

Diplomarbeit

**Einfluss der Therapieempfehlung des interdisziplinären
Tumorboards auf Therapie und Outcome von
PatientInnen mit metastasiertem malignen Melanom**

eingereicht von

Jasmin Hammer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.in med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

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

Graz, am 28.04.2021

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 28.04.2021

Jasmin Hammer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern Frau Univ.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Erika Richtig und Herrn Dr. med. univ. Georg Richtig bedanken, die mir, trotz zahlreicher anderer Verpflichtungen, das Verfassen dieser Arbeit ermöglicht haben. Vielen Dank für die geduldige Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch beim gesamten Team der Dermatoonkologie und den Damen der Studienkoordination der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie für die Abwicklung organisatorischer Angelegenheiten, der Beantwortung fachlicher Fragestellungen und die motivierenden Worte.

Danke an Mama und Papa für eure Unterstützung jeglicher Art. Ohne euch wäre all das nicht möglich gewesen.

Danke an Felix, meinem Fels in der Brandung.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen der Haut	1
1.1.1 Epidermis.....	1
1.1.2 Dermis	3
1.1.3 Subcutis	3
1.2 Grundlagen der Melanozyten	3
1.2.1 Epidermale Melanozyten.....	3
1.2.2 Melanosomen	4
1.2.3 Embryologie der Melanozyten	4
1.3 Das Maligne Melanom	5
1.3.1 Definition.....	5
1.3.2 Einteilung	5
1.3.2.1 Klinisch-histologische Einteilung	5
1.3.2.1.1 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM).....	5
1.3.2.1.2 Noduläres Melanom (NM).....	5
1.3.2.1.3 Lentigo-maligna-Melanom (LMM).....	6
1.3.2.1.4 Akrolentiginöses Melanom (ALM)	6
1.3.2.1.5 Sonderformen.....	7
1.3.2.2 Einteilung nach Mutationsmuster.....	8
1.3.2.2.1 BRAF-Mutation	9
1.3.2.2.2 NRAS-Mutation.....	10
1.3.2.2.3 NF1-Mutation	10
1.3.2.2.4 Triple-Wild-Typ.....	11
1.3.3 Primärdiagnostik.....	11
1.3.4 Klassifikation, Staging und Prognose.....	12
1.3.4.1 TNM-Klassifikation	12
1.3.4.2 Tumordicke nach Breslow	16
1.3.4.3 Ausbreitungsdiagnostik.....	16
1.3.4.3.1 Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik.....	17
1.3.4.3.2 Diagnostik bei okkultem Melanom mit Metastasierung.....	18
1.3.4.4 Prognose	18
1.3.5 Therapie	19
1.3.5.1 Therapie des Primärtumors	19
1.3.5.1.1 Chirurgische Therapie des Primärtumors	19
1.3.5.1.2 Adjuvante Therapie mit Interferon- α	19
1.3.5.1.3 Radiotherapie des Primärtumors.....	20
1.3.5.2 Therapie bei Lymphknotenmetastasen	20
1.3.5.2.1 Operative Therapie	20
1.3.5.2.2 Adjuvante Therapie nach Lymphadenektomie	20
1.3.5.2.2.1 Adjuvante Radiotherapie	20
1.3.5.2.2.2 Adjuvante medikamentöse Therapie	21
1.3.5.3 Therapie bei Satelliten- und In-Transit-Metastasen.....	21

1.3.5.4	Therapie bei Fernmetastasen	22
1.3.5.4.1	Operative Therapie	22
1.3.5.4.2	Medikamentöse Therapie	23
1.3.5.4.3	Radiotherapie	23
1.3.5.5	Medikamentöse Therapieoptionen beim malignen Melanom	24
1.3.5.5.1	Signaltransduktionsinhibitoren (zielgerichtete Therapie)	24
1.3.5.5.1.1	BRAF-Inhibitoren	25
1.3.5.5.1.2	MEK-Inhibitoren	26
1.3.5.5.1.3	Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren	26
1.3.5.5.1.4	Weitere zielgerichtete Therapien	28
1.3.5.5.2	Immun-Checkinhibitoren	29
1.3.5.5.2.1	Anti-CTLA-4-Antikörper	29
1.3.5.5.2.2	Anti-PD-1-Antikörper	32
1.3.5.5.3	Talimogen laherparepvec	35
1.3.5.5.4	Chemotherapie	37
1.3.5.5.5	Elektrochemotherapie	38
1.3.5.5.6	Interferon- α	38
1.3.5.5.7	Interleukin-2	39
2	Material und Methoden	40
3	Ergebnisse	42
4	Diskussion	63
5	Literaturverzeichnis	70
6	Anhang – Überlebenstabelle	78

Glossar und Abkürzungen

5-/10-JÜR = 5-/10-Jahresüberlebensrate

AJCC = American Joint Committee on Cancer

ALM = Akrolentiginöses Melanom

AMM = Amelanotisches malignes Melanom

APC = Antigenpräsentierende Zelle

BRAF = B-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene

CD28 = T-Zelloberflächenprotein CD28

c-KIT = Tyrosinkinase Kit

CT = Computertomographie

CTLA-4 = Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4

CR = Komplettremission

DNA = Desoxyribonukleinsäure

DTIC = Dacarbazin

EGF = Epidermal Growth Factor

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

EMA = European Medicines Agency

ERK = Extracellular-signal Regulated Kinase

ESMO = European Society for Medical Oncology

FDA = Food and Drug Administration

GDP = Guanosintriphosphat

GF = Growth Factor

GM-CSF = Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor

GNAQ/GNA11 = Guaninnukleotid-bindendes Protein Subunit alpha-Q/11

GRB2 = Growth Factor Receptor Bound Protein 2

GTP = Guanosintriphosphat

HD = high dose

HSV-1 = Herpes-simplex-Virus Typ 1

IFN = Interferon

IL-2 = Interleukin-2

KI = Konfidenzintervall

LAD = Lymphadenektomie

LDH = Laktatdehydrogenase

LMM = Lentigo-maligna-Melanom
MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MHC = Major Histocompatibility Complex
MRT = Magnetresonanztomographie
MSH = Melanozyten-stimulierendes Hormon
NF1 = Neurofibromatose Typ 1
NM = Noduläres Melanom
NRAS = Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog
ORR = Objective Response Rate
OS = Overall Survival
PD1 = Programmed cell death protein 1
PD-1L = Programmed cell death 1 ligand 1
PD-2L = Programmed cell death 1 ligand 2
PFS = Progressionsfreies Überleben
Raf = Rat Fibrosarcoma/Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras = Rat Sarcoma
RFS = Rezidivfreies Überleben
RTK = Rezeptortyrosinkinase
SF3B1 = Splicing factor 3B Subunit 1
SOS = Son of Sevenless
SSM = Superfiziell spreitendes Melanom
TCR = T-Zell-Rezeptor
TGF = Transforming growth factor
TNF = Tumornekrosefaktor
T-VEC = Talimogen laherparepvec
UV = ultraviolett
vs. = versus

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Aufbau der Haut</i>	1
<i>Abbildung 2: Schichten der Epidermis</i>	2
<i>Abbildung 3: Formen des Malignen Melanoms</i>	7
<i>Abbildung 4: Schematische Repräsentation des Map-Kinase-Weges</i>	9
<i>Abbildung 5: Tumordicke nach Breslow und Invasionslevel nach Clark</i>	16
<i>Abbildung 6: Hemmung des MAPK-Signalweges durch BRAF- & MEK-Inhibitoren</i>	28
<i>Abbildung 7: Wirkmechanismus von Anti-CTLA-4-Antikörpern</i>	31
<i>Abbildung 8: Wirkmechanismus von Anti-PD-1-Antikörpern</i>	35
<i>Abbildung 9: Wirkmechanismus von T-VEC</i>	36
<i>Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Melanompatienten</i>	46
<i>Abbildung 11: diagnostizierte Arten an Melanomen</i>	47
<i>Abbildung 12: Veranschaulichung der Melanom-Lokalisationen</i>	49
<i>Abbildung 13: Überlebenszeitkurven (Gruppe 1 in blau, Gruppe 2 in grün)</i>	62

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors</i>	13
<i>Tabelle 2: N-Klassifikation des Primärtumors</i>	14
<i>Tabelle 3: M-Klassifikation des Primärtumore</i>	15
<i>Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms</i>	15
<i>Tabelle 5: Ausbreitungsdiagnostik nach der S3-Leitlinie</i>	17
<i>Tabelle 6: seit 2011 zugelassene systematische Behandlung des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium</i>	37
<i>Tabelle 7: Verteilung der Vorstellungen aller Patienten</i>	42
<i>Tabelle 8: Tumorentitäten im Tumorboard</i>	43
<i>Tabelle 9: Anzahl der Vorstellungen der Melanompatienten</i>	45
<i>Tabelle 10: Anzahl der diagnostizierten Melanome</i>	46
<i>Tabelle 11: Melanom-Lokalisationen</i>	48
<i>Tabelle 12: Seitenangabe der Melanome</i>	50
<i>Tabelle 13: BRAF-Mutationen</i>	50
<i>Tabelle 14: NRAS-Mutationen</i>	51
<i>Tabelle 15: c-KIT-Mutationen</i>	52
<i>Tabelle 16: Gründe für die Tumorboard-Vorstellungen</i>	53
<i>Tabelle 17: Empfehlungen des Tumorboard-Teams</i>	54
<i>Tabelle 18: Gründe warum Empfehlungen nicht befolgt wurden</i>	55
<i>Tabelle 19: Gruppe 1 – Stadien bei Erstvorstellung im Tumorboard</i>	57
<i>Tabelle 20: Gruppe 1 – Stadien Ende 2019 bzw. beim Zeitpunkt des letzten Kontakts</i>	57
<i>Tabelle 21: Gruppe 2 – Stadien bei Erstvorstellung im Tumorboard</i>	58
<i>Tabelle 22: Gruppe 2 – Stadien Ende 2019 bzw. beim Zeitpunkt des letzten Kontakts</i>	58
<i>Tabelle 23: Stadienshift bei Gruppe 1</i>	59
<i>Tabelle 24: Stadienshift bei Gruppe 2</i>	59
<i>Tabelle 25: Sterberate der Gruppe 1</i>	60
<i>Tabelle 26: Sterberate der Gruppe 2</i>	60
<i>Tabelle 27: Zusammenfassung der Fallverarbeitung</i>	61
<i>Tabelle 28: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit</i>	61
<i>Tabelle 29: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung</i>	62

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Das maligne Melanom stellt die aggressivste Form von Hautkrebs dar, die durch eine frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung charakterisiert ist. Laut Statistik Austria erkranken in Österreich pro Jahr etwa 1500 Menschen an einem malignen Melanom, wobei weltweit eine steigende Inzidenz verzeichnet wird.(1)

Im Zuge des dermatoonkologischen Tumorboards werden an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz wöchentlich dermatoonkologische PatientInnen einem Team von ÄrztInnen und ExpertInnen unterschiedlicher Fachrichtungen vorgestellt und diskutiert. Ziel dieser Tumorboard-Sitzungen ist ein individueller, bestmöglich abgestimmter und auf dem neuesten Stand des Wissens erstellter Behandlungsplan für sämtliche PatientInnen.

Die Fragestellung meiner Arbeit ist etwaige Unterschiede im Overall Survival (OS) zwischen PatientInnen, die die ausgesprochenen Empfehlungen des Tumorboard-Teams stets befolgt haben (Gruppe 1) und jenen PatientInnen, die die Empfehlungen mindestens einmal nicht durchgeführt haben (Gruppe 2), darzustellen.

OBJEKTE: Das PatientInnenkollektiv meiner retrospektiven Datenanalyse besteht aus sämtlichen PatientInnen, die innerhalb der Jahre 2016 bis 2019 in einer dermatoonkologischen Tumorboard-Sitzung vorgestellt und interdisziplinär diskutiert wurden, wobei sich die Hauptzielgröße nur auf die Melanompatienten bezieht.

MATERIAL UND METHODEN: Die Datenerhebung erfolgte mithilfe des krankenhausesinternen Dokumentationssystems MEDOCS. Es wurden Tumorboard-Protokolle, Arztbriefe, Dekurse und Ambulanzkarten zur Hand genommen. Die computergestützte statistische Analyse der erhobenen Parameter wurde mittels der Statistik-Software SPSS durchgeführt.

ERGEBNISSE: Als mediane Überlebenszeit wurde für die Gruppe 1 ein Wert von 211 Tagen ermittelt, für die Gruppe 2 beträgt dieser 209 Tage. Der im Rahmen der Überlebenszeitanalyse durchgeführte Log Rank-Test kann mit einem p-Wert von 0,107 keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (Overall Survival) zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Nichtsdestotrotz beträgt die Sterberate zu Ende der Datenerhebung für Gruppe 1 36,3%, während für Gruppe 2 ein deutlich höherer Wert von 68,7% ermittelt wurde.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die durchgeführte retrospektive Datenanalyse liefert keinen Hinweis darauf, dass PatientInnen durch das Befolgen der Tumorboard-Empfehlungen von

einem erhöhten Overall Survival profitieren würden. Dennoch konnte bei besagten PatientInnen eine um fast 50% reduzierte Sterberate, im Vergleich zu jenen PatientInnen, welche die Empfehlungen mindestens einmal nicht ausführten, belegt werden.

Abstract

BACKGROUND: Malignant melanoma represents the most aggressive form of skin cancer and is characterised by an early lymphogenous and haematogenous metastatic spread. According to Statistik Austria 1500 persons in Austria are newly diagnosed every year with malignant melanoma, whereas an increasing worldwide incidence can be registered.(1)

At the University Hospital of Graz, Department of Dermatology and Venerology, the tumour board of Dermatoooncology, composed by experts of different specialities, meets on a weekly basis discussing patients with progressive diseases. The aim of these tumour board meetings is to guarantee an individual and best adapted treatment plan possible for every single patient being introduced, at the latest state of knowledge.

The aim of my thesis is to point out potential differences in overall survival (OS) between patients, who have always followed the suggestions of the tumour board team (group 1) and patients, who have at least once disregarded these suggestions (group 2).

OBJECTS: Patient population of my retrospective data analysis consists of all patients who have been introduced in at least one of the tumour board sessions within the years 2016 until 2019, whereas the main target value is only referred to melanoma patients.

