
  - 28 CT-gezielte Punktion li. Lunge (Lungenmetastase eines MM)
  - 29 TSD li. bei Pneumothorax
  - 30 Segmentresektion Lunge, Lymphadenektomie
  - 31 Muskelsparende Thorakotomie links, Metastasektomie linker UL
  - 32 Keine
  - 33 CT-Punktion Lungenunterlappen li (Melanommetastase)
  - 34 Segmentresektion Lunge ohne Lymphadenektomie
  - 35 Keilresektion der Lunge - offen
  - 36 Thorakotomie - therapeutisch
  - 37 Lobektomie li OL, mediastinale Lymphadenektomie, plastische  
Rekonstruktion Perikard mit Implantat
  - 38 Keine
  - 39 Segmentresektion Lunge einseitig mit Entfernung einzelner Lymphknoten
  - 40 Lungenmetasasektomie mit radikaler Lymphadenektomie
  - 41 Bilobektomie
  - 42 Keilresektion der Lunge - offen
  - 43 Keilresektion - thorakoskopisch
  - 44 Keilresektion - thorakoskopisch
  - 45 Keilresektion der Lunge - offen
  - 46 Keilresektion der Lunge - offen
  - 47 Keine
  - 48 Keine
  - 49 Lungenmetastasen inferiores Lingulasegment (CT-gezielte Punktion)
  - 50 Punktion einer Fil. pulmonalis an der Lingula
-

<b>51</b>	<b>Keilresektion der Lunge - offen</b>
<b>52</b>	<b>Keine</b>
<b>53</b>	<b>Keine</b>
<b>54</b>	<b>Metastasektomie re UL</b>
<b>55</b>	<b>Keine</b>
<b>56</b>	<b>Keine</b>
<b>57</b>	<b>Bilaterale Lungenmetastasektomie, Lymphadenektomie</b>
<b>58</b>	<b>Keine</b>
<b>59</b>	<b>Keilresektion der Lunge - offen</b>
<b>60</b>	<b>Keine OP wegen fehlender OP-Tauglichkeit</b>
<b>61</b>	<b>Keine</b>
<b>62</b>	<b>Keine</b>
<b>63</b>	<b>Thoraxsaugdrainage links</b>
<b>64</b>	<b>Pleurektomie total</b>
<b>65</b>	<b>Keine</b>
<b>66</b>	<b>Diagnostische Thorakoskopie mit Probeexzision, TSD re</b>
<b>67</b>	<b>Exzision von Lungen und Pleuragewebe mit Pleurametastasen des Melanoms, Pleurodese</b>
<b>68</b>	<b>Exstirpation von zwei Lungenmetastasen unter Resektion des Mittellappens re</b>
<b>69</b>	<b>Diagnostische Thorakoskopie mit Probeexzision</b>
<b>70</b>	<b>Operative Entfernung re Thoraxwand</b>
<b>71</b>	<b>Operative Entfernung einer intrathorakalen Metastase</b>
<b>72</b>	<b>Thoraxwandteilresektion, Thorakoplastik</b>
<b>73</b>	<b>Subxyphoidale Perikardiotomie u. Drainage</b>

**Tabelle 12. – Intrathorakale Operationen und postoperative Maßnahmen bei Melanommetastasen**

<b>Intrathorakale Operationen</b>	<b>Anzahl der PatientInnen</b>
<b>Operative Entfernung von Herzmetastasen</b>	<b>1</b>
<b>Operative Entfernung von Lungenmetastasen</b>	<b>7</b>
<b>Keilresektion der Lunge - offen</b>	<b>11</b>
<b>Segmentresektion Lunge</b>	<b>3</b>
<b>Bilobektomie</b>	<b>2</b>
<b>Lobektomie</b>	<b>1</b>

**Tabelle 13. – Intrathorakale Operationen bei Melanommetastasen (n=25)**

<b>Palliative Maßnahmen</b>	<b>Anzahl der PatientInnen</b>
<b>Perikardiotomie und Drainage</b>	<b>2</b>
<b>Perikardfensterung</b>	<b>1</b>
<b>Totale Pleurektomie</b>	<b>1</b>
<b>Pleurodese</b>	<b>2</b>
<b>Thorakotomie/Thoraxwandresektion</b>	<b>5</b>
<b>Thoraxsaugdrainage</b>	<b>6</b>
<b>Totalexcision einer Lymphknotenmetastase im Bereich des Aortenbogens anhaftend am Myokard</b>	<b>1</b>

**Tabelle 14. – Postoperative Maßnahmen bei PatientInnen mit intrathorakal metastasiertem Melanom (n=18)**

<b>Therapie</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>	<b>5-JÜR</b>
<b>Metastasenresektion (1 Pat.)</b>	<b>9,00 Monate</b>	<b>00,00%</b>
<b>Palliative Maßnahmen (3 Pat.)</b>	<b>84,66 Monate</b>	<b>40,00%</b>
<b>Keine OP (1 Pat.)</b>	<b>2,00 Monate</b>	<b>00,00%</b>

**Tabelle 15. – Mediane Überlebenszeit und 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen (Herzmetastasen) nach Metastasenresektion (1 Patient) und postoperativen Maßnahmen (3 PatientInnen)**

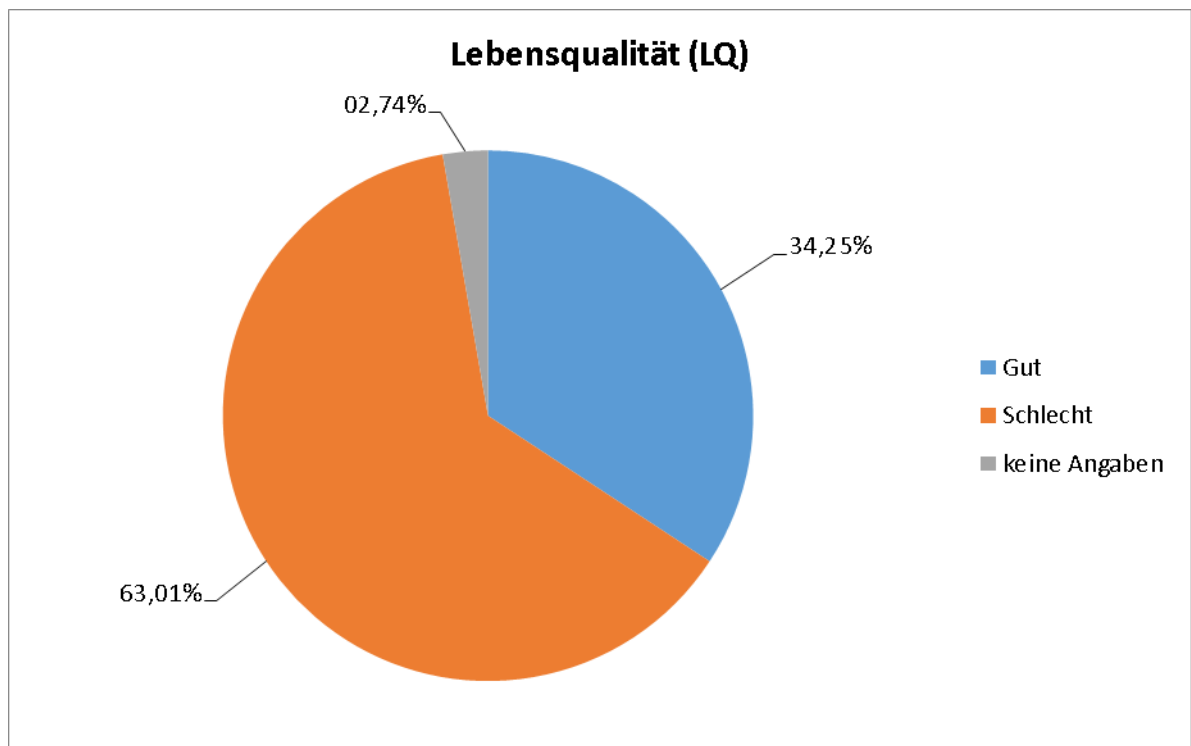
<b>Therapie</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>	<b>5-JÜR</b>
<b>Metastasenresektion (24 Pat.)</b>	<b>39,21 Monate</b>	<b>25,60%</b>
<b>Palliative Maßnahmen (15 Pat.)</b>	<b>17,03 Monate</b>	<b>06,67%</b>
<b>Keine OP (29 Pat.)</b>	<b>22,45 Monate</b>	<b>10,34%</b>