MATERIAL AND METHODS: Data acquisition was made by using hospital internal documentation system MEDOCS and tumour board records, doctor's letters, medical decourses and out-patient documentation systems. Computer based statistical analysis of the gathered parameters was made by using the statistic-software SPSS.

RESULTS: Median survival time of group 1 was 211 days and 209 days for group 2. Log-Rank-Test with a p-value of 0.107 does not show a statistic significant difference in overall survival between the two groups. Nevertheless mortality rate by the end of the data acquisition was 36,3% for group 1, whereas group 2 showed a clearly higher value of 68,7%.

CONCLUSION: The performed retrospective data analysis shows no evidence that patients, who have followed board-suggestions, would benefit from a higher overall survival. Nevertheless a decreased mortality rate of almost 50% can be observed for these patients following the suggestions compared to those, who have at least once disregarded the suggestions.

Hinweis bezüglich des Verwendens einer gendergerechten Sprache

An diesem Punkt soll angemerkt werden, dass in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum für personenbezogene Hauptwörter verwendet wird. Selbstverständlich werden dabei weibliche und etwaige andere Geschlechteridentitäten ausdrücklich mitgemeint, soweit dies für die getätigte Aussage erforderlich ist.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Haut

Mit einer Gesamtfläche von 1,5 - 2m² und einem Gewicht von ca. 3 - 10kg stellt die Haut das größte Organ des menschlichen Körpers dar. Neben ihrer Funktion als Sinnesorgan dient sie zum Schutz vor Umwelteinflüssen und übernimmt wesentliche Funktionen des Stoffwechsels, der Immunabwehr, sowie der Thermoregulation.(2)

Die Haut setzt sich aus Epidermis, Dermis, Subcutis und den Hautanhangsgebilden (Haare, Nägel, Talg-, Duft- und Schweißdrüsen) zusammen.(3)

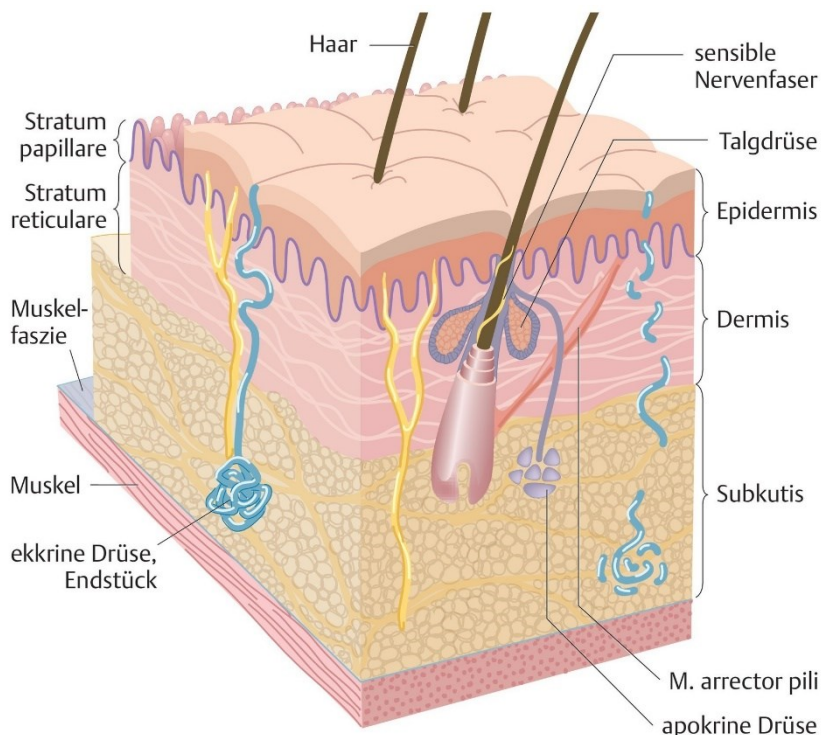


Abbildung 1: Aufbau der Haut (2)

1.1.1 Epidermis

Die Epidermis ist ein geschichtetes verhorntes Plattenepithel, das zu mehr als 90% aus Keratinozyten, den Horn-bildenden Zellen, besteht. Diese befinden sich in unterschiedlichen Stadien zur Differenzierung zu Hornzellen. Ziel ist die Bildung einer Hornschicht.(4, 5)

Es werden folgende Schichten der Epidermis unterschieden:

- Die unterste Schicht, das **Stratum basale (Basalzellschicht)**, wird durch die Basalmembran von der Dermis getrennt. Hier liegen die Stammzellen der Epidermis und es findet der Großteil der Zellteilungen statt, die für die laufende

Regeneration der Epidermis erforderlich sind.(2, 5, 6) Eine der Tochterzellen, die bei der Mitose entsteht, wandert Richtung Epitheloberfläche und startet den Verhornungsprozess, während die andere als Stammzelle in der Basalschicht bleibt und sich erneut teilen kann.(5)

Zusätzlich sind im Stratum basale auch Melanozyten und Merkelzellen zu finden.(3)

- Das **Stratum spinosum (Stachelzellschicht)** besteht aus mehreren Lagen polygonaler Keratinozyten, die mit zunehmender Verlagerung nach oben abflachen.(2, 5) Untereinander sind sie durch multiple „stachelartige“ Interzellularbrücken (Desmosomen) verbunden, weshalb sie auch Stachelzellen genannt werden.(7)

Auch in den unteren Zellschichten des Stratum spinosum können noch Mitosen stattfinden, weshalb man es gemeinsam mit dem Stratum basale auch als **Stratum germinativum** (Keimschicht) bezeichnet.(5)

- Im darüber liegenden **Stratum granulosum (Körnerzellschicht)** finden sich basophile Keratohyalin-Granula im Zellplasma der abgeflachten Zellen. Diese gelten als Zeichen des beginnenden Verhornungsprozesses.(5, 8)
- Das **Stratum corneum (Hornschicht)** bildet den Abschluss zur Oberfläche. Es besteht aus flachen, festgepackten und kernfreien Hornzellen, die ständig abschilfern.(5, 7)

Beginnend von der Neuentstehung eines Keratinozyten im Stratum basale bis hin zur Abschilferung als Hornzelle dauert es ungefähr 4 Wochen.(9)

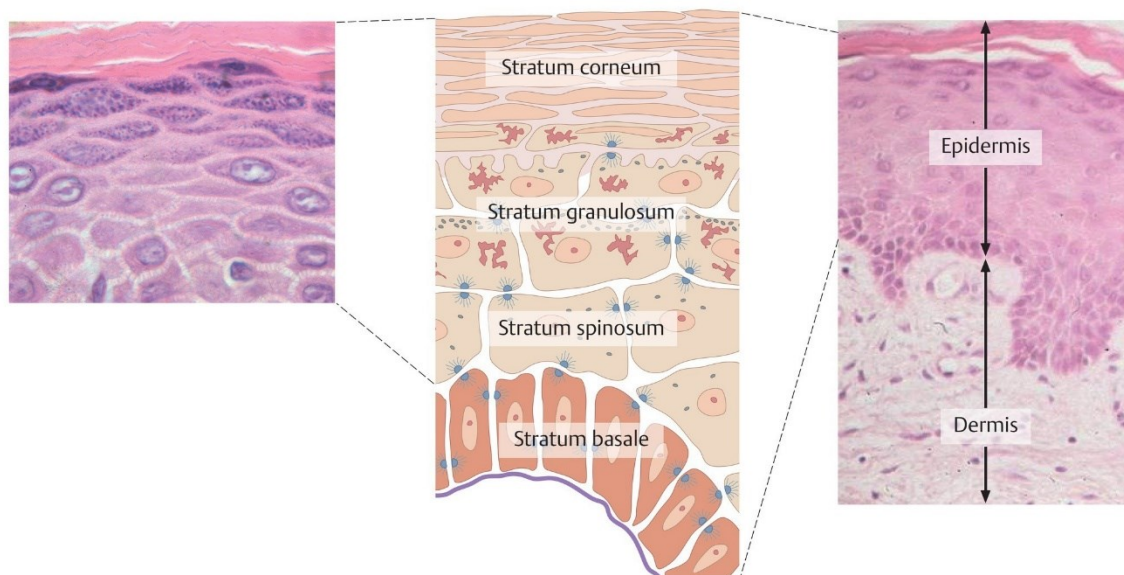


Abbildung 2: Schichten der Epidermis (2)

1.1.2 Dermis

Die Dermis setzt sich aus einem schmalen, oberen Stratum papillare und einem darunterliegenden, wesentlich dickeren Stratum reticulare zusammen.

Ersteres ist unmittelbar mit der Epidermis verzahnt, besteht aus einem lockeren, vorwiegend aus Typ-III-Kollagen gebautem Netzwerk und ist reich an Kapillaren, Venen und Lymphgefäßen.

Das Stratum reticulare besteht aus einem dichten Kollagennetzwerk (vorwiegend Typ I) und weist eine hohe Reißfestigkeit und Elastizität auf.(2, 3, 10)

1.1.3 Subcutis

Dieser unter der Dermis gelegene „Polster“ besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält regional unterschiedlich große Anteile von Fettgewebe. In erster Linie dient die Subkutis der Isolation sowie dem mechanischen Schutz.(2, 9)

1.2 Grundlagen der Melanozyten

1.2.1 Epidermale Melanozyten

Melanozyten sind für die Pigmentierung der Haut verantwortlich. Sie sind entwicklungsgeschichtlich aus der Neuralleiste eingewandert und stellen somit ein Derivat des Neuroektoderms dar. Sie sind im Stratum basale der Epidermis lokalisiert, wo sie der Basalmembran unmittelbar aufsitzen. Daneben finden sich Melanozyten auch in der äußeren Wurzelscheide und im Bulbus der Haarfollikel, im Auge, im Innenohr, in den Leptomeningen sowie sporadisch auch in anderen Gewebsarten.(11)

In speziellen Zellorganellen, den sogenannten Melanosomen, synthetisieren die Melanozyten das Pigment Melanin. Die Melanosomen werden über Dendrite an benachbarte, hochwandernde Keratinozyten übergeben. Im Durchschnitt versorgt somit ein Melanozyt insgesamt 36 Keratinozyten in seiner unmittelbaren Umgebung (epidermale Melanin-Einheit).(7, 9, 12)

Das Melanin, welches sich nach dem Transfer in den Keratinozyten befindet, absorbiert einfallende UV-Strahlung und schützt somit die mitotisch aktiven Basalzellen vor genom-schädigender Wirkung und einer möglichen malignen Entartung.

Die Melanozyten weisen selbst nur eine relativ schwache Pigmentierung auf, da sie ihre Melanosomen mitsamt dem Melanin laufend an Keratinozyten abgeben.(9) Ihre Syntheseaktivität wird hauptsächlich durch UV-Bestrahlung stimuliert. Andere Stimuli

stellen das Hormon MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon), physikalische und chemische Einwirkungen, sowie Entzündungen dar.(11, 13)

1.2.2 Melanosomen

Melanosomen sind spezielle ovale, membranumhüllte Zellorganellen, in denen aus der Aminosäure Tyrosin das Pigment Melanin gebildet wird. Als Schlüsselenzym für diesen Vorgang dient die Tyrosinase. Es werden zwei Formen des Melanins produziert: das braunschwarze Eumelanin und das gelbrote Phäomelanin. Das jeweilige Mischungsverhältnis ist für die individuelle Hautfarbe verantwortlich.(11)

Mit zunehmendem Reifungsgrad lagern Melanosomen mehr und mehr Melanin ein (Reifestadium I-IV). Sie wandern während des Prozesses stetig peripherwärts, sodass sie voll ausgereift und melanisiert in den Enden der Dendriten ankommen und schließlich durch Phagozytose in benachbarte Keratinozyten aufgenommen werden (Pigmenttransfer). Anschließend an den Transfer verteilen sich die Melanosomen entweder einzeln oder gruppiert als Melanosomenkomplex im Zytoplasma des Keratinozyten. Sie sammeln sich dann vermehrt kappenartig über dem Zellkern, zum Schutz vor UV-Strahlung, an. Lysosomale Enzyme induzieren schließlich der Abbau der Melanosomen.(11, 14, 15)

Der Transfer der Melanosomen von Melanozyten zu Keratinozyten ist bis heute das einzig bekannte Beispiel für den Austausch von Organellen zwischen Zellen.(16)

1.2.3 Embryologie der Melanozyten

Die Vorläuferzellen von Melanozyten gehen aus der Neuralleiste (größtenteils aus dem dorsalen Teil) hervor. Diese befindet sich zwischen Neuralrohr und Ektoderm und besteht aus pluripotenten Stammzellen, die in der Embryonalzeit in den gesamten Embryo auswandern und aus denen verschiedenste Gewebe hervorgehen. Neben den Melanozyten sind dies weiters die glatte Muskulatur, kraniofaziale Knochen und Knorpel, Herzzellen, sowie Nerven- und Gliazellen.(11, 17, 18)

Die unpigmentierten Melanozytenvorstufen wandern etwa ab der 6. Woche aus der Neuralleiste aus und bewegen sich durch das Mesenchym zu ihrer finalen Destination. Zunächst wandern sie dorsolateral, folgen dann der anatomischen Krümmung seitwärts und nach ventral über die gesamte Ausdehnung des fetalen Körpers. Zu dieser Zeit befinden sich alle Melanozyten in der Dermis, um dann ca. ab der 6.-8. Woche allmählich die Basalschicht der Epidermis zu besiedeln, wo die Ausreifung zu Melanozyten erfolgt. Zum Zeitpunkt der 13. Woche ist der Übertritt weitgehend beendet.(11)

1.3 Das Maligne Melanom

1.3.1 Definition

Das Melanom („schwarzer Hautkrebs“) ist ein maligner, von den Melanozyten ausgehender, Hauttumor. Es besteht eine frühzeitige Tendenz zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und damit eine ungünstige Prognose. Das maligne Melanom ist für etwa 90% der an hautkrebsassoziierten Todesfälle verantwortlich.(4, 7)

1.3.2 Einteilung

1.3.2.1 Klinisch-histologische Einteilung

1.3.2.1.1 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)

Klinik: Mit einem Anteil von etwa 55% aller malignen Melanome, stellt das superfiziell spreitende Melanom die häufigste Form dar und tritt vermehrt bei jüngeren Patienten (medianes Erkrankungsalter: 5. Lebensdekade) auf.(19, 20) Als Prädilektionsstellen gelten bei Männern v.a. der Rumpf, bei Frauen hingegen die Beine.(21)

Klinisch imponiert das SSM als makulöse Pigmentläsion, die auch exzentrische papulöse Anteile aufweisen kann. Es zeigt sich ein primär horizontales Wachstumsmuster.

Charakteristisch ist eine asymmetrische Form mit meist scharfer, aber unregelmäßiger Begrenzung und ein breites Spektrum an vorhandenen Farbtönen. Diese können von hellbraun, dunkelbraun, schwarz bis blau, grau, rot und weiß reichen.(7, 22) Hellere Areale stellen zumeist Regressionszonen dar.(23)

Histopathologie: Alle Schichten der Epidermis zeigen sich durchsetzt von großen, rundlichen, atypischen Melanozyten mit reichlich hellem Zytoplasma. Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Zellen des Morbus Paget, werden sie auch „pagetoide Melanomzellen“ genannt.(7, 24)

1.3.2.1.2 Noduläres Melanom (NM)

Klinik: Obwohl diese Form nur etwa 20% aller diagnostizierten Melanome ausmacht, ist es für den Großteil der Todesfälle von Melanom-Patienten verantwortlich. Grund dafür ist sein frühzeitiges und äußerst aggressives vertikales Wachstum.(7, 25)

Das noduläre Melanom präsentiert sich als derber, überwiegend braun-schwarzer Knoten, häufig mit Ulzerationen und Blutungsneigung. Es tritt an allen Stellen des Körpers auf.(7, 20)

Im Vergleich zum SSM sind vermehrt ältere Patienten betroffen (medianes Erkrankungsalter: 7. Lebensdekade).(20)

Gelegentlich können noduläre Melanome auch amelanotisch (=nicht pigmentiert) sein. Ursächlich hierfür ist ein Mangel an produziertem Melanin. Sie sind klinisch somit schwer zu erkennen und können eine diagnostische Herausforderung darstellen.(26-28)

Histopathologie: Variabel aussehende Melanomzellen (spindelig, epitheloid, pleomorph) infiltrieren die Epidermis, Dermis und eventuell auch die Subcutis.(7)

1.3.2.1.3 Lentigo-maligna-Melanom (LMM)

Klinik: Das LMM (ca. 10%) findet sich fast ausschließlich auf chronisch sonnenexponierter Gesichtshaut der älteren Bevölkerung (medianes Erkrankungsalter: 8. Lebensdekade). Ihm geht eine Lentigo maligna, ein In-situ-Melanom, voraus.(7, 20)
Klinisch zeigt sich eine flache, unregelmäßige und unscharf begrenzte makulöse, in späterem Stadium plaqueartige, Pigmentläsion, deren Farbspektrum von verschiedenen Brauntönen bis hin zu schwarzen Anteilen reicht.(7, 29)

Histopathologie: Charakteristisch sind Nester atypischer und zumeist stark pigmentierter melanozytärer Zellen, die, ausgehend von der Epidermis, die Dermis infiltrieren. Die stark sonnengeschädigte Haut zeigt Zeichen von epidermaler Atrophie und solarer Elastose.(7, 20)

1.3.2.1.4 Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Klinik: Das ALM (ca. 4%) tritt im palmo-plantaren und subungualen Bereich auf. Anfangs durch unscharf begrenzte, inhomogene, braune bis braunschwarze Pigmentierung gekennzeichnet, können in späteren Stadien auch ulzerierte Knoten beobachtet werden. Bei einer subungualen Lokalisation des Melanoms kommt es zu Beginn oft zu einer streifigen oder fleckigen Verfärbung des Nagelbetts, welche auch auf die Umgebung übergreifen kann (Melanonychia longitudinalis striata).(7, 30) Bei fortgeschrittener Erkrankung zeigt sich ein Knoten mit Destruktion der Nagelplatte.(19)

Histopathologie: Atypische Melanozyten durchsetzen nestförmig die Epidermis und dringen auch invasiv in die Dermis vor.(7)

1.3.2.1.5 Sonderformen

Seltene klinische Varianten stellen das Aderhautmelanom, das Schleimhautmelanom, das bereits erwähnte amelanotische maligne Melanom (AMM) sowie weitere unklassifizierbare maligne Melanome dar.(7)



Abbildung 3: Formen des Malignen Melanoms (7)

- a) Superfiziell spreitendes Melanom
- b) Noduläres Melanom
- c) Lentigo maligna Melanom
- d) Akrolentiginöses Melanom
- e) Amelanotisches malignes Melanom
- f) Melanommetastasen

1.3.2.2 Einteilung nach Mutationsmuster

Neben der histologischen Einteilung von malignen Melanomen rückt die Einteilung nach spezifischen Mutationsmustern immer mehr in den Vordergrund. Besagte Mutationen können in den sogenannten Map-Kinase-Signaltransduktionsweg eingreifen, der eine Schlüsselrolle für die Entstehung und Progression des Melanoms spielt.

Der Map-Kinase-Weg stellt eine Signaltransduktionskaskade dar, die Wachstum, Teilung und Differenzierung von Zellen, sowie die Apoptose reguliert.(31, 32)

Dieser Signalweg weist bei verschiedenen Krebserkrankungen, auch beim malignen Melanom, abnormale Aktivität auf. Ursächlich dafür sind zumeist Mutationen in RAS oder RAF, die zu einer Überaktivität der Kaskade und somit zu vermehrter Zellproliferation führen.(33, 34)

Die moderne Medizin ermöglicht Therapiekonzepte, die sich gezielt gegen onkogene Mutationen im Map-Kinase-Weg richten. Deshalb ist Verständnis über den besagten Signalweg und seiner verschiedenen möglichen Mutationen unabdingbar, wenn es um das Konzept der modernen zielgerichteten Therapie geht. (siehe Kap. 1.3.5.5.1)

Prinzip des Map-Kinase-Weges:

Eingelagert in unsere Zellmembranen befinden sich spezielle Rezeptoren, wie z.B. EGFR, die der Rezeptorfamilie der Rezeptortyrosinkinasen (RTK) zugerechnet werden. Diese bestehen aus einer extrazellulären und einer intrazellulären Domäne. Letztere besitzt eine Kinase, die Tyrosin-Reste phosphorylieren kann, wenn sie durch Bindung eines passenden Liganden, wie zum Beispiel den Wachstumsfaktoren (GF) EGF oder TGF α , extrazellulär aktiviert wird. Nach Bindung eines Liganden kommt es zur Dimerisierung des Rezeptors und zur intrazellulären Autophosphorylierung von Tyrosin-Resten.(32, 33, 35) Das GRB2-Protein besitzt eine SH2-Domäne, mit der es an die phosphorylierten Enden des aktivierten EGFR bindet. Seine andere Domäne, SH3, dient als Andockstelle für ein weiteres Protein, das sogenannte SOS, welches dadurch aktiviert wird. SOS tauscht das GDP des Ras-Proteins durch GTP aus, was Ras nun auch in den aktiven Zustand wechseln lässt. Dieses phosphoryliert und aktiviert Raf, welches wiederum zur Phosphorylierung und Aktivierung von MEK führt. MEK aktiviert konsekutiv ERK.(32, 35, 36) Dieses aktiviert einerseits verschiedene Proteine im Zytoplasma und andererseits auch Transkriptionsfaktoren im Nukleus, die das Zellwachstum, Differenzierung oder Teilung steigern.(31, 35, 36)

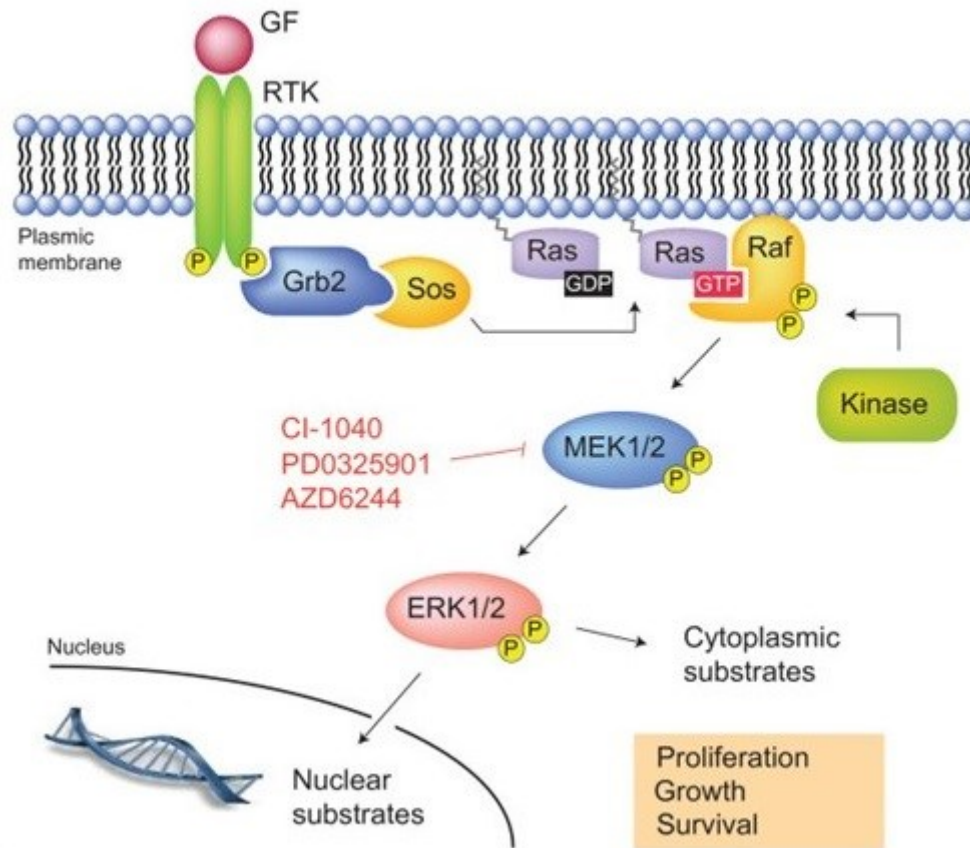


Abbildung 4: Schematische Repräsentation des Map-Kinase-Weges (37)

1.3.2.2.1 BRAF-Mutation

Bei ungefähr 45-50% aller kutanen Melanome findet sich eine Mutation im BRAF-Gen, welches für die gleichnamige Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF kodiert.(38, 39) Die mutierte Variation sorgt für eine signifikant hochregulierte BRAF-Kinaseaktivität, wodurch es folglich zu einer Überaktivität des Map-Kinase-Weges mit unkontrolliertem Zellwachstum kommt.(39, 40)

In etwa 90% der BRAF-Mutationen findet sich diese auf Codon 600.(41) Hierbei kommt es am häufigsten zur Substitution von Valin (V) durch Glutaminsäure (E), was die Mutation BRAF^{V600E} ergibt. Mutationen, die zur Substitution mit Lysin (BRAF^{V600K}) führen, sind am zweithäufigsten, während andere seltene Substitutionen BRAF^{V600D} und BRAF^{V600R} umfassen.(40, 42)

BRAF-mutierte Melanome treten gehäuft bei jüngeren Patienten und in Arealen auf, die intermittierender Sonnenstrahlung ausgesetzt sind. Interessanterweise finden sich BRAF^{V600}-Mutationen auch in bis zu 82% der gutartigen Nävi, was darauf hindeutet, dass die Tumorentstehung zusätzliche Co-Mutationen erfordert.

Bei akralen Melanomen und Schleimhautmelanomen werden BRAF-Mutationen nur äußerst selten und bei Aderhautmelanomen praktisch nie gefunden.(40, 43)

1.3.2.2.2 NRAS-Mutation

Ungefähr 20-30% der kutanen Melanome weisen eine RAS-Mutation auf. Am weitaus häufigsten findet sich die Mutation im NRAS-Gen und dabei hauptsächlich am Codon Q61. In seltenen Fällen können auch die Gene KRAS oder HRAS mutiert sein.(38)

Bei der RAS-Familie handelt es sich um eine Gruppe von G-regulatorischen Proteinen, die sowohl den MAPK-Weg (wie bei BRAF-mutierten Melanomen) als auch den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) - Pfad, einen essenziellen Signalweg für Zellen, regulieren. RAS-Mutationen führen dazu, dass das betroffene Protein konstitutiv an GTP gebunden ist und in seinem aktivierten Zustand verharrt, was zu einem fortwährenden Signal zur Zellproliferation führt.(43)

NRAS-Mutationen treten vermehrt im höheren Lebensalter, beim nodulären Subtyp und auf chronisch UV-geschädigter Haut auf.(44, 45)

Zudem können in 10% akraler Melanome und in 5-13% der Schleimhautmelanome Mutationen im NRAS-Gen nachgewiesen werden. Ähnlich den BRAF-^{V600}-Mutationen können auch NRAS-Mutationen in Aderhautmelanomen nicht nachgewiesen werden, aber wurden in benignen Nävi detektiert.(38, 40)

1.3.2.2.3 NF1-Mutation

In etwa 10-15% der Melanomfälle kann eine Mutation in NF1 detektiert werden.(38)

NF1 ist ein Tumorsuppressorgen, das die Aktivität der RAS-Familie reguliert. Es wandelt das aktive RAS-GTP in das inaktive RAS-GDP um und inhibiert dadurch die nachgeschaltete RAS-Signalübertragung. Folglich führt ein Funktionsverlust von NF1 zur Hyperaktivierung des NRAS-Proteins und damit zur erhöhten Signalübertragung im Map-Kinase-Weg und PI3K-Weg.(46-49)

Genomische Veränderungen von NF1 treten häufiger bei Melanomen auf, die mit chronisch sonnenexponierter Haut assoziiert sind und sind normalerweise mit einer hohen Anzahl verschiedener genomischer Mutationen verbunden, einschließlich des gleichzeitigen Auftretens von BRAF- oder NRAS-Mutationen.(46, 48) Ob NF1 in der Klassifikation, sowie in der Therapie des malignen Melanoms eine Rolle spielt, ist bislang noch umstritten.(50)

1.3.2.2.4 Triple-Wild-Typ

Bei diesem seltenen Subtyp findet sich keine der oben genannten Mutationen in den Genen von BRAF, NRAS oder NF1. Es handelt sich um eine rare, heterogene Gruppe von Krebsarten, die vermehrt Männer im Alter zwischen 60 und 70 Jahren betrifft. Melanome des Triple Wild Typ weisen häufig Treibermutationen, wie beispielsweise im GNA11-, GNAQ-, SF3B1- und KIT-Gen, auf.(43, 51)

1.3.3 Primärdiagnostik

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wird zunächst überprüft, ob eine Hautveränderung malignomverdächtig ist.(2) Hilfreich in der klinischen Beurteilung ist die sog. ABCDE-Regel. Sie betrachtet folgende Parameter:

- **A**symmetrie: in Form und Farbe
- **B**egrenzung: unscharf und /oder unregelmäßig
- **C**olour: mehrfarbig, inhomogen
- **D**urchmesser: >5mm
- **E**volution (Erhabenheit/Entwicklung: neu entstandene Läsionen auf vormals flachem Grund)

Auffällige Pigmentläsionen sollten auch immer im Vergleich zu anderen Pigmentmalen beurteilt werden. Unterscheiden sie sich von allen anderen Läsionen („hässliches Entlein“), so gelten sie als potenziell melanomverdächtig.