**Tabelle 16. – Mediane Überlebenszeit und 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen (außer Herzmetastasen) nach Metastasenresektion (24 PatientInnen) und postoperativen Maßnahmen (15 PatientInnen)**

<b>Therapie</b>	<b>Mediane Überlebenszeit</b>	<b>5-JÜR</b>
<b>Metastasenresektion (25 Pat.)</b>	<b>38,00 Monate</b>	<b>29,50%</b>
<b>Palliative Maßnahmen (18 Pat.)</b>	<b>30,64 Monate</b>	<b>16,67%</b>
<b>Keine OP (30 Pat.)</b>	<b>21,77 Monate</b>	<b>10,00%</b>

**Tabelle 17. – Mediane Überlebenszeit und 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen (insgesamt) nach Metastasenresektion (25 PatientInnen) und postoperativen Maßnahmen (18 PatientInnen)**

## Lebensqualität



**Abbildung 19. – Lebensqualität (n=73)**

Von 73 PatientInnen, 25 PatientInnen (34,25%) beschrieben ihren Allgemeinzustand als gut. Andere 46 PatientInnen (63,01%) empfanden ihren Allgemeinzustand als reduziert bzw. schlecht. Meistens bestanden folgende Beschwerden: Kopf-, Thorax-, Rücken-, Knochen- und Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, zunehmende Atemnot, Müdigkeit, Depression, Halluzinationen, Paraplegie und Somnolenz zum Zeitpunkt der letzten Follow-ups.

Für 2 PatientInnen (02,74%) betreffend die Lebensqualität, fanden wir keine Angaben.

<b>Begleiterkrankungen</b>	<b>Anzahl der PatientInnen</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Intrazerebrale Blutung</b>	<b>3</b>	<b>(04,11%)</b>
<b>Hypothyreose</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Dyspnoe</b>	<b>3</b>	<b>(04,11%)</b>
<b>Pneumonie</b>	<b>4</b>	<b>(05,48%)</b>
<b>COPD</b>	<b>3</b>	<b>(04,11%)</b>
<b>PAE</b>	<b>4</b>	<b>(05,48%)</b>
<b>KHK</b>	<b>3</b>	<b>(04,11%)</b>
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Perikarderguß</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Herzamyloidose</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Kachexie</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>

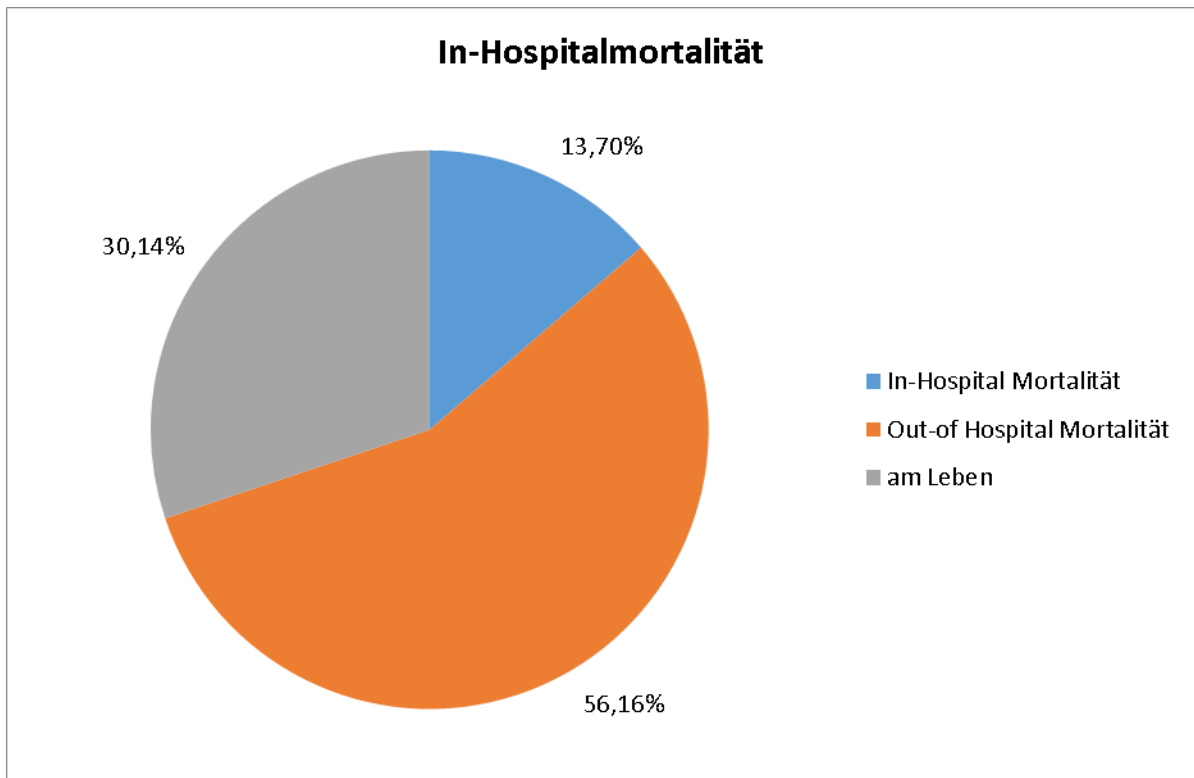
**Tabelle 18. – Begleiterkrankungen (n=26)**

Einige PatientInnen litten an unterschiedlichen, teilweise gravierenden, Vorerkrankungen und sogar an anderen bösartigen Tumoren, nämlich: Mammakarzinom (4 Patientinnen), Bronchialkarzinom (3 PatientInnen), Prostatakarzinom (2 Patienten), Vulvakarzinom (1 Patientin), Pleurakarzinom des Melanoms (2 PatientInnen), Plattenepithelkarzinom (2 Patienten), Adeno-Ca des Sigmas (1 Patient) und akute lymphatische Leukämie (ALL) (1 Patientin).

<b>Komplikationen im postoperativen Verlauf</b>	<b>Anzahl der PatientInnen</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Pleuraerguß</b>	<b>10</b>	<b>(13,70%)</b>
<b>Hepatorenales Syndrom</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Ileus</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>
<b>Invagination</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Darmstenose</b>	<b>1</b>	<b>(01,37%)</b>
<b>Phlebothrombose</b>	<b>2</b>	<b>(02,74%)</b>

**Tabelle 19. – Komplikationen im postoperativen Verlauf (n=17)**

## In-Hospital Mortalität



**Abbildung 20. – Status und In-Hospital Mortalität (n=73)**

Von 73 PatientInnen verstarben 51 (69,86%) PatientInnen und 22 (30,14%) PatientInnen sind am Leben.