Die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) ermöglicht eine zusätzliche Betrachtung des Pigmentmals in 10- bis 20-facher Vergrößerung und eine Visualisierung von Farben und Strukturen unterhalb des Stratum corneum, die mit bloßem Auge nicht sichtbar sind.

Ein irreguläres Pigmentnetz, radiäre Ausläufer und punktförmige Pigmentverdichtungen gelten beispielsweise als verdächtig.(2, 4, 52)

Wird ein Pigmentmal klinisch und auflichtmikroskopisch als suspekt eingestuft, soll dieses primär mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden. Durch die histologische Aufarbeitung wird die Diagnose gesichert.(7, 53)

1.3.4 Klassifikation, Staging und Prognose

1.3.4.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient der Einteilung von Malignomen in Abhängigkeit von der Größe und lokalen Ausdehnung des Primärtumors (T), der regionären

Lymphknotenmetastasierung (N) sowie der hämatogenen Fernmetastasierung (M).(3, 54)

Um die Kategorie T leitliniengerecht zu bestimmen, wird gemäß der American Joint Committee of Cancer Klassifikation (AJCC) 2017 die Tumordicke nach Breslow (siehe Kapitel 1.3.3.2) und das Vorhandensein oder Fehlen einer Ulzeration herangezogen. Die Angabe des Clark-Levels (tiefste tumorinfiltrierte Hautschicht) hat hingegen an Bedeutung verloren und geht in die Klassifikation nicht mehr ein.(3, 53)

In die N-Kategorie werden klinisch sicht- oder tastbare und klinisch okkulte (im Rahmen einer Biopsie verifizierte) Lymphknotenmetastasen im Lymphabflussgebiet des Tumors sowie deren Anzahl einbezogen. Zudem finden sich in dieser Kategorie mögliche extranodal (außerhalb von Lymphknoten) gelegene regionale Metastasen:

Satellitenmetastasen (klinisch diagnostizierte kutane und/oder subkutane Metastasen im Radius von zwei Zentimetern zum Primärtumor), Mikrosatelliten (klinisch okkulte kutane und/oder subkutane Metastasen in der direkten Umgebung des primären Melanoms) und in transit-Metastasen (klinisch diagnostizierte kutane und/oder subkutane Metastasen entlang der Lymphgefäße mindestens zwei Zentimeter vom Primärtumor entfernt, aber vor dem Wächterlymphknoten).(55, 56)

Die M-Kategorie wird durch die Art der Fernmetastasierung bestimmt, wobei auch die LDH-Werte direkt in die Subtypisierung einfließen.(55)

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors (53)

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden)	keine Angabe	keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumore)	keine Angabe	keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	keine Angabe	keine Angabe
T1	≤ 1,0mm	unbekannt
T1a	< 0,8mm	nein
T1b	< 0,8mm	ja
	0,8 - 1,0mm	ja/nein
T2	> 1,0 - 2,00mm	unbekannt
T2a	> 1,0 - 2,0mm	nein
T2b	> 1,0 - 2,0mm	ja
T3	> 2,0 - 4,0mm	unbekannt
T3a	> 2,0 - 4,0mm	nein
T3b	> 2,0 - 4,0mm	ja
T4	> 4,0mm	unbekannt
T4a	> 4,0mm	nein
T4b	> 4,0mm	ja

Tabelle 2: N-Klassifikation des Primärtumors (53)

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt	nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	nein
N1	1, oder: Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE Lymphknotenmetastasen	
N1a	1 (okkult)	nein
N1b	1 (klinisch)	nein
N1c	0	ja
N2	2-3, oder: Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	2-3- (okkult)	nein
N2b	2-3 (mindestens einer davon klinisch)	nein
N2c	1 (klinisch oder okkult)	ja
N3	≥ 4 , oder: ≥ 2 und Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen oder: Lymphknotenkonglomerat ohne Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	≥ 4 (okkult)	nein
N3b	≥ 4 (mindestens einer davon klinisch)	nein
N3c	≥ 2 (klinisch oder okkult) und/oder Lymphknotenkonglomerat	ja

Tabelle 3: M-Klassifikation des Primärtumore (53)

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH-Wert
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen i.B. der Haut, Weichteile inkl. Muskel und / oder nicht regionale Lymphknoten	unbekannt
M1a (0)		normal
M1a (1)		erhöht
M1b	Fernmetastasen i.B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	unbekannt
M1b (0)		normal
M1b (1)		erhöht
M1c	Fernmetastasen i.B. anderer viszeraler Lokalisationen OHNE ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	unbekannt
M1c (0)		normal
M1c (1)		erhöht
M1d	Fernmetastasen i.B. des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	unbekannt
M1d (0)		normal
M1d (1)		erhöht

Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms (53)(Anmerkung: wenn kein pathologischer N0 vorliegt, wird ein T1b-Melanom als klinisches Stadium IB klassifiziert)

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	
T1a-T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jedes N \geq N1	M0	
T4b	N1a-N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jedes T, Tis	Jedes N	M1	IV

1.3.4.2 Tumordicke nach Breslow

Die Tumordicke nach Breslow gibt die maximale Dicke des Melanoms in Millimetern an (von der letzten vitalen Zelle der Epidermis im Stratum granulosum bis zur tiefsten invasiven Melanomzelle) und stellt beim primären Melanom den wichtigsten prognostischen Faktor dar.(2, 3)

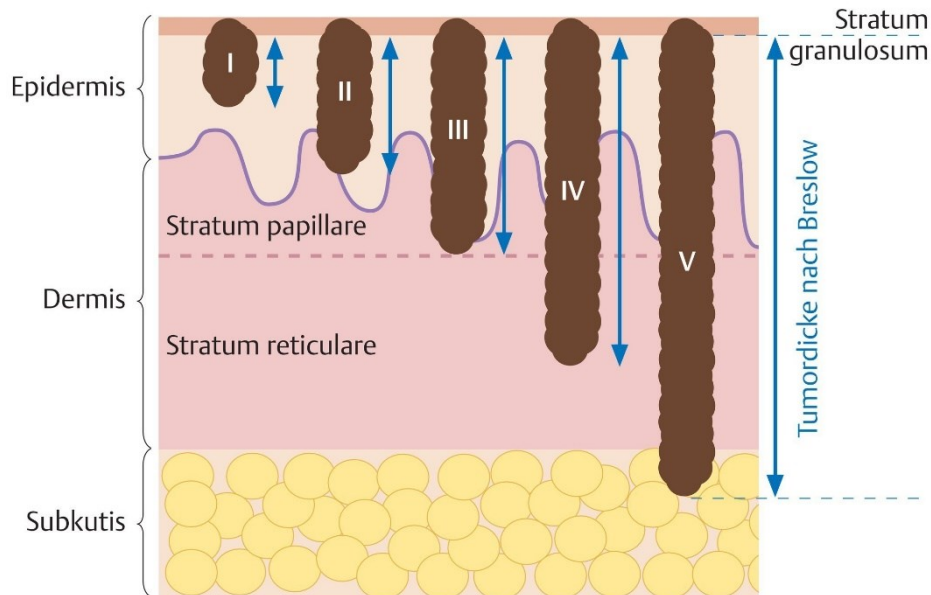


Abbildung 5: Tumordicke nach Breslow und Invasionslevel nach Clark (2)

Tumordicke nach Breslow: Abstand zwischen Stratum granulosum und der tiefsten Melanomzelle.

Invasionslevel nach Clark (veraltet):

Level I: Tumorzellen intraepidermal (Melanoma in situ)

Level II: Tumorzellen dringen ins Stratum papillare ein

Level III: Tumorzellen füllen das gesamte Stratum papillare aus

Level IV: Tumorzellen durchsetzen das Stratum reticulare

Level V: Tumorzellen reichen bis in die Subkutis

1.3.4.3 Ausbreitungsdiagnostik

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die Inspektion der gesamten Hautoberfläche inklusive der angrenzenden und beurteilbaren Schleimhäute, sowie die Palpation der Lymphabflussgebiete und Lymphknotenstationen umfasst und einer histologisch gesicherten Diagnose, wird eine zusätzliche Ausbreitungsdiagnostik mit verschiedenen bildgebenden Verfahren empfohlen. Ziel hierbei ist es mögliche Metastasen in anderen Organen und Lymphknoten zu detektieren oder auch auszuschließen.(2, 53)

Das Ausmaß der Diagnostik richtet sich nach dem Stadium des Primärtumors und wird in der folgenden Tabelle aufgezeigt:

Tabelle 5: Ausbreitungsdiagnostik nach der S3-Leitlinie (53, 57)

Untersuchungsmethode		Stadium		
		IB bis inkl. IIB	IIC - IIID	IV
Sonographie	Lymphknoten	✓	✓	✓
	Abdomen	-	-	✓
Blutuntersuchung	S100B	✓	✓	✓
	LDH	-	✓	✓
Radiologische Diagnostik	Ganzkörper-CT, -MRT oder -PET/CT exkl. Kopf	-	✓	✓
	Kopf-MRT	-	✓	✓
	Skelettszintigraphie	-	k.A.	✓
	Röntgen-Thorax	-	-	-
Molekularpathologische Diagnostik	BRAF-Mutation NRAS-Mutation bei BRAF-Wildtyp c-KIT-Mutationen bei akrolentiginösem Melanom und Schleimhautmelanom	-	ab IIB	✓

1.3.4.3.1 Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik

Bei allen Patienten mit invasivem malignen Melanom besteht die Möglichkeit einer potenziellen lymphogenen Metastasierung. Daher ist für die initiale Ausbreitungsdiagnostik die Untersuchung des dem Tumor nächstgelegenen drainierenden Lymphknotens, auch Sentinel-, oder Wächter-Lymphknoten genannt, wichtig.(53, 58) Der Sentinel-Lymphknoten wird mittels Lymphabflussszintigraphie und intraoperativer Farbmarkierung (Patentblau) identifiziert, biopsiert und nachfolgend histologisch und immunhistologisch aufgearbeitet.(2, 59) Es können jene Patienten identifiziert werden, die Absiedelungen im Lymphknoten aufweisen und die von einer nachfolgenden adjuvanten (=unterstützenden) Therapie profitieren würden. Der Nachweis von Mikrometastasen (positiver Sentinel-Lymphknoten) geht jedenfalls mit einer schlechteren Prognose einher.(57, 59, 60) Das Risiko, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, korreliert mit der Tumordicke nach Breslow des primären Melanoms, weshalb die Indikation zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1mm gestellt wird.(4) Jedoch kann auch ein Tumor mit einer Dicke von 0,8-1,0mm indikativ sein, wenn ein zusätzlicher Risikofaktor, wie eine Ulzeration des primären Melanoms vorliegt.(57, 61)

1.3.4.3.2 Diagnostik bei okkultem Melanom mit Metastasierung

Können Absiedelungen des primären Tumors in Lymphknoten oder Weichteilen bzw. ein disseminierter systemischer Befall nachgewiesen werden, so erfolgt die Diagnosestellung durch histopathologische Aufarbeitung der besagten Metastase. Entsprechend zum Stadium III/IV soll eine Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden. Keine Empfehlung gibt es jedoch zur Suche nach einem extrakutanen Primärtumor (z.B. ophthalmologische, otorhinologische oder endoskopische Untersuchungen).(53, 57)

1.3.4.4 Prognose

Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate (JÜR) im Gesamtkollektiv beträgt 75-80%.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim nicht-metastasierten malignen Melanom sind die Tumordicke nach Breslow (<1mm ca. 90% 10-JÜR; >4mm ca. 50% 10-JÜR), sowie das Vorhandensein einer histologisch verifizierten Ulzeration.(7, 62)

Bei Vorhandensein einer Metastasierung verschlechtert sich die Prognose dramatisch. So beträgt die 5-JÜR von Patienten mit Lymphknotenmetastasen 30-60%, die 10-JÜR 20-50%. Die 1-JÜR von Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium IV diagnostiziert wurde, variiert zwischen 33 und 66%, abhängig vom LDH-Spiegel und dem Ort der Metastasen.(2, 7, 63)

1.3.5 Therapie

1.3.5.1 Therapie des Primärtumors

1.3.5.1.1 Chirurgische Therapie des Primärtumors

Nachdem die Diagnose eines malignen Melanoms histologisch gestellt wurde, sollte innerhalb von 4 Wochen nach der Exzisionsbiopsie eine Nachexzision mit gewissem Sicherheitsabstand durchgeführt werden. Der Zweck dieses Randes besteht sowohl darin, das primäre Melanom als auch alle Mikrometastasen, die in der unmittelbaren Umgebung vorhanden sein könnten, vollständig zu entfernen.