Von 73 PatientInnen verstarben 10 (13,70%) PatientInnen während des Krankenhausaufenthaltes (im Zuge des Fortschreitens der Erkrankung).

Von 5 PatientInnen mit Herzmetastasen verstarb keiner der PatientInnen während des Krankenhausaufenthaltes, daher ergab sich bei unseren PatientInnen mit Metastasen eines malignen Melanoms eine In-Hospital Mortalität von (00,00%).

Von 68 PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen verstarben 10 PatientInnen während des Krankenhausaufenthaltes, daher ergab sich bei unseren PatientInnen mit Metastasen eines malignen Melanoms eine In-Hospital Mortalität von (14,71%).

### **3.5 Follow-up Zeitraum bei PatientInnen mit intrathorakalen Metastasen**

Die mediane Überlebenszeit bei unserer PatientInnenkollektivs nach der Diagnose von Herzmetastasen betrug 53 Monate (4,42 Jahre) wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokalisation von Metastasen im Herzen bestand.

Die mediane Überlebenszeit bei unserer PatientInnenkollektivs nach der Diagnose von intrathorakalen Metastasen (außer Herzmetastasen) betrug 27,32 Monate (2,28 Jahre).

Bei alle 73 PatientInnen betrug der Beobachtungszeitraum seit dem Nachweis von Thoraxmetastasen zwischen einem Monat und fast 11 Jahren (Mittelwert 29,07 Monate).

## 4 Diskussion

Die kardiale Metastasierung ist fast nie eine initiale Präsentation, sondern liegt meist nach hämatogener Ausbreitung des Neoplasmas vor und kann in allen vier Herzkammern auftreten. (25) Meist ist das rechte Atrium betroffen. (26) Melanom Metastasen können das Perikard und das Myokard betreffen, die Endokardschicht ist jedoch selten betroffen. (10) Erfolgreiche palliative Exzisionen wurden in mehreren Fallberichten beschrieben und können Komplikationen wie Herzinsuffizienz aufgrund von Zu- und Abflussbehinderung der Herzkammern verhindern. (26, 27) Das Langzeitüberleben von PatientInnen mit metastasiertem Melanom hängt von der Reaktion auf eine systemische Behandlung, den chirurgischen Resektionsoptionen und der bereits vorhandenen Komorbidität des PatientInnen ab. (10) Die 5-Jahres-Überlebensrate für ein Melanom im Stadium IV ohne Therapie beträgt 15% bis 20%. (10)

In unseren PatientInnengut (n=73) waren 57,53% (n=42) männlich und 42,47% (n=31) weiblich. Diese Geschlechtsverteilung entspricht annähernd der bereits in der Literatur (Chen et al.) (28) beschriebenen Aufteilung, wo sich bei 130 PatientInnen 80 Männer (61,54%) und 50 Frauen (38,46%) befanden.

Das Alter unseres PatientInnenkollektivs (n=60) reichte von 25 bis 87 Jahren (Mittelwert 59,00 Jahre). Obwohl das maligne Melanom in jedem Alter auftreten kann, waren (83,33%) unserer PatientInnen über 40 Jahre alt. Mit (30,00%) waren die Gruppe der 60-69-Jährigen am häufigsten vertreten. Unsere Daten werden durch die Literatur (28) annähernd gestützt, in deren Kollektiv die höchste Altersinzidenz (30,00%) im fünften Lebensjahrzehnt lag. Das Alter ihres PatientInnengutes erstreckte sich von 16 bis 79 Jahren (Mittelwert 51,59 Jahre).

In dieser retrospektiven Studie wurden 5 PatientInnen mit bekanntem metastasiertem Melanom mit Herzmetastasen identifiziert. Das mittlere PatientInnenalter betrug 40,08 Jahre. Die Geschlechterverteilung war zu (60,00%) weiblich und zu (40,00%) männlich. Die höchste Altersinzidenz lag mit (60,00%) im vierten Lebensjahrzehnt und (40,00%) im dritten Lebensjahrzehnt. Alle PatientInnen befanden sich im Stadium IV der Erkrankung.

In der Literatur (11), in einer retrospektiven Studie, wurden 25 PatientInnen mit Herzmetastasen eines metastasierten malignen Melanoms beschrieben. Das mittlere PatientInnenalter betrug  $58,1 \pm 15,6$  Jahre (Bereich: 26–89 Jahre) und die Geschlechterverteilung war nahezu gleich (männlich / weiblich: 48,00% / 52,00%).

Die Verteilung der primären Tumorlokalisation bei unseren PatientInnen war wie folgt: Kopf / Hals n = 0, Torso n = 1, obere Extremität n = 1, untere Extremität n = 3. Eine ähnliche Verteilung wurde von anderen Autoren beschrieben. Das primäre Melanom wurde bei Männern an der linken Großzehe und an der rechten Scapula gefunden und bei Frauen am linken Schulterblatt, am Oberschenkel rechts und am Unterschenkel links. Dieses Ergebnis entspricht jenem der Literatur. (11)

In der Literatur findet man keine Angaben bezüglich der am häufigsten diagnostizierten Tumordicke b.z.w. Clark Level. Die in der Literatur am häufigsten anzutreffende histologische Klassifikation AJCC (2017) maligner Melanome reiht in ähnlicher Weise nahezu alle erfassten PatientInnen ebenso in das Stadium IV ein. (11)

Bei allen 5 PatientInnen wurde eine Mutationsanalyse des Primärtumors durchgeführt: Zwei PatientInnen (40,00%) zeigten eine Mutation bei BRAF-V600. Bei 3 PatientInnen (60,00%) waren keine Mutationen nachweisbar. In der Literatur fanden wir auch dazu ähnliche Ergebnisse. (11)

In dem von uns ausgewerteten Kollektiv wiesen alle 5 PatientInnen (100,00%) multifokale oder disseminierte kardiale Metastasen auf. In der Literatur wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Vierzehn von 25 PatientInnen wiesen eine singuläre Herzmetastase (56,00%) auf, wohingegen zehn PatientInnen (40,00%) einen multifokalen und ein Patient (04,00%) disseminierte kardialen Metastasen hatten. (11)

Der histologische Subtyp des primären Melanoms war bei 4 von 5 PatientInnen (80,00%) bekannt: superfiziell spreitendes Melanom (SSM) bei 2 PatientInnen (40,00%) und noduläres malignes Melanom (NMM) bei zwei Patientinnen (40,00%). Keiner der PatientInnen wies ein Lentigo-malignes Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom (ALM), amelanotisches Melanom (AMM) oder Schleimhautmelanom (MM) auf. Bei einem Patienten war der histologische Subtyp des Melanoms unbekannt. In der Literatur fanden wir eine ähnliche Angabe bezüglich der Verteilung histologischer Subtypen des Melanoms. (11)

Die S-100-Werte waren bei allen PatientInnen positiv. Identische Angaben fanden wir in der Literatur. (11)

In dem von uns ausgewerteten PatientInnenkollektiv wurden Metastasen bei 2 PatientInnen (40,00%) im Perikard, bei 1 Patientin (20,00%) im rechten Vorhof, bei 1 Patientin (20,00%) myokardial im Bereich des linken Ventrikels und bei 1 weiteren Patient (20,00%) im Bereich des Aortenbogens anhaftend am Myokard gefunden. In der Literatur fanden wir abweichende Beobachtungen. Die Häufigkeit einer Herzmetastase des malignen

Melanoms wurde im rechten Vorhof mit etwa (67,00%), im rechten Ventrikel mit ca. (33,00%), im linken Ventrikel mit ca. (17,00%), und im linken Vorhof mit ca. (08,00%) angegeben. (11) Herzmetastasen der Aorten- und der Trikuspidalklappe kamen selten vor. Die Zeit zwischen Erstdiagnose eines malignen Melanoms und der Diagnose einer kardialen Metastasierung betrug 2–20 Jahre (Mittelwert 8,43 Jahre, Median 5,33 Jahre). Diesbezüglich fanden wir keine Literaturangaben.

Keine der PatientInnen litt an kardialen Beschwerden zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnosestellung einer kardialen Metastasierung. Erst im Rahmen einer weiteren stationären Abklärung gab eine Patientin eine leichte Belastungsdyspnoe auf Befragung an. Eine rasche Vergrößerung des Herzens wurde bei PatientInnen mit Melanom als das signifikanteste radiologische Anzeichen einer Metastasierung des Herzens beschrieben, diese ist jedoch ungewöhnlich. (9) In unserer Serie fanden wir eine Patientin mit einer mäßigen Kardiomegalie bei einer ausgedehnten Perikardkarzinose mit bis zu 1cm breitem Perikarderguss. Bei einer anderen Patientin wurde ein vorwiegend linksventrikulär mäßig vergrößertes Cor ohne manifeste kardiale Dekompensationszeichen beschrieben, allerdings lag eine ischämische Kardiomyopathie vor. Bei beiden Patientinnen wurde eine Herzmetastasierung festgestellt. Die Kardiomegalie konnte jedoch nicht ausschließlich dem Melanom zugeordnet werden. Alle weiteren 3 PatientInnen mit einer nachgewiesenen Herzmetastase wiesen eine Herzgröße im Normbereich auf.

In unserem PatientInnengut erhielt 1 von 5 PatientInnen eine Metastasektomie und Chemotherapie postoperativ, 3 PatientInnen erhielten palliative Maßnahmen (1 Patient erhielt eine Kombinationstherapie postoperativ, 1 Patientin erhielt eine Immuntherapie postoperativ und 1 Patient erhielt eine Kombinationstherapie präoperativ und eine Chemotherapie postoperativ). In der Literatur fanden wir eine Metastasektomie unter 25 behandelten PatientInnen mit kardialen Melanommetastasen und eine ähnliche Verteilung durchgeführter Chemo-, Immun- und zielgerichtete Therapie bzw. deren Kombination. (11)

Von 5 PatientInnen mit Herzmetastasen verstarb keiner der PatientInnen während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, daher ergab sich bei unseren PatientInnen mit Metastasen eines malignen Melanoms eine In-Hospital Mortalität von (00,00%).

Bezüglich der ihrer Lebensqualität zum Zeitpunkt der letzten Follow-ups, beschrieben 3 (60,00%) unserer PatientInnen ihren Allgemeinzustand subjektiv als gut, 2 (40,00%) der PatientInnen empfanden ihr Allgemeinzustand als reduziert bzw. schlecht, zum Zeitpunkt der letzten Follow-ups. Die Literatur gab dazu keine Informationen.

Bei allen 5 PatientInnen trat zumindest eine Komplikation im Krankheitsverlauf auf. In absteigender Häufigkeit traten thorakale (80,00%) und abdominale Komplikationen (80,00%), sowie Komplikationen am Kopf und Hals (40,00%) und an den Extremitäten (20,00%) auf. Eine Patientin erlitt thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen. In der Literatur fanden sich dazu ebenfalls keinerlei Angaben. Die Überlebenszeit in unserem PatientInnenkollektiv nach der Diagnose von Herzmetastasen betrug: bei 1 Patientin 2 Monate, bei 1 Patientin 3 Monate, bei 1 Patientin 9 Monate, und bei 2 Patienten über 10 Jahre, wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen im Herzen bestand. In der Literatur wurde die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose von Herzmetastasen mit 8 Monaten angegeben. Die 5-Jahres-Überlebensrate unseren PatientInnen betrug nach Diagnose von Herzmetastasen (40,00%) (2 Patienten), in der Literatur betrug sie (37,00%). (11) Der Log Rank Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen der kardialen Melanommetastasen (KMM) und der intrathorakalen Melanommetastasen mit Ausnahme kardialer Melanommetastasen (ITMM), was jedoch auch durch die geringe Fallzahl in der Gruppe KMM bedingt sein kann. Aufgrund der geringen Fallzahl von nur 5 PatientInnen in dieser Gruppe ist dieses Ergebnis eher kritisch zu betrachten. Die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate betrug (29,50%).

Unter 68 PatientInnen befanden sich 40 Männer und 28 Frauen mit einem Verhältnis Männer zu Frauen von 1,43:1. Das mittlere PatientInnenalter lag bei 65,04 Jahren. Die höchste Altersinzidenz lag im sechsten Lebensjahrzehnt. Alle PatientInnen befanden sich im Stadium IV der Melanomerkrankung.

Die primäre Lokalisation des malignen Melanoms war wie folgt: Kopf und Hals 10 PatientInnen (14,71%), Augen 3 PatientInnen (04,41%), Ohren oder Nase 1 Patient (01,47%), Stamm 24 PatientInnen (35,30%), obere Extremitäten, 6 PatientInnen (08,82%), Handfläche und Fußsohle 4 PatientInnen (05,88%), untere Extremitäten 3 PatientInnen (04,41%), mukokutane 4 PatientInnen (05,88%) und unbekannt 13 PatientInnen (19,12%). In der Literatur finden sich bezüglich der Lokalisation des primären Melanoms ähnliche Angaben. (28)

Der histologische Subtyp des primären Melanoms war bei 10 von 68 PatientInnen (14,71%) bekannt: noduläres malignes Melanom (NMM) bei fünf PatientInnen, superfiziell spreitendes Melanom (SSM) bei zwei PatientInnen, amelanotisches Melanom (AMM) bei zwei PatientInnen und Lentigo-malignes Melanom bei einer Patientin. Keiner

der PatientInnen wies ein akrolentiginöses Melanom (ALM) auf. Außerdem wurde ein Aderhautmelanom bei zwei PatientInnen (bei einem Patienten am rechten und bei einer Patientin am linken Auge) und ein Schleimhautmelanom bei 4 PatientInnen diagnostiziert. Bezüglich der Beschreibung histologischen Subtypen intrathorakaler maligner Melanome fanden wir keine Studie.