Der besagte Sicherheitsabstand ist von der analysierten Tumordicke abhängig:

- In-situ-Melanom: im Gesunden, meist 0,5cm
- Tumordicke \leq 2mm: 1,0cm
- Tumordicke $>$ 2mm: 2,0cm

Manche Lokalisationen (z.B. Gesicht, Akren) führen dazu, dass die genannten Sicherheitsabstände nicht immer eingehalten werden können. Dann kann durch eine Schnittrandkontrolle die In-toto-Entfernung sichergestellt werden.(7, 64, 65)

Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion:

Liegt eine R1- oder R2-Situation (mikroskopisch bzw. makroskopisch nachgewiesener Residualtumor) vor, soll in jedem Fall eine Nachresektion veranlasst werden, wenn durch diese Maßnahme eine R0-Situation erreicht werden kann. Sollte durch eine weitere Operation die R0-Resektion nicht im Rahmen des Möglichen sein, dann sollten andere Therapieoption (z.B. Strahlentherapie, Kryochirurgie, Lasertherapie etc.) herangezogen werden.

Das Vorgehen bei Vorhandensein eines Residualtumors im Lymphabflussgebiet oder eines Residualtumors in Form von Fernmetastasen wird in den folgenden Kapiteln aufgezeigt.(53)

1.3.5.1.2 Adjuvante Therapie mit Interferon- α

Patienten, die ein erhöhtes Metastasierungsrisiko (Tumordicke $>$ 2mm oder histologisch verifizierte Ulzeration) aufweisen, wurde früher eine adjuvante Therapie mit Interferon angeboten.(7) Interferon- α kann mehrere Wirkungen nachweisen, die von anti-angiogenen bis hin zu immunregulatorischen, antiproliferativen und proapoptischen Effekten reichen.(66) Diese Therapieform wurde jedoch durch die modernen zielgerichteten Therapien mit BRAF und MEK-Inhibitoren und PD-1-Antikörpern ersetzt.(67)

1.3.5.1.3 Radiotherapie des Primärtumors

Wenn ein inoperabler Primärtumor vorliegt, kann eine primäre Strahlentherapie erwogen werden.(4)

Bei Lentigo-maligna-Melanomen, bei denen aufgrund ihrer Größe, Lokalisation und/oder Alter des Patienten ein operativer Eingriff nicht möglich ist, können mit dieser Behandlungsmodalität gute Tumorkontrollraten erzielt werden.(53, 68)

1.3.5.2 Therapie bei Lymphknotenmetastasen

1.3.5.2.1 Operative Therapie

Zu einer operativen Entfernung von Lymphknoten, einer Lymphadenektomie (LAD), kommt es, wenn radiologischer oder klinischer Verdacht auf regionäre Lymphknotenmetastasen besteht und wenn durch die OP ein R0-Status erreicht werden kann.(4) Das Ziel einer therapeutischen LAD besteht somit darin die systemische Ausbreitung der Tumorerkrankung zu verhindern.(59)

Die komplettierende Lymphadenektomie nach positivem Sentinel Lymphknoten hat jedoch in zwei Studien (DeCOG und MSLT II) keinen Überlebensvorteil gezeigt.(69)

Patienten, die ein Rezidiv in einem bereits operierten Lymphabflussgebiet aufweisen, ohne dass ein Hinweis auf systemische Metastasierung besteht, sollte wenn möglich die neuerliche Lymphadenektomie oder Resektion von Lymphknotenmetastasen angeboten werden.(53)

Der Stellenwert der Lymphadenektomie wird in der medizinischen Literatur noch sehr kontrovers diskutiert. Sie ist zwar gemäß der derzeitigen Leitlinien in der Behandlung des malignen Melanoms mit Lymphknotenabsiedelungen die Standardtherapie, dennoch gibt es bislang keine Evidenz bezüglich eines positiven Einflusses der therapeutischen LAD auf die Überlebensrate der Patienten.(70-72)

1.3.5.2.2 Adjuvante Therapie nach Lymphadenektomie

1.3.5.2.2.1 Adjuvante Radiotherapie

Wenn zumindest eines der folgend genannten Kriterien erfüllt ist, sollte eine postoperative adjuvante Radiatio zum Einsatz kommen:

- 3 befallene Lymphknoten
- Kapseldurchbruch
- Lymphknotenmetastase > 3cm

- Lymphogenes Rezidiv

Ebenso wie bei der LAD konnte auch bei der postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes kein positiver Effekt auf die Überlebenszeit der Betroffenen nachgewiesen werden.(53)

1.3.5.2.2 Adjuvante medikamentöse Therapie

Bei vorliegendem Tumorstadium IIIA-D kann eine adjuvante Therapie mittels anti-PD1-Antikörper angeboten werden. Die entsprechenden Daten wurden durch die Checkmate238-Studie für Nivolumab und die Keynote054-Studie für Pembrolizumab generiert.(73, 74) Wurde eine *BRAF*-^{V600E} oder *BRAF*-^{V600K}-Mutation detektiert, kann die Kombination aus BRAF-Inhibitor Dabrafenib und MEK-Inhibitor Trametinib zum Einsatz kommen (Combi-AD-Studie).(75) Im fernmetastasierten Stadium IV kann eine medikamentöse adjuvante Therapie mittels dem anti-PD1-Antikörper Nivolumab angeboten werden, der als einziger dazu Studiendaten generierte (Checkmate 238).(53, 74)

1.3.5.3 Therapie bei Satelliten- und In-Transit-Metastasen

Therapie der Wahl bei kutanen und/oder subkutanen Satelliten- und In-Transit-Metastasen ist die operative Entfernung. Voraussetzung dafür ist das Fehlen von Fernmetastasen und die Möglichkeit einer R0-Resektion.

Bei Inoperabilität kann die Radiotherapie zur lokalen Tumorkontrolle oder andere medikamentöse Verfahren eingesetzt werden, wobei die intratumorale Injektion von Interleukin 2 („off-label“) und die intratumorale Elektrochemotherapie mittels Bleomycin oder Cisplatin („off-label“) die höchsten Ansprechraten aufzeigen konnten.(53)

Ein weiterer Therapieansatz bei lokoregionalen Metastasen, der international auf viel Zuspruch trifft, stellen onkolytische Viren dar. Die erste zugelassene Behandlung ist Talimogen Laherparepvec (T-VEC), ein rekombinantes, modifiziertes Herpes-simplex-Virus vom Typ 1. Nach einer lokalen Injektion richtet es sich auf zwei Wegen gegen die Tumorerkrankung. Einerseits kommt es zu einer direkten lokalen Tumorlyse und andererseits induziert es eine systemischen Immunreaktion gegen das Malignom.(76, 77)

Bei jenen Patienten, die multiple, rasch rezidivierende kutane und/oder subkutane Absiedelungen aufweisen, die auf die Extremitäten beschränkt sind, sollte die Möglichkeit einer isolierten Extremitätenperfusion angedacht werden. Diese Therapieform kommt vor allem dann in Betracht, wenn die Metastasierung durch andere Maßnahmen, insbesondere durch systemische medikamentöse Therapie, nicht kontrolliert werden kann.(53) Das

Prinzip der Extremitätenperfusion besteht darin, dass in dem vom zentralen Kreislauf separierten Perfusionskreislauf Zytostatika, Zytokine (TNF) oder eine Kombination von beidem in hoher Dosierung eingesetzt werden kann, ohne dass systemische Nebenwirkungen auftreten. Die zusätzliche Erwärmung des Perfusates mit Temperaturen bis zu 42 °C im Gewebe ermöglicht eine deutliche Steigerung des zytotoxischen Effekts. Deshalb wird in den meisten Zentren hypertherm perfundiert. Die Behandlungserfolge sind sehr hoch und liegen bei einer objektiven Ansprechrate von ungefähr 90 Prozent. Durch die Verbesserung der systemischen medikamentösen Therapie wird dieses Verfahren heute jedoch nur mehr in Ausnahmefällen eingesetzt.(78-80)

1.3.5.4 Therapie bei Fernmetastasen

Während für Melanome im Stadium I, II und III die Behandlungsschemata klar definiert sind und hauptsächlich aus einer chirurgischen Resektion des Primärtumors und seiner möglichen Absiedelungen besteht, sind bei Stadium IV Melanomen verschiedene Behandlungsstrategien möglich. Abhängig von der Anzahl, der Lokalisation und der Resektabilität von Fernmetastasen, umfassen übliche Behandlungsoptionen Operationen, systemische medikamentöse Therapie und die Strahlentherapie.(63)

1.3.5.4.1 Operative Therapie

Die operative Entfernung von Fernmetastasen sollte angedacht werden, wenn sie als R0-Resektion durchführbar ist und:

- kein oder ein nur mäßig funktionelles Defizit postoperativ zu erwarten ist
- positiv prädiktive Faktoren für ein lokales operatives Eingreifen vorhanden sind (geringe Metastasenanzahl, langes metastasenfreies Intervall)
- andere Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind oder weniger Erfolg versprechen (53)

Durchgeführte Studien konnten die besten Überlebensraten für jene Patienten im fernmetastasierten Stadium nachweisen, bei denen eine vollständige operative Resektion aller radiologisch und klinisch nachgewiesenen Metastasen durchgeführt wurde. Kleinere retrospektive Studien haben gezeigt, dass Patienten, bei denen eine vollständige chirurgische Entfernung möglich ist, von einer 5-JÜR von 15–28% profitieren. Diese Marke liegt über den 5–10%, die bei jenen Patienten nachgewiesen wurde, die mittels einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden.

Studien der Southwest Oncology Group zeigten eine 5-JÜR von 25% bei 64 Patienten, deren Metastasen vollständig reseziert wurden. Die MMAIT-IV-Studie, in der eine operative Entfernung mit einer Immuntherapie kombiniert wurde, konnte noch bessere Überlebensraten nachweisen. Es ergab sich eine 5-JÜR von 40–45% für die Kombinationstherapie.(63, 81)

1.3.5.4.2 Medikamentöse Therapie

Als Indikation zur systemischen medikamentösen Therapie gilt die Inoperabilität der Fernmetastasen.

Wurde beim Patienten eine *BRAF*-^{V600}-Mutation detektiert, dann kann eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) angedacht werden. Bislang stehen jedoch keine Studiendaten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung.(53) Ohne einer vorliegenden *BRAF*-^{V600}-Mutation besteht nur die Möglichkeit einer Immuntherapie mittels Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Sollten die bereits genannten medikamentösen Therapieoptionen (BRAF/MEK-Inhibitoren, Immun-Checkinhibitoren) nicht in Frage kommen bzw. kontraindiziert sein, kann eine Chemotherapie mit Dacarbazin als Form der Systemtherapie angeboten werden.(53, 57)

Die medikamentösen Therapieoptionen des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium werden ausführlich im Kapitel 1.3.5.5 dargestellt.

1.3.5.4.3 Radiotherapie

Bei nicht-resezierbaren Fernmetastasen besteht zusätzlich die Möglichkeit einer Radiotherapie derselben. Speziell Patienten mit symptomatischen Metastasen und Patienten in palliativer Behandlung können einen klinischen Nutzen aus der Behandlung ziehen.(53, 82)

Die bislang generierten Daten zur Indikation einer Strahlentherapie im fernmetastasierten Stadium sind insgesamt jedoch als unzureichend anzusehen. Es wurden keine systematischen, randomisierten multizentrischen Studien bezüglich dieser Thematik

durchgeführt. Das aufgestellte Dogma, beim malignen Melanom würde es sich um einen strahlenresistenten Tumor handeln, könnte das Fehlen größerer, systematischer Untersuchungen, die eindeutige Empfehlungen erlauben würden, begründen. Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass sich durch eine Radiotherapie von Fernmetastasen, insbesondere bei Haut-, Weichteil-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen, gute lokale Tumorkontrollraten erzielen lassen. Ob ein Einfluss auf das Gesamtüberleben besteht, konnte bislang noch nicht beantwortet werden.(53)

1.3.5.5 Medikamentöse Therapieoptionen beim malignen Melanom

Die Erkenntnis darüber, dass der MAPK-Signalweg eine wichtige Schlüsselrolle in der Entstehung und Progression des malignen Melanoms einnimmt, führte zu einer Revolution in dessen Therapie.

Dank der Zulassung einer gegen die BRAF-Mutation zielgerichteten Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib, Encorafenib) in Kombination mit MEK-Inhibitoren (Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib), der ungefähr gleichzeitigen Entwicklung der Checkpointinhibitoren (CTLA-4- und PD-1-Antikörper) und eines onkolytischen Virus (T-VEC) gelang ein medizinischer Durchbruch und es konnte die, seit Jahrzehnten aus Chemotherapie und unspezifischen Immuntherapien bestehende, Behandlung abgelöst und die Prognose des metastasierten Melanoms deutlich verbessert werden.(83) Mit diesen neuen Therapieschemata konnte das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Melanom im fortgeschrittenen Stadium von ungefähr 9 Monaten vor dem Jahr 2011 auf mindestens 50 % Überleben nach 5 Jahren (Checkmate067-Studie) gesteigert werden.(84, 85)

1.3.5.5.1 Signaltransduktionsinhibitoren (zielgerichtete Therapie)

Modifizierte Signalmoleküle, die therapeutisch inhibiert werden können und das Ergebnis therapierelevanter Mutationen im Tumorgenom sind, wurden für das maligne Melanom im Codon V600 des BRAF-Gens, im NRAS-Gen sowie im c-Kit-Gen detektiert.

Für das NRAS-mutierte Melanom erlangte bislang keine zielgerichtete Therapie die Zulassung. Bei Kit mutierten Melanomen kommt die Therapie mit einem C-Kit-Inhibitor, wie Imatinib, nur off-label zum Einsatz.(86)

1.3.5.5.1.1 BRAF-Inhibitoren

Die Tatsache, dass ungefähr 50% aller Melanom-Erkrankungen eine aktivierende somatische Mutation im BRAF-Gen aufweisen und es infolgedessen zu einer konstitutiven Aktivierung des MAP-Kinase-Weges kommt, resultierte in Bemühungen Formen einer zielgerichteten Therapie zu entwickeln.