Die S-100-Werte waren bei allen PatientInnen, mit Ausnahme einen Patienten, positiv (siehe **Abbildung 9**). Wie in den Ergebnissen beschrieben wies 1 Patient (01,47%) S-100-(negativ)/HMB-45+/Melan-A+ auf. Dies sprach für das Vorliegen eines primären Mukosamelanoms. In der Literatur ist bei 1% der immunhistochemisch aufgearbeiteten Metastasen eines MM ein negativer Befund für S-100 beschrieben. (29)

Bei 68 PatientInnen mit primären MM wurde eine Mutationsanalyse des Primärtumors durchgeführt: 15 PatientInnen (22,06%) zeigten eine Mutation bei BRAF-V600E, 7 PatientInnen (10,29%) zeigten eine Mutation von NRAS, 2 PatientInnen (02,94%) zeigten eine Mutation bei BRAF-V600K, 2 PatientInnen (02,94%) eine Mutation bei HRAS, 1 Patient (01,47%) zeigte eine Mutation bei BRAF-V600R, 1 Patient (01,47%) zeigte eine Mutation bei KRAS, 1 Patient (01,47%) zeigte eine Mutation bei c-KIT, 5 PatientInnen (07,35%) hatten BRAF w.t., 2 PatientInnen (02,94%) hatten BRAF w.t., NRAS w.t., c-KIT w.t. und bei 1 Patient (01,47%) wurde BRAF nicht bestimmt wegen multiple PE-CA's Bei 31 PatientInnen (45,60%) wurden keine Mutationen nachweisbar.

Wie in (**Abbildung 11**) ersichtlich, zeigten 68 PatientInnen intrathorakale Metastasen. 56 PatientInnen (82,36%) hatten Lungenmetastasen, 7 PatientInnen (10,29%) hatten Pleurametastasen, 4 PatientInnen (05,88%) hatten Thoraxwandmetastasen und 1 Patient (01,47%) hatte Lymphknotenmetastasen. In der Literatur konnten wir keine Angaben bezüglich Auswertung intrathorakaler Melanommetastasen finden.

Das Intervall von der Diagnose des primären Melanoms bis zu Auftreten einer intrathorakalen Metastase betrug 0–13 Jahre (Mittelwert 4,55 Jahre, Median 3,5 Jahre). Der Mittelwert betrug in der Literatur 32 Monate (2,66 Jahre) (30), aber auch hier war der Bereich breit, und in zwei Fällen trat die Lungenmetastasierung 12 und 15 Jahre nach der Erstdiagnose eines Melanoms auf.

In unserem PatientInnengut erhielten 24 PatientInnen eine intrathorakale Metastasektomie. Von 68 PatientInnen erhielten 6 PatientInnen Chemotherapie, 11 PatientInnen Immuntherapie, 2 PatientInnen zielgerichtete Therapie und 35 PatientInnen eine Kombinationstherapie. In der Literatur fanden wir eine Metastasektomie unter 26

behandelten PatientInnen mit intrathorakalen Melanommetastasen und eine ähnliche Verteilung durchgeführter Chemo-, Immuntherapie bzw. deren Kombination. (28)

Andrews et al. - Lee Moffitt Krebszentrum (1988–2005) Andrews und Coll berichteten über die Erfahrungen des Lee Moffitt Cancer Centers mit Lungen-MTS von MM zwischen 1988 und 2005. Insgesamt wurden 86 Fälle (64 Männer) in dieser Studie inkludiert. Die präoperative Beurteilung der PatientInnen umfasste Thorax-CT-Scan und Schädel Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestätigung der Anzahl und Position der Lungenknötchen im Thoraxröntgen und auch um mögliche extrathorakale maligne Erkrankungen auszuschließen. Bei 27 PatientInnen wurde ein PET-Scan durchgeführt. Insgesamt wurde eine vollständige Resektion in allen Fällen erreicht. Die Keilresektion (35, 22 davon durch VATS-Verfahren) wurde als häufigster chirurgischer Eingriff durchgeführt. Zehn segmentale Resektionen und 9 Lobektomien via Thorakotomie durchgeführt. (32)

Von 68 PatientInnen mit intrathorakalem Metastasen (außer Herzmetastasen), verstarben 10 PatientInnen während des Krankenhausaufenthaltes (im Zuge des Fortschreitens der Erkrankung), daher ergab sich bei unseren PatientInnen mit Metastasen eines malignen Melanoms eine In-Hospital Mortalität von (14,71%).

Die Lebensqualität beschrieben 22 (32,35%) unserer PatientInnen subjektiv als gut, 44 (64,71%) der PatientInnen empfanden ihren Allgemeinzustand als reduziert bzw. schlecht zum Zeitpunkt der letzten Follow-ups. Für 2 PatientInnen (02,94%) betreffend die Lebensqualität, fanden wir keine Angaben. Die Literatur enthielt dazu keine Informationen.

Bei allen 68 PatientInnen trat zumindest eine Komplikation im Krankheitsverlauf. In absteigender Häufigkeit traten thorakale (32,31%) und abdominale Komplikationen (21,54%), sowie Komplikationen an den Extremitäten (06,15%) und am Kopf und Hals (04,62%) auf. Diese PatientInnen erlitten thromboembolische Ereignisse in (02,94%) und Blutungskomplikationen in (04,41%). In der Literatur fanden sich dazu ebenfalls keinerlei Angaben.

Bei 16 PatientInnen trat im weiteren Verlauf eine zweite Tumorerkrankung auf: Mammakarzinom (4 Patientinnen), Bronchialkarzinom (3 PatientInnen), Pleurakarzinose des Melanoms (2 PatientInnen), Plattenepithelkarzinom (2 Patienten), Prostatakarzinom (2 Patienten), Vulvakarzinom (1 Patientin), Adeno-CA des Sigmas (1 Patient) und akute lymphatische Leukämie (ALL) (1 Patientin). Dies war mit einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität dieser PatientInnen verbunden.

Die mediane Überlebenszeit in unserem PatientInnenkollektiv nach der Diagnose von intrathorakalen Metastasen betrug 27,32 Monate wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokalisation dieser intrathorakalen Metastasen bestand. In der Literatur aus den Jahr 1977 bzw.1981 wurde die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose von intrathorakaler Metastasen mit 7 Monate (31) und 18,3 Monate (28) angegeben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate unseren PatientInnen betrug nach Diagnose von intrathorakalen Metastasen (14,71%) und nach Resektion von Metastasen (26,92%). Diese betrug in der Literatur ohne Operation (10,00%) (28), während die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion von Lungenmetastasen bis zu (20,00%) betrug.

Die Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen sind getrennt für die Gruppe der kardialen Melanometastasen (KMM) und für die Gruppe der intrathorakalen Melanometastasen mit Ausnahme kardialer Melanometastasen (ITMM) in der (**Abbildung 15**) dargestellt. Für die Gruppe KMM ergibt sich eine 5-Jahresüberlebensrate von (40,00%) und für die Gruppe ITMM rein rechnerisch eine 5-Jahresüberlebensrate von (25,60%), wobei erstere allerdings auf Grund der geringen Fallzahl von nur 5 PatientInnen in der Gruppe KMM eher kritisch betrachtet werden muss. Der Log Rank Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen KMM und ITMM, was jedoch auch durch die geringe Fallzahl in der Gruppe KMM bedingt sein kann. Die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate betrug (29,50%) (**Abbildung 16**).