Inhibitoren der mutierten BRAF-Kinase waren somit die ersten zielgerichteten Medikamente, die Studiendaten generieren und die Zulassung erlangen konnten.(87)

Der Effekt des BRAF-Inhibitors Vemurafenib konnte bei 336 Patienten in einer klinischen Phase-III-Studie (NO25026, BRIM-3) und bei weiteren 278 Patienten in zwei klinischen Phase-II-Studien (NP22657 und MO25743) unter Beweis gestellt werden. Die multizentrische randomisierte Phase-III-Studie (NO25026) konnte Vemurafenib mit dem Chemotherapeutikum Dacarbazin (DTIC) vergleichen. Es zeigten sich Ansprechraten von 48,4 % gegenüber 5,5 % mit einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 6,86 vs. 1,64 Monaten zugunsten von Vemurafenib. Auch die Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit von 13,6 Monaten bei Vemurafenib und 9,7 Monaten bei DTIC sprachen sich für eine Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor aus und führten zu seiner Zulassung im Jahre 2012.(83, 87)

Die Wirksamkeit von Dabrafenib wurde in drei Studien (BREAK-3, BREAK-2, BREAK-MB) anhand von 451 Patienten untersucht. Davon konnten 402 Personen eine *BRAF^{V600E}*-Mutation und 49 Personen eine *BRAF^{V600K}*-Mutation vorweisen. Zur Zulassung im Jahr 2013 führte schließlich die randomisierte unverblindete Phase-III-Studie BREAK-3 mit insgesamt 187 Patienten, welche die Wirksamkeit von Dabrafenib wiederum mit DTIC verglich. Es ergab sich ein medianes PFS von 5,1 Monaten für Dabrafenib, während ein Wert von 2,7 Monaten für DTIC berechnet wurde. Die Gesamtansprechrates betrug 93 % gegenüber 24 % über eine Ansprechdauer von 8 bzw. 7,6 Monaten zugunsten des BRAF-Inhibitors.(83)

Zu den Nebenwirkungen, die gewöhnlich mit BRAF-Inhibitoren in Verbindung gebracht werden, zählen Hautausschlag, Lichtempfindlichkeit (Vemurafenib), Arthralgie, Müdigkeit und Fieber (Dabrafenib). Darüber hinaus ist die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren bei etwa 15–20% der Patienten mit der Entwicklung sekundärer Hautläsionen, einschließlich

Keratoakanthomen und Plattenepithelkarzinomen, assoziiert, was dazu führte, dass BRAF-Inhibitoren heutzutage mit MEK-Inhibitoren kombiniert werden.(84)

Leider kommt es bei bis zu 80% der Patienten, trotz initial hohem Ansprechen, im weiteren Therapieverlauf zur Resistenzbildung gegenüber BRAF-Inhibitoren.(83)

1.3.5.5.1.2 MEK-Inhibitoren

Aufgrund der Erfolge, die in der Behandlung von Melanomen mit BRAF-Inhibitoren erzielt wurden und der Erkenntnis, dass die BRAF-Signalübertragung von der nachgeschalteten Aktivierung von MEK abhängt, sah man die Entwicklung von MEK-Inhibitoren als Priorität an.(84)

Die MEK114267 (METRIC)-Studie, in die 332 Patienten eingeschlossen wurden, konnte die Wirksamkeit von einer Therapie mit Trametinib zu einer Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) in Vergleich setzen. Patienten, die unter dem Chemotherapeutikum progredient waren, hatten die Möglichkeit in den Trametinib-Arm zu wechseln. Das mediane PFS betrug 4,8 Monate für Trametinib und 1,5 Monate für die Chemotherapie. Auch die Gesamtansprechraten von 22 % gegenüber 8 % fielen zugunsten von Trametinib aus, woraufhin der MEK-Inhibitor im Mai 2013 die Zulassung erhielt.(83)

1.3.5.5.1.3 Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren

Ein inhibitorischer Eingriff in den MAP-Kinase-Weg an zwei Punkten, nämlich durch die Kombination eines BRAF- und MEK-Inhibitors führte zu einer weiteren Verstärkung des Wirkmechanismus. Durch die Kombinationstherapie wurde die Resistenzbildung verzögert, die Ansprechraten gesteigert sowie das PFS und das Gesamtüberleben (OS) nachweislich erhöht. Zusätzlich konnte man die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie deutlich reduzieren.

Die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie COMBI-D konnte die Effektivität und Sicherheit einer Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib (n = 211), verglichen mit Dabrafenib und Placebo (n = 212) als Erstlinientherapie, nachweisen. Das PFS der Kombinationstherapie war 2,2 Monate länger als jenes der Monotherapie (11 Monate vs. 8,8 Monate). Die errechneten Ansprechraten von 67 vs. 51 % über einen Zeitraum von 12,9 gegenüber 10,6 Monaten und das mediane OS von 25,1 Monaten im Vergleich zu 18,7 Monaten, sprachen allesamt für die Kombinationstherapie. Außerdem

konnte eine signifikante Verlängerung des OS gegenüber der Dabrafenib-Monotherapie nach 12 Monaten (74 % vs. 68 %) und 24 Monaten (51 % vs. 42 %) nachgewiesen werden.(83)

Eine weitere Studie (COMBI-AD) konnte die Vorteile einer adjuvanten Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib aufzeigen. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten im Stadium III, die sich bereits einer vollständigen operativen Resektion des Melanoms unterzogen hatten. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten hat die Rate für das 3-Jahres rezidivfreie Überleben (RFS) für jene Gruppe, die mittels der Kombinationstherapie behandelt wurde, 58% betragen. Der Vergleichsarm, der eine Placebo-Therapie erhalten hat, konnte einen Wert von 39% generieren.(88)

Wie schon zuvor bei der Kombination Dabrafenib plus Trametinib, konnte auch Vemurafenib gemeinsam mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie GO28141 (coBRIM) beträchtliche Wirksamkeit aufzeigen. Die Kombinationstherapie wurde mit Dabrafenib und Placebo (n = 212) als Erstlinientherapie verglichen. Das PFS für die Kombinationstherapie wurde mit 12,3 Monaten gegenüber 7,2 Monaten angegeben, während auch die Ansprechraten bei 69,6 % im Vergleich zu 50 % über eine Dauer von 13 vs. 9,2 Monaten lagen. Zusätzlich war die Kombinationstherapie der Monotherapie bezüglich des OS (25,6 vs. 18,0 Monate) als auch hinsichtlich des OS nach einem Jahr und nach 2 Jahren (75 % vs. 64 % bzw. 48 % vs. 38 %) überlegen. Ähnliche Resultate konnten auch durch eine Phase-Ib-Studie (NO25395, BRIM7) generiert werden.

Die Wirksamkeit der Kombination des BRAF-Inhibitors Encorafenib mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib wurde in der COLUMBUS-Studie untersucht. Die Kombination wurde mit Vemurafenib oder Encorafenib als Monotherapie verglichen. Ein PFS von 12,9 im Vergleich zu 9,2 bzw. 7,3 Monaten sprach sich für die Kombinationstherapie aus.(83)

Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit einer Kombination bei Patienten, die unter einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor progredient sind, deutlich eingeschränkt ist. Aus diesem Grund soll eine Kombinationstherapie möglichst von Behandlungsbeginn an angedacht werden.(87)

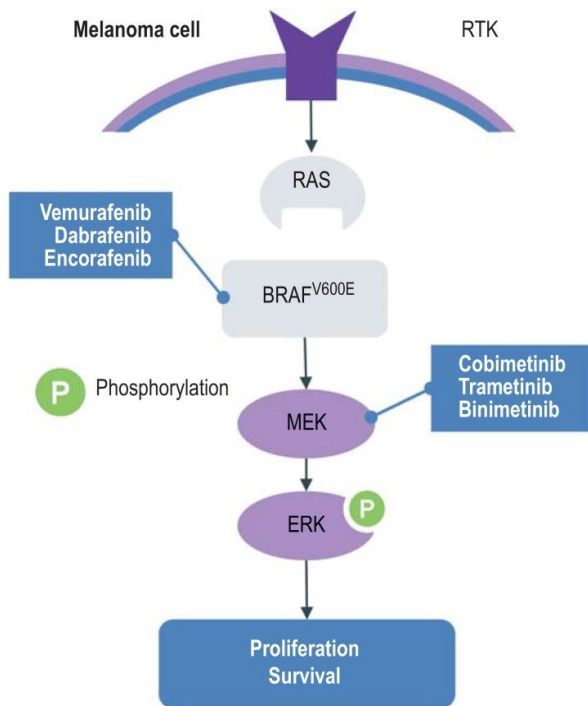


Abbildung 6: Hemmung des MAPK-Signalweges durch BRAF- & MEK-Inhibitoren (86)

1.3.5.5.1.4 Weitere zielgerichtete Therapien

Die Nutzung des mutierten NRAS Proteins als therapeutischen Angriffspunkt in der Dermatoonkologie ist bisweilen nicht geglückt, weshalb bis dato noch kein Wirkstoff die Zulassung erlangen konnte.

Sorafenib, ein Tyrosinkinaseinhibitor, der bereits in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen ist, wurde im Jahr 2006 in eine Studie aufgenommen. Weil es seinen primären Endpunkt jedoch nicht erreichen konnte, wurde die laufende Studie frühzeitig abgebrochen. Eine weitere Phase-II-Studie (MEK162) konnte eine geringe Überlegenheit des PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durch den MEK-Inhibitor Binimetinib gegenüber Dacarbazin aufzeigen, während das Gesamtüberleben jedoch nicht signifikant verbessert wurde, wie aus einer Zwischenanalyse hervorging.(83, 84)

Bemühungen zur Entwicklung anderer zielgerichteter Therapien betreffen auch das Protoonkogen c-KIT, das ein weiteres bekanntes Transmembranprotein aus der Familie der Rezeptortyrosinkinasen ist. Über RAS-Phosphorylierung führt c-KIT zur Aktivierung des MAPK-Signalwegs. Aktivierende c-KIT-Mutationen können in ungefähr 5-10% der mukosalen oder akralen Melanomen detektiert werden und sind für 1-2% aller Mutationen bei Melanomen verantwortlich.

Zu den KIT-Inhibitoren, die bislang in relevante klinische Studien bei fortgeschrittenem Melanom aufgenommen wurden, gehören Imatinib, Sunitinib, Dasatinib und Nilotinib. In diesen Studien wurde gezeigt, dass ausgewählte Patienten mit KIT-mutiertem Melanom auf eine Therapie mit KIT-Hemmung ansprechen. Insbesondere scheint dies bei Patienten mit L576P- und K642E-Mutationen der Fall zu sein. Diese Tatsache resultierte in der Aufnahme einer KIT-zielgerichteten Therapie in die Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network für die systemische Therapie von metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom. In erster Linie wird empfohlen, zusätzlich zur Detektion von BRAF-Mutationen, auch mögliche KIT-Alterationen zu analysieren. Wenn aktivierende Mutationen des KIT Gens gefunden werden, wird der KIT-Inhibitor Imatinib derzeit als eine der systemischen Zweitlinientherapien nach der first-line Immuntherapie empfohlen.

Aktuelle Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen umfassen neue KIT-Inhibitoren und das Testen derselben in Kombination mit einer Immuntherapie.(83, 89, 90)

1.3.5.5.2 Immun-Checkinhibitoren

Im Laufe der letzten Jahre haben wachsendes pathophysiologisches Wissen, ein besseres Verständnis der Rolle des Immunsystems bei der Tumorkontrolle und die daraus resultierende Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen verschiedene Immun-Checkpoints die Behandlung des metastasierten und nicht resezierbaren Melanoms revolutioniert. Mehrere Immuntherapien sind in Entwicklung gegangen und haben mittlerweile eine Zulassung erlangen können.(91)

Diese besagten Immun-Checkpoints sind Rezeptoren und assoziierte Liganden, die in immunologische Reaktionen von T-Zellen, aber auch anderer Immunzellen eingreifen können.(86)

Checkpoint-Inhibitoren sind Moleküle, welche diese Checkpoints hemmen können. Sie führen zur Aktivierung der Tumorabwehr, indem inhibitorische Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen sowie T-Lymphozyten und Melanomzellen an den Checkpoints gehemmt werden (beispielsweise Anti-PD-1/PD-L1, Anti-CTLA-4).(74)

1.3.5.5.2.1 Anti-CTLA-4-Antikörper

Ein normal funktionierendes Immunsystem weist gewisse Barrieren auf, welche die autoimmune Zerstörung von Zellen und Geweben verhindern sollen. Dazu zählen eine

negative Selektion gegen autoreaktive T-Zellen während der Entwicklung und multiple Moleküle, die sowohl die Aktivierung als auch die Proliferation von T-Zellen begrenzen. Auch wenn eine gute Kompatibilität von Antigen und verwandtem T-Zell-Rezeptor (TCR) vorhanden ist, benötigt eine T-Zelle ein „zweites Signal“, um aktiviert zu werden und den Prozess der Proliferation zu starten.(92)

Die erste Interaktion erfolgt zwischen dem entsprechenden T-Zell-Rezeptor und seinem passenden Antigen. Die Präsentation dieses Antigens, einem Peptid, findet durch ein MHC-Molekül statt. Für die finale Aktivierung der T-Zelle ist jedoch ein besagtes zweites Signal notwendig, das sich auf derselben Antigen-präsentierenden Zelle (APC) wie der Peptid-MHC-Komplex befindet.

Ein solches zweites Signal kommt in Form des CD28-Proteins, einem ko-stimulatorischen Rezeptor, der an die APC-Liganden CD80 (B7-1) und CD86 (B7-2) bindet. Diesen beiden Interaktionen ist es zu verdanken, dass spezifische T-Zellen ihre Effektorfunktion erlangen und in Richtung der Antigenexpression migrieren können.