Eine umfassende Analyse von 13 Studien zur Lebensqualität unter einer medikamentösen Therapie (im Wesentlichen Chemotherapie) behandelter PatientInnen liegt vor. In diesen Studien kamen bei den PatientInnen verschiedene Fragebögen wie der EORTC-, der EORTC QLQ 36-, der QLQC30-Questionnaire oder der Rotterdam Checklist Symptom Questionnaire zum Einsatz. Zusätzlich wurde ein Hospital Anxiety and Depression Scale verwendet. Ein Problem bei den QoL-Studien ist das häufige Fehlen von PatientInnenbögen und die somit niedrige Erfassungsrate. In einer Temozolomid-DTIC-Vergleichsstudie wurde kein Vorteil einer der beiden Therapiearme gesehen. Von den 305 randomisierten PatientInnen füllten aber nur 105 den Baseline-Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus. Nach 12 Wochen waren es nur noch 81 PatientInnen und nach 24 Wochen nur noch 30 PatientInnen, die einen Bogen ausfüllten. Obwohl eine verlässliche Aussage somit nicht erfolgen kann, hatten die TMZ-PatientInnen nach 12 Wochen ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für die körperlichen Funktionen (physical function subscale), weniger Fatigue und weniger Schlafstörungen, aber für die gesamte Studie gab es keinen

signifikanten positiven Einfluss eines Behandlungsarmes. Zugabe von z. B. Cisplatin zu einer Chemotherapie kann zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In einer Studie wurde dies mit einem negativen Einfluss auf das Hören, auf Übelkeit und Erbrechen, auf Appetit und auf eine nicht signifikante Verschlechterung in den sozialen Rollenfunktionen gezeigt. Da die Zugabe von z. B. Cisplatin nicht zu einer Verbesserung des Ansprechens des Tumors führt, kann somit umgekehrt gesagt werden, dass PatientInnen mit z. B. Monotherapien eine bessere Lebensqualität als PatientInnen mit Kombinationstherapien haben, dies jeweils mit einem ähnlichen bis identischen Therapieansprechen und Gesamtüberleben. (4)

Somit kann in der Regel und aufgrund fehlender positiver Studien nicht von einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine Chemotherapie im metastasierten Stadium gesprochen werden. Der Tumorprogress per se führt zu einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität. (4)

Anders ist es im Fall einer Immuncheckpoint-Blockade oder einer zielgerichteten Therapie. (4)

Vemurafenib, (ein selektiver BRAF-Inhibitor), hat in > 60% der Fälle zu einer positiven Reaktion geführt, was durch Rückbildung der Tumorgröße, längeres Überleben (13,6 Monate vs. 9,7 Monate mit Dacarbazin) und einer medianen Antwortzeit von 5 Monaten gezeigt wurde. (32)

Für Dabrafenib konnte im Vergleich zu Dacarbazin eine Verbesserung in den Kategorien „emotional und social functioning“, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhoe, Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigen. (4)

Der MEK-Inhibitor Trametinib wies im Vergleich zu Chemotherapie eine nicht so schnelle und weniger ausgeprägte Verschlechterung der LQ auf, zum Teil zeigte sich sogar eine leichte Verbesserung. (4)

Interessanterweise konnte die Hinzugabe von Trametinib zu Dabrafenib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Dabrafenib eine weitere, deutliche Verbesserung in fast allen Funktionsbereichen (physisch, sozial, Rollenempfinden, emotional und kognitiv) bewirken. Eine besonders deutliche Verbesserung zeigte sich für die BRAF-MEK-Kombination in der Angabe von Schmerzen durch die PatientInnen. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation zeigten sich beim Einsatz einer alleinigen Therapie mit Dabrafenib günstiger. (4)

Für Ipilimumab („Medarex-Studie“) konnte gezeigt werden, dass es keine wesentlichen Änderungen in den typischen Subskalen gab. (4)

Für PD1-Antikörper zeigen Daten aus einer Phase III und einer Phase II Studie eine anfangs vergleichbare, sich im Verlauf der Therapie jedoch unterscheidende Lebensqualität zugunsten jener PatientInnen, die mit PD-1 Antikörper behandelt wurden. (4)

Auch bei unserer PatientInnen wurden erfolgreich Vemurafenib mit einem ähnlichen Ergebnis angewandt. (33)

In der Literatur findet man kaum weitere Angaben zum Thema Lebensqualität von PatientInnen nach operativer Behandlung intrathorakaler Metastasen.

## 4.1 Limitationen

Limitierungen entstanden in dieser Arbeit vor allem durch die relativ geringe Fallzahl und die Tatsache, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelte.

Die Durchführung der Überlebenskurvenanalyse ist in der PatientInnengruppe der kardialen Melanometastasen aufgrund der geringen Fallzahl von nur 5 PatientInnen als eher kritisch zu betrachten Für die Gruppe KMM ergab sich eine 5-Jahresüberlebensrate von (40,00%) und für die Gruppe ITMM rein rechnerisch eine 5-Jahresüberlebensrate von (25,60%) (**Abbildung 15**). Der Log Rank Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen KMM und ITMM, was jedoch auch durch die geringe Fallzahl in der Gruppe KMM bedingt sein kann. Die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate betrug (29,50%) (**Abbildung 16**)

## 4.2 Conclusio

Wir konnten durch unsere Studie zeigen, dass intrathorakale Metastasen bei metastasiertem Melanom vorzugsweise PatientInnen mit aggressiven Subtypen des malignen Melanoms in einem fortgeschrittenen Tumorstadium betrafen. Die Kenntnis sämtlicher intrathorakaler Metastasen und ihres charakteristischen Erscheinungsbildes auf CT-Bildern und anderen bildgebenden Verfahren ist die Voraussetzung für eine optimale Therapieentscheidung im Tumorboard.

Eine Metastasenlokalisierung an Lunge, Pleura oder Thoraxwand bietet im Gegensatz zu einer Lokalisation am Herzen die Möglichkeit einer Therapieentscheidung nach Durchführung einer Probeexzision bzw. in manchen Fällen einer Nadelbiopsie.

Abhängig von der Lokalisation, der Größe und der Invasivität intrathorakaler Metastasen musste eine chirurgische Resektion und/oder andere Möglichkeiten der neuesten systemischen Therapie, die einen funktionalen Nutzen boten um die Lebensqualität ohne übermäßige Toxizität aufrecht zu erhalten, in Betracht gezogen werden.

In früheren Jahren bestand in einer operativen möglichst vollständigen Sanierung bzw. Tumorlastreduktion für diese PatientInnen bei fehlender Systemtherapie die einzige Möglichkeit auf Lebensverlängerung. Die Entwicklung neuer systemischer Behandlungsstrategien konnte dazu beitragen, Morbidität und Mortalität bei diesen PatientInnen zu mindern.

Heutzutage ist ein operatives Vorgehen unter Einsatz dieser modernen systemischen Therapieformen nur mehr in folgenden bestimmten Fällen notwendig.

Dazu zählen an der Lunge:

1. Metastasenresektion (Keilresektion, Segmentresektion, (Bi-) Lobektomie)
2. Pleurodese bei rezidivierenden hämorrhagisch-malignen Pleuraerguss

Dazu zählen am Herzen:

1. Notfallmäßige Eingriffe bei Perikardtamponade,
2. Häodynamische Beeinträchtigung der Herzklappenfunktion durch Stenose oder Insuffizienz,
3. Kompression und Stenose von großen Gefäßen am Herzen.