CTLA-4, ein Molekül, das sich auf der Oberfläche von T-Zellen befindet, kann mit deutlich höherer Affinität als CD28 an CD80 (B7-1) und CD86 (B7-2) binden und hemmt, wenn es gebunden ist, die T-Zell-Antwort. Das Molekül wirkt dadurch als ausgleichendes inhibierendes Signal.(74, 92)

CTLA-4 aktiviert in weiterer Folge eine Proteinkinase (Proteinkinase C), die inhibierend auf die Proliferation der T-Zellen wirkt. Weiters resultiert eine Aktivierung der T-Lymphozyten durch den T-Zell-Rezeptor in einer gesteigerten Expression von CTLA-4 im Sinne eines Autoregulationsmechanismus. Mittels dieser Kaskade soll eine Überreaktion des Immunsystems verhindert werden.(74, 92)

Eine Hemmung von CTLA-4 durch Immuncheckpoint-Inhibitoren kann diese physiologische „Bremse“ der T-Zell-Aktivierung jedoch lösen und führte zur Wende im Bereich der pharmakologischen Therapien diverser Krebsarten, deren einzige Option über Jahrzehnte die Chemotherapie war.(74)

Anti-CTLA-4-Antikörper waren damit die ersten Immuncheckpoint-Inhibitoren, die in klinische Studien aufgenommen wurden und Ergebnisse generieren konnten. Da CTLA-4 bzw. sein Ligand nicht in Tumoren überexprimiert war, bestand von Anfang an eine gewisse Zurückhaltung, was den erfolgreichen Einsatz dieser Substanz im Kampf gegen Krebs vorsah. Nichtsdestotrotz schafften es im Jahre 2000 zwei Antikörper, Tremelimumab und Ipilimumab, in die klinische Entwicklung, wobei erste Pilotversuche

hauptsächlich bei Melanomen durchgeführt wurden (häufig in großen Kohorten mit einigen anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren). Obwohl Tremelimumab eine gewisse antitumoröse Wirkung zeigte, verbesserte es das Gesamtüberleben in einer Phase-III-Studie nicht signifikant und erhielt somit keine Zulassung.(92)

Ipilimumab verbesserte hingegen das Gesamtüberleben in zwei großen Phase-III-Studien signifikant und wurde im Jahr 2011 als erster Checkpoint-Inhibitor zur Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms zugelassen.(74, 92)

Beeindruckend war, dass es erstmals einen signifikanten Anteil an Patienten gab, die nach 5 Jahren noch immer am Leben waren und es zeigte sich, dass es in weiterer Folge zu einer Plateaubildung kam, was zu diesem Zeitpunkt einzigartig in der Melanomtherapie war.(86, 92)

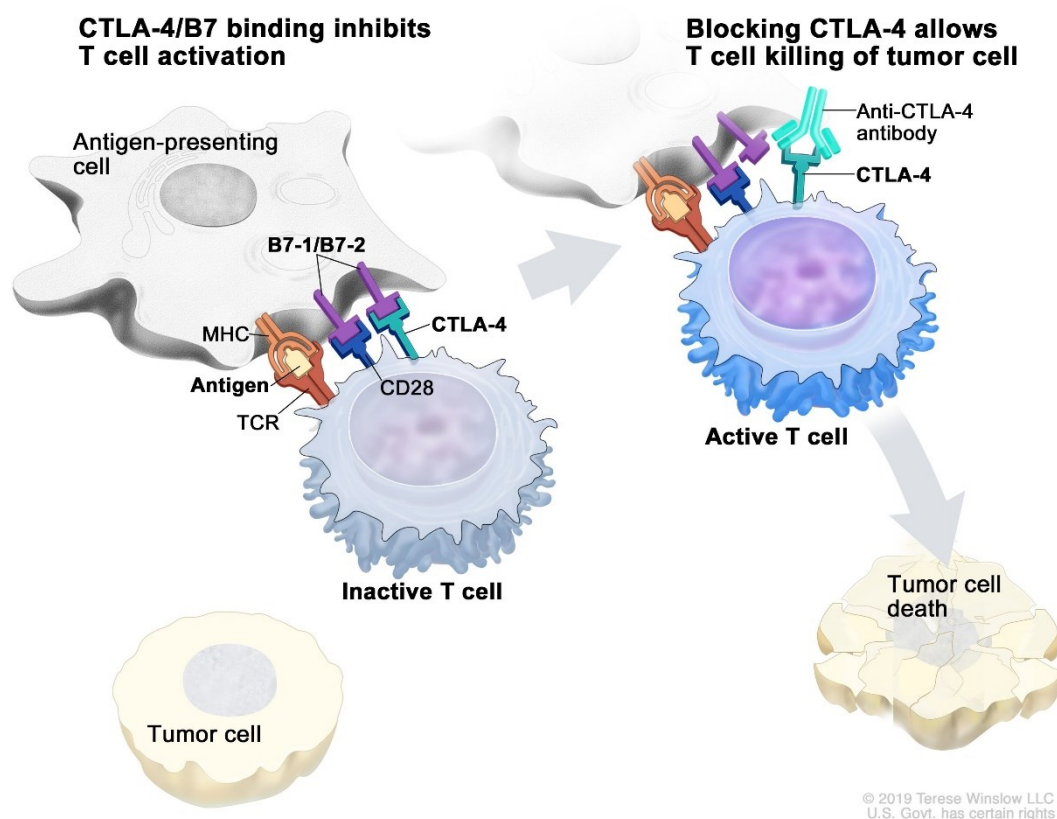


Abbildung 7: Wirkmechanismus von Anti-CTLA-4-Antikörpern (93)

1.3.5.5.2.2 Anti-PD-1-Antikörper

Ein weiterer Immun-Checkpoint, der in der Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren eine große Rolle spielt und in der Behandlung des malignen Melanoms und anderer Tumorentitäten vielversprechende Ergebnisse liefern konnte, ist PD-1 (Programmed cell death protein 1).

PD-1 ist ein Oberflächenprotein und Teil der Immunglobulin-Superfamilie, das auf aktivierten T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert wird. Es handelt sich dabei um ein Molekül mit inhibitorischer Wirkungsweise, welches an den PD-1-Liganden (PD-L1) und PD-2-Liganden (PD-L2) bindet und ihm kommt eine wichtige Rolle in der Regulation des Immunsystems zuteil.

Die Interaktion zwischen PD-1 und den beiden genannten Liganden verhindert autoimmune Reaktionen, indem die Apoptose von Antigen-spezifischen T-Zellen in Lymphknoten gefördert wird, während gleichzeitig die Apoptose in regulatorischen T-Zellen reduziert wird.

PD-L1 und PD-L2 werden auf unzähligen Körperzellen exprimiert. Klinisch bedeutsam ist jedoch deren hohe Konzentration auf Tumorzellen. PD-1 wird durch anhaltende Exposition von Antigenen hochreguliert, wie beispielsweise beim Vorhandensein von Malignomen. Fördernd auf die Expression von PD-L1 und PD-L2 wirken zudem regulatorische Zytokine wie Interferon- γ . Das Zusammenspiel von PD-1 auf der T-Zelle mit PD-L1/L2 auf der Tumorzelle resultiert in einer Hemmung der T-Zell-Aktivierung. PD-1 fungiert somit als immunhemmendes Molekül.(74)

Antikörper, die an PD-1 oder dessen Liganden binden, können somit eine endogene Aktivierung des Immunsystems auslösen, die sich gegen Tumorzellen richtet.(86)

Neben PD-L1-Inhibitoren wurden mehrere PD-1-Inhibitoren in klinischen Studien getestet. Bislang wurden die beiden PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab durch die EMA im adjuvanten, sowie palliativen Setting zugelassen. Dabei erreichte Nivolumab im August 2018 und Pembrolizumab im Dezember desselben Jahres die Zulassung.(74, 92)

Studiendaten der CheckMate238-Studie sprachen sich für eine adjuvante Therapie des Melanoms in den Stadien IIIB/C und IV mittels Nivolumab, im Vergleich zu Ipilimumab, aus. Der Nivolumab-Arm konnte ein deutlich erhöhtes rezidivfreies Überleben aufweisen. So betrug das RFS, jeweils zugunsten für Nivolumab, nach 12 Monaten 70% vs. 60%, nach 18 Monaten 66% vs. 53% und nach 24 Monaten 63% vs. 50%. Im September 2019

wurden die Daten zum RFS nach 36 Monaten präsentiert und diese sprachen wiederum für Nivolumab: 58 % vs. 45 %.

Als weiterer entscheidender Vorteil der Therapie mit Nivolumab, verglichen mit Ipilimumab, gilt das deutlich geringere Potential für Grad 3–4 Nebenwirkungen: 14,4 % vs. 45,9 %.(74)

Für Pembrolizumab konnte eine Studie mit Patienten in den Stadien IIIA/B/C zeigen, dass es im adjuvanten Setting ähnlich gute Ergebnisse wie Nivolumab generieren kann. Nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten lagen die Daten zum RFS für Pembrolizumab deutlich über jenen, des im Vergleich dazu eingesetzten Placebos: Das 1-Jahres-RFS betrug 75,4 % vs. 61 %.(74, 94)

Studien mit Pembrolizumab und Nivolumab konnten zeigen, dass eine signifikante Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom von einem länger anhaltenden PFS profitiert und legten den Grundstein für jene randomisierten Phase-III-Studien, welche die beiden PD-1-Inhibitoren als Standardtherapie für das fortgeschrittene nicht-resektable Melanom etablierten:

Der prospektiven, randomisierten CheckMate066-Studie gelang es, die Überlegenheit von Nivolumab im Vergleich zum Chemotherapeutikum Dacarbazin unter Beweis zu stellen. Nach 12 Monaten betrug das prozentuale OS für den Nivolumab-Arm 72,9 % und für den Dacarbazin-Arm 42,1 %. Als medianes PFS wurden 5,1 Monate vs. 2,2 Monate, zugunsten des PD-1-Inhibitors, dokumentiert. Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug für Nivolumab 40,0 %, während für Dacarbazin ein Wert von 13,9 % erfasst wurde.(74)

In der KEYNOTE-006-Studie wurde Pembrolizumab mit Ipilimumab verglichen, wobei sich ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab in höherer Dosierung in 2 Schemata im Vergleich zu Ipilimumab zeigte. Das mediane PFS für Pembrolizumab lag bei 5,5 bzw. 4,1 Monaten, während der Wert für Ipilimumab nur 2,8 Monate betrug. Die 1-JÜR betrugen für Pembrolizumab 74,1% bzw. 68,4% und 58,2% für diejenigen, die Ipilimumab erhielten. Da die Gesamtüberlebensergebnisse für die beiden Pembrolizumab-Gruppen denen für die Ipilimumab-Gruppe deutlich überlegen waren, empfahl das unabhängige Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee, die Studie vorzeitig abzubrechen, um den

Patienten in der Ipilimumab-Gruppe eine Therapie mit Pembrolizumab zu ermöglichen. Daten zum medianen Gesamtüberleben wurden somit nicht erreicht.(86, 95)

Wie bereits erläutert, setzen CTLA-4 und PD-1 an verschiedenen Punkten der Immunaktivierungskaskade an. Es dauerte nicht lange bis man sich an einer kombinierten Hemmung beider Systeme versuchte – zu Beginn in Mausmodellexperimenten, dann in Phase-I-Verträglichkeitsstudien und schließlich in randomisierten Phase-III-Studien. (92) Eine duale medikamentöse Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab konnte in der Checkmate067-Studie signifikante Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom demonstrieren. In der Studie wurde Ipilimumab und Nivolumab jeweils als Monotherapie und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab verglichen. Die generierten Studienergebnisse von Ipilimumab konnten jenen der beiden Nivolumab-Arme (+/- Ipilimumab) bezüglich der Endpunkte, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, gegenübergestellt werden. Ipilimumab als Monotherapie war den beiden Nivolumab-Armen deutlich unterlegen, wobei die ORR bei 19 % (Ipilimumab mono), 43,7% (Nivolumab mono) und 57,6% (Ipilimumab + Nivolumab) lag. Nachteil der Kombinationstherapie war jedoch das deutlich häufigere Auftreten von Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 traten ungefähr dreimal so oft auf, als es unter der Nivolumab-Monotherapie der Fall war (59 vs. 21 %).(96)

Patienten, die in der Lage sind, eine Kombinationstherapie zu bekommen und diese auch tolerieren, profitieren jedoch von einer bemerkenswert hohen Ansprechrate. So konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche die Kombinationstherapie erhielten, eine fast zehnfach erhöhte Ansprechrate zeigten, im Vergleich zu einer traditionellen Chemotherapie, die erst Jahre zuvor als Firstline verabreicht wurde.(92)

Aktuell sind Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab jeweils als Monotherapie, sowie die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) zugelassen.(86)

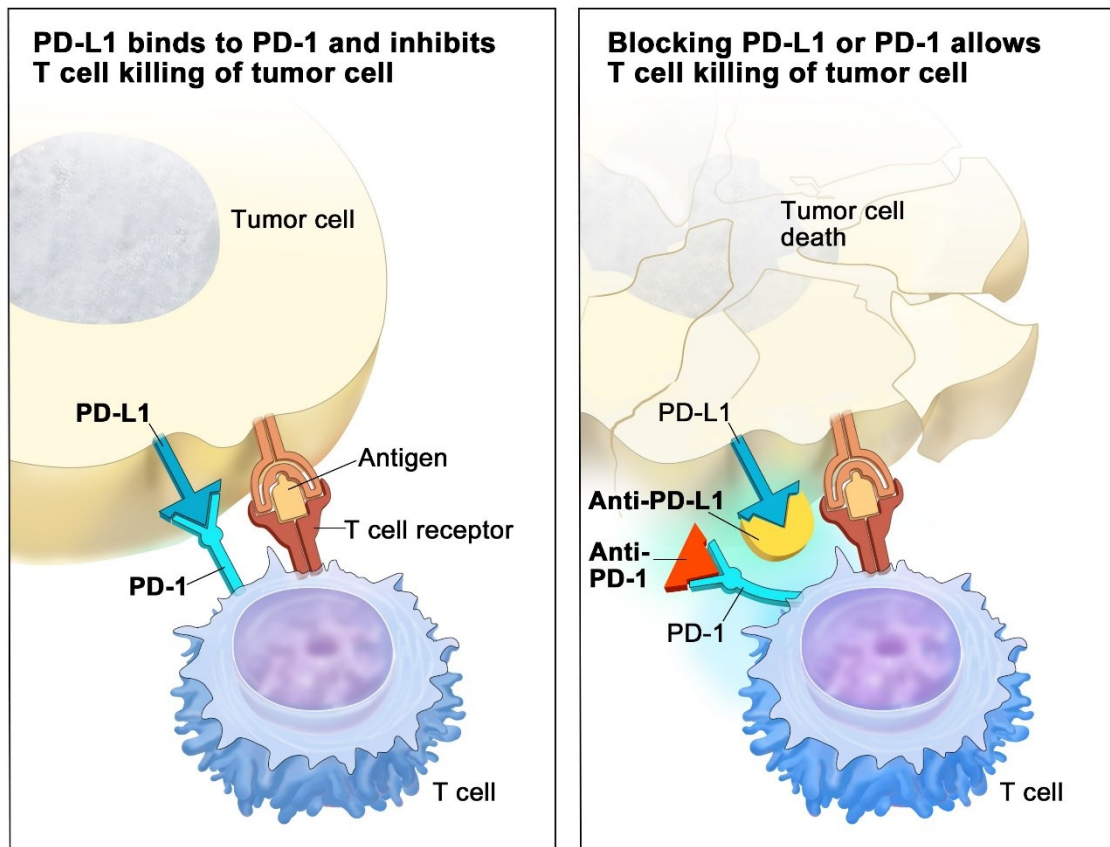


Abbildung 8: Wirkmechanismus von Anti-PD-1-Antikörpern (93)