Dazu zählen an der Pleura:

1. Totale oder partielle Pleurektomie mit und ohne Lobektomie.

Dazu zählen am Thoraxwand:

1. Thoraxwandresektion mit oder ohne Resektion auch weiterer intrathorakaler Metastasen.

Wie aus unserer Untersuchung ersichtlich, sind heutzutage bei den nunmehr gegebenen ausgezeichneten Möglichkeiten der modernen systemischen Therapie, die oben angeführten operativ-chirurgischen Eingriffe bei Vorhandensein eines intrathorakalen metastasierenden Melanoms die Hauptindikationen für einen herzchirurgischen oder thoraxchirurgischen Eingriff bei diesen PatientInnen. Dazu haben wir anhand unserer Ergebnisse und der Beschreibungen aus der Literatur die folgenden beiden Algorithmen zur operativen Therapie von Herzmetastasen (**Abbildung 21**) sowie von intrathorakalen Metastasen mit Ausnahme von Herzmetastasen (**Abbildung 22**) erstellt. Daraus ist ersichtlich, dass auch unter den nunmehr sehr erfolgreicher modernen systemischen Therapieformen eine höhere Anzahl operativer Techniken bei Resektabilität von Melanommetastasen bzw. Palliative Eingriffe in individuelle Weise zum Einsatz kommen.

# Algorithmus Herzmetastasen

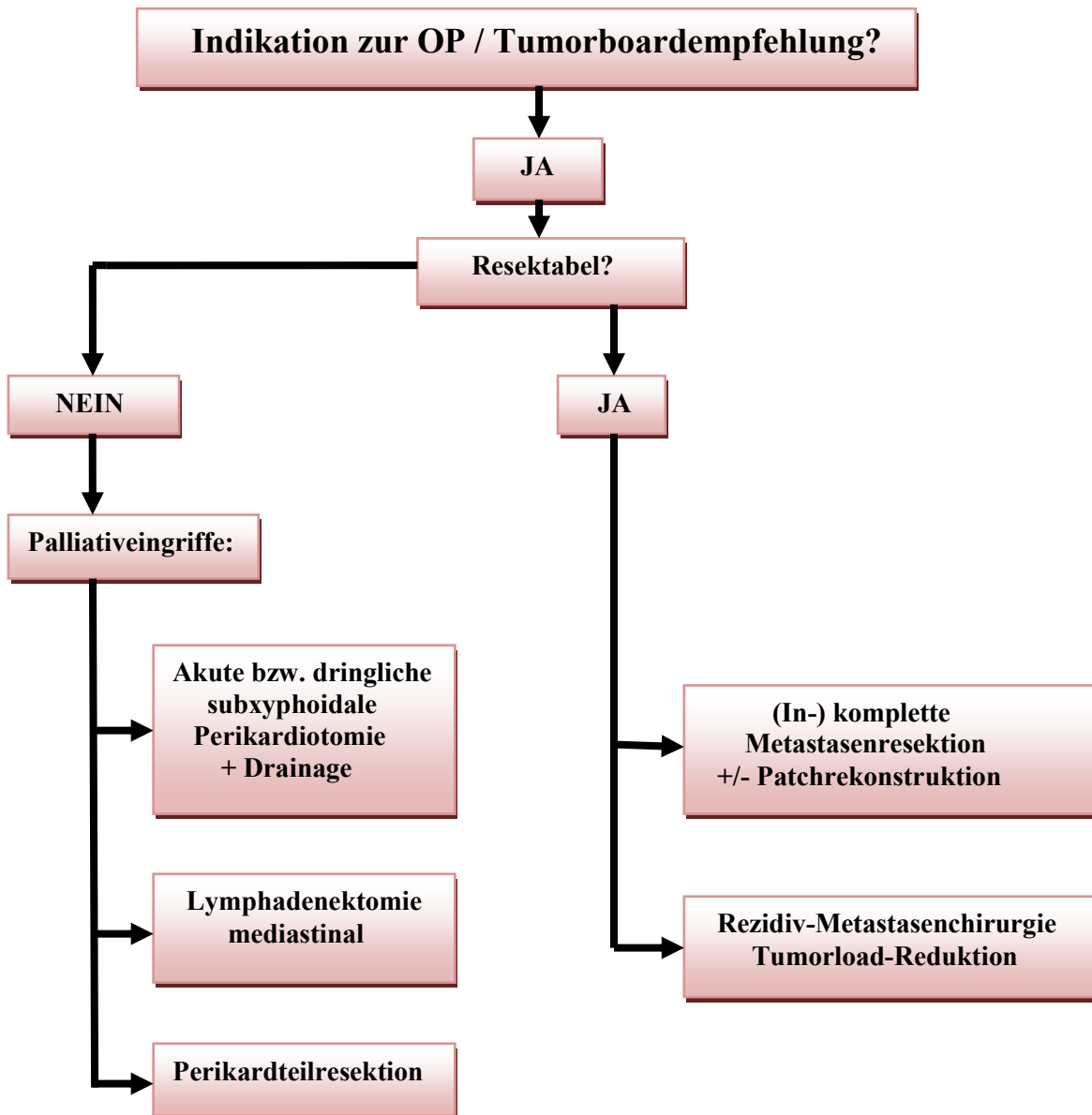


Abbildung 21. – Algorithmus Herzmetastasen

## Algorithmus intrathorakale Metastasen

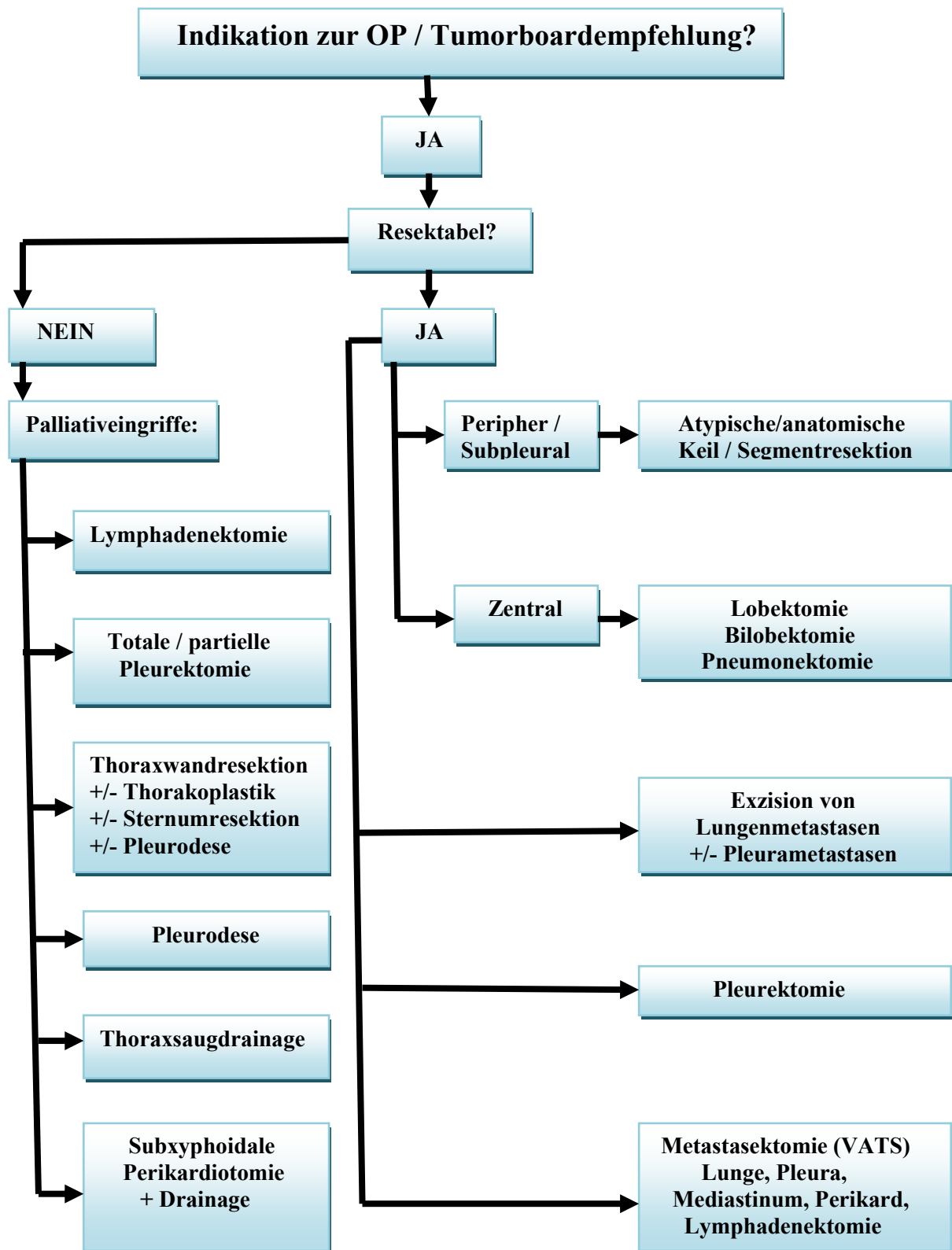


Abbildung 22. – Algorithmus intrathorakale Metastasen

## 5 Literaturverzeichnis

1. Peter Fritsch, Thomas Schwarz. Dermatologie Venerologie. 3 Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Medizin; 2018: 782-808.
2. Gibbs P, Cebon JS, Calafiore P, Robinson WA. Cardiac metastases from malignant melanoma. *Cancer*. 1999; 85(1):78–84.
3. Roesch A, Berking C Melanom. In Ruzicka T, Hrsg. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie 6. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Medizin; 2012 1710-1725.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) S-3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. (Internet) Langversion 3.0 April 2018. AWMF-Register-Nummer: 0,32/0240L.
5. Ingrid Moll, J.B., Duale Reihe Dermatologie 6. Auflage ed. Duale Reihe 2005: Georg Thieme Verlag KG. 3-5,S323-335.
6. Goebeler M, Hamm H. editor. Basiswissen Dermatologie. Kapitel 16.7: Melanom Therapie. Erste Auflage. Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017- S245-S274.
7. Sören Just & Berndt Schubel: Tumoren des Herzens. Verlag HJB - Berlin 2002- S11ff.
8. Charis G. Durham , MD, James A. Hall , DO, Erica J. Fidone , MD, Ryan Mack , MD, and Austin L. Metting, MD. Melanoma to the heart. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Oct; 29(4): 428–429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5023310/>
9. Glancy DL, Roberts WC. The heart in malignant melanoma. A study of 70 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1968;21(4):555–571.doi: 10.1016/0002-9149(68)90289-0.
10. Aerts BRJ, Kock MCJM, Kofflard MJM, Plaisier PW. Cardiac metastasis of malignant melanoma: a case report. *Neth Heart J*. 2014;22(1):39–41.

11. Zitzelsberger T, Eigentler TK, Krumm P, Nikolaou K, Garbe C, Gawaz M, Klumpp B. Imaging characteristics of cardiac metastases in patients with malignant melanoma. 2017 Jul;17(1):19.doi:10.1186/s40644-017-0122-8.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493885/>
12. C Pfannenberg: Rolle des PET/CT beim Malignen Melanom. Fortschr Röntgenstr 2014; 186 - WS405\_3 DOI: 10.1055/s-0034-1373389.
13. Yoon JK. Clinical application of 18F-FDG PET in malignant melanoma. Nucl Med Mol Imaging. 2008;42:140–148.
14. Jaye, D. L., Bray, R. A., Gebel, H. M., Harris, W. A. C. & Waller, E. K. Translational Applications of Flow Cytometry in Clinical Practice. The Journal of Immunology 188, 4715–4719, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1290017> (2012).
15. Pauline Funchain, MD and Ahmad A. Tarhini, MD, Phd. Using Genomic Sequencing to improve Management in Melanoma. Mar 15, 2018.  
<https://www.cancernetwork.com/melanoma/using-genomic-sequencing-improve-management-melanoma>
16. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 19:603-615, 2018.
17. Conklin LD, Reardon MJ. Autotransplantation of the heart for primary cardiac malignancy: development and surgical technique. Tex Heart Inst J. 2002;29(2):105-8; discussion 108.
18. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen j. Bax, Michele de Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard lung, Patrizio Lancellotti, Emanuel Lansac, Daniel Rodriguez Munos. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>

19. V. Getman, M.R. Müller, Lungenmetastasen: Die Rolle der Thoraxchirurgie. *Interdisziplinäre Onkologie* 2013; 5(1) 47-52.
20. Lugowska I, Teterycz P, Rutkowski P. *Immunotherapy of melanoma*. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018 Mar;22(1A):61-67. doi: 10.5114/wo.2018.73889. Epub 2018 Mar 5.
21. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*; Advance online publication 28 September 2019. DOI: 10.1056/NEJMa1910836.
22. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 377:1824-1835, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoal709030
23. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 378:1789-1801, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoal802357
24. Tyrell R, Antia C, Stanley S, Deutsch GB. Surgical resection of metastatic melanoma in the era of immunotherapy and targeted therapy. *Melanoma Manag*. 2017 Mar;4(1):61-68. doi: 10.2217/mmt-2016-0018. Epub 2017 Feb 21. Review.
25. Cheruvu B, Cheruvu P, Boyars M. An unusual case of metastasis to the left side of the heart: a case report. *J Med Case Reports*. 2011;5:23. doi: 10.1186/1752-1947-5-23.
26. Onan B, Onan IS, Polat B. Surgical resection of solitary metastasis of malignant melanoma to the right atrium. *Tex Heart Inst J*. 2010;37:598–601.
27. Chen RH, Gaos CM, Frazier OH. Complete resection of a right atrial intracavitary metastatic melanoma. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1255–7. doi: 10.1016/0003-4975(95)01038-6.

28. J. Chen, N. Dahmash, C. Ravin, D. Heaston, C. Putman, H. Seigler, et al. Metastatic melanoma to the thorax: report of 130 patients *AJR: Am J Roentgenol*, 137 (1981), pp. 293-298.
29. Dara L. Aisner, MD, PhDa, Ajay Maker, MDb, Steven A. Rosenberg, MD, PhDb, and David M. Berman, MD, PhDa,\* Loss of S100 antigenicity in metastatic melanoma *Hum Pathol*. 2005 September ; 36(9): 1016–1019. doi:10.1016/j.humpath.2005.07.010.
30. Webb WR, Gamsu G. Thoracic metastasis in malignant melanoma: A radiographic survey of 65 patients. *Chest*. 1977;71:176–81.
31. Pier Luigi Filosso, Alberto Sandri, Enrico Ruffini, Paolo Olivo Lausi, Maria Cristina Bruna and Alberto Oliaro, Surgical Treatment of Pulmonary Metastases from Melanoma: Emerging Options. Published: August 23rd 2011. DOI: 10.5772/18824
32. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting the MAPK pathway. *Discov Med*. 2015;19(107):455–461.
33. Richtig G, Aigelsreiter A, Kashofer K, Talakic E, Kupsa R, Schaidler H, et al. Two case reports of rare BRAF mutations in exon 11 and exon 15 with discussion of potential treatment options. *Case Rep Oncol*. 2016;9:543–6