1.3.5.5.3 Talimogen laherparepvec

Das zuletzt zugelassene Mittel zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im fortgeschrittenen Stadium ist Talimogen laherparepvec (T-VEC).(84) Dabei handelt es sich um ein künstlich entwickeltes onkolytisches Herpes-simplex-Virus vom Typ 1 (HSV-1).(77) T-VEC wird meist lokal in eine Metastase injiziert und entfaltet seine antitumoröse Wirkung auf zwei Arten. Einerseits wird ein direkter lokaler tumor-lytischer Effekt ausgelöst und andererseits kommt es zu einer Induktion einer systemischen Immunantwort gegen Melanomfermetastasen.(76)

Das HSV-1 wurde gentechnisch modifiziert, sodass der Neurovirulenzfaktor ICP34.5 inaktiviert wird, um eine neuronale Beteiligung zu verhindern. Anschließend wird dieser Neurovirulenzfaktor durch die Kodierungssequenz für den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) ersetzt, wodurch die lokale Produktion von GM-CSF gesteigert wird.(77)

Nach der lokalen Injektion von T-VEC kommt es zu einer selektiven Replikation der Viren in den Tumorzellen und zu einer gesteigerten Präsentation von Tumorantigenen. Bereits die Infektion mit dem Virus geht mit einer vermehrten Produktion von Zytokinen, die die

antivirale Abwehr stimulieren, einher. Ist die Lyse der Krebszellen erfolgt, werden Tumorantigene von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen (76) und das freigesetzte GM-CSF fördert die Migration von Immunzellen in die unmittelbare Tumorumgebung, verbessert die Funktion dendritischer Zellen und steigert die, gegen Tumorantigene gerichteten, zytotoxischen T-Zell-Reaktionen.(77, 84)

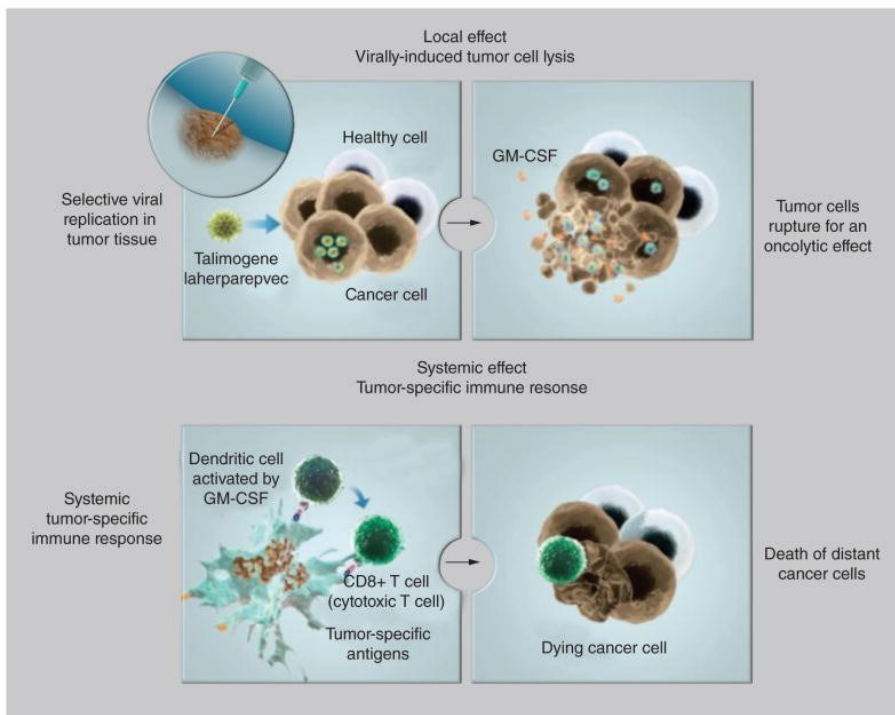


Abbildung 9: Wirkmechanismus von T-VEC (77)

Die Immuntherapie mittels onkolytischer Viren ist ein neuer Therapieansatz, der international als sehr vielversprechend gilt, wobei T-VEC eine Vorreiterrolle eingenommen hat. Ausschlaggebend für seine Zulassung war eine randomisierte, offene Phase-3-Studie, in die 436 Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom der Stadien III/IV und kutanen Hautmetastasen eingeschlossen wurden. Ein Teil der Patienten erhielt die T-VEC-Injektion in die Tumorerkrankungen, während der andere Teil mittels subkutaner GM-CSF-Injektion behandelt wurde.

Die größte Überlegenheit im Vergleich zu GM-CSF zeigte sich bei jenen Patienten, für die T-VEC nun zugelassen wurde (Stadium IIIB/C und IV mit kutanen Metastasen (M1a)). Die Rate des anhaltenden Ansprechens lag in dieser Subgruppe für T-VEC bei 25,2 %, während der Vergleichsarm einen Wert von 1,2 % aufweisen konnte. Das Gesamtansprechen für die GM-CSF-Injektion wurde mit 2,3% und für T-VEC mit 40,5 % angegeben, wobei 16,6 % im T-VEC-Arm eine Komplettremission (CR) vorweisen

konnten. Auch das mediane Gesamtüberleben konnte mit 41,1 vs. 21,5 Monaten eine deutliche Überlegenheit seitens T-VEC nachweisen.(76)

Tabelle 6: seit 2011 zugelassene systematische Behandlung des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium (83, 84)

Wirkstoff	Mechanismus	Indikation
<i>zielgerichtete Therapie</i>		
Vemurafenib	BRAF-Inhibitor	als Monotherapie und in Kombination mit Cobimetinib bei BRAF ^{V600E/K} -Mutation
Dabrafenib	BRAF-Inhibitor	als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib bei BRAF ^{V600E/K} -Mutation
Encorafenib	BRAF-Inhibitor	in Kombination mit Binimetinib bei BRAFV600E/K-Mutation
Trametinib	MEK-Inhibitor	als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib bei BRAF ^{V600E/K} -Mutation
Cobimetinib	MEK-Inhibitor	in Kombination mit Vemurafenib bei BRAF ^{V600E/K} -Mutation
Binimetinib	MEK-Inhibitor	in Kombination mit Encorafenib bei BRAFV600E/K-Mutation
<i>Immuncheckinhibitoren</i>		
Ipilimumab	Anti-CTLA-4-Antikörper	Als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab
Pembrolizumab	Anti-PD-1-Antikörper	Als Monotherapie
Nivolumab	Anti-PD-1-Antikörper	In Kombination mit Ipilimumab oder als Monotherapie
<i>Onkolytische Viren</i>		
T-VEC	Modifiziertes onkolytisches HSV	Lokale Behandlung von nicht resezierbaren kutanen, subkutanen und nodulären Läsionen

1.3.5.5.4 Chemotherapie

Die Chemotherapie mittels Dacarbazin stellte, neben der operativen Resektion und der Strahlentherapie, früher die einzige pharmakologische Behandlungsmöglichkeit für das fortgeschrittene Melanom dar. Sein Wirkmechanismus umfasst die Alkylierung von Basen in der DNA, was die Replikation von Zellen verhindert.(97, 98)

Anfang der 1970er konnten erste Studien zu Dacarbazin eine Ansprechrate von 19-28% zeigen, während großangelegte Studien von 2004 bis 2006 nur ein Ansprechen von 5-12% aufzeigen konnten. Weiters konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Ansprechrate niedrig ausfiel, sondern auch das Langzeitüberleben dementsprechend niedrig war. Bei lediglich 1% der Patienten konnte eine langfristige chemotherapeutische Antwort beobachtet

werden. Zudem haben große randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten unter Dacarbazin-Monotherapie kein verbessertes Gesamtüberleben gezeigt.(97) So waren nach 6 Jahren Behandlung lediglich 2% der Patienten am Leben.(98) Trotz seiner bescheidenen Wirksamkeit galt Dacarbazin lange Zeit als Therapiestandard, da andere Einzelwirkstoffe oder kombinierte Chemotherapien keine Verbesserungen des Gesamtüberlebens gebracht haben, was letztendlich in der Entwicklung neuer Therapien durch Signaltransduktionsinhibitoren und Immun-Checkpointinhibitoren resultierte.(67, 97)

1.3.5.5.5 Elektrochemotherapie

Die Elektrochemotherapie ermöglicht eine Kombination von Zytostatika, wie Bleomycin und Cisplatin, mit hochintensiven elektrischen Impulsen. Mit Hilfe dieser Technik soll die intrazelluläre Aufnahme von hydrophilen Chemotherapeutika, die normalerweise einen erschwerten Transport durch die Zellmembran haben, erleichtert werden. Durch Elektroporation kann die Arzneimittel-Wirksamkeit in dem Bereich, in dem das elektrische Feld angelegt wurde, dramatisch erhöht werden.(67, 99)

Eine Studie der European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy ergab ein Gesamtansprechen von 85%, wobei keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Ein weiterer wesentlicher Punkt der Elektrochemotherapie ist, dass die behandelten Satelliten,- und In-Transit-Metastasen im behandelten Bereich nicht wieder auftraten, da die Therapie den Lymphstrom beeinträchtigte.(67)

1.3.5.5.6 Interferon- α

Interferone (IFNs) sind Proteine, die von Leukozyten sekretiert werden und eine antitumorale Wirkung aufweisen. Diese beruht einerseits auf einer proliferativen Hemmung der Tumorzellen selbst, andererseits auf ihrer immunmodulatorischen Funktion. So aktivieren Interferone mehrere Zelltypen des Immunsystems, wie zum Beispiel natürliche Killerzellen, die sich gegen die Tumorzellen richten und diese abtöten können. Das komplexe Netzwerk verschiedener beteiligter Zellen und die biologische Variabilität jedes Patienten beeinflussen das Therapieansprechen.(67)

Interferon-Therapien können gemäß der verwendeten Dosierung in die Kategorien low-, intermediate- und high-dose unterteilt werden. Randomisierte klinische Studien in den letzten 30 Jahren haben high-dose (HD) INF- α zur Hauptstütze der adjuvanten Therapie des resezierten Melanoms im Stadium IIB/III gemacht. Denn ein dauerhafter Einfluss

sowohl auf das rezidivfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben wurde nur im HD-Regime als adjuvante Therapie beobachtet.(100)

Allerdings spricht nur ein Bruchteil der Patienten auf IFNs an und eine Ulzeration des Primärtumors stellt den wichtigsten prädiktiven Faktor für die IFN-Empfindlichkeit dar. Da in den letzten Jahren neuere und effizientere Immuntherapien entstanden sind, wurde die Therapie mit Interferon- α zu Gunsten der neueren Therapien verlassen.(67)

1.3.5.5.7 Interleukin-2

Die hochdosierte Interleukin-2 (HD IL-2) -Therapie diente seit Jahrzehnten als eine der Immuntherapien für die Behandlung maligner Melanome im fortgeschrittenen Stadium.(101) Es handelt sich dabei um ein Zytokin, das die Proliferation und Funktion von T-Zellen stimuliert.(98)

Studien konnten ein vollständiges Ansprechen durch eine hohe IL-2-Dosis bei 6% der Patienten nachweisen, während die partielle Ansprechrates 10% betrug. Bessere Ergebnisse konnten mit einer high-dose-Therapie und intravenöser Verabreichung erzielt werden, brachten jedoch auch eine erhöhte Toxizität mit sich. Niedrigere Dosen oder subkutane Verabreichung resultierten in schlechteren therapeutischen Ergebnissen.(97, 98)

2 Material und Methoden

Eingeschlossen in diese retrospektive Datenanalyse wurden all jene Patienten, die im Zeitraum von 2016 bis 2019 in einer interdisziplinären Tumorboard-Sitzung des Tumorboards Dermatoonkologie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz vorgestellt und diskutiert wurden. Ziel dieser Sitzungen ist die Erarbeitung eines individuellen Behandlungsplanes durch Ärzte mit hoher Expertise verschiedener Fachrichtungen.

Als Informationsquelle für die vorliegende Datenanalyse diente das krankenhausinterne medizinisch-pflegerische Dokumentationssystem MEDOCS, das mir den Zugang zu allen relevanten Befunden des Patientenkollektivs ermöglichte. Es wurde auf Tumorboard-Protokolle, Arztbriefe, Dekurse und Ambulanzkarten zurückgegriffen.

Die erhobenen personenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert. Sämtliche Patienten erhielten eine einmalige Identifikationsnummer, anhand derer sie identifiziert und voneinander unterschieden werden konnten.

Es wurden folgende Parameter eines jeden vorgestellten Patienten erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der Erstvorstellung in einer Tumorboard-Sitzung (2016-2019)
- Datum/Daten von weiteren Vorstellungen (2016-2019)
- Art des Tumors (Melanom oder sonstige)
- Anzahl der Melanome (oder etwaiger anderer Tumore, die zur Vorstellung in der Tumorboard-Sitzung geführt haben)
- Lokalisation/Lokalisationen und Seite/Seiten
- Datum der Diagnose
- Somatischer Mutationsstatus
- Klinisches Stadium bei Erstdiagnose (wenn dokumentiert)
- Klinisches Stadium bei Erstvorstellung im Tumorboard (2016-2019)
- Klinisches Stadium Ende 2019 bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts
- Grund/Gründe für die Vorstellung/Vorstellungen im Tumorboard
- abgegebene Empfehlung/Empfehlungen des Tumorboard-Teams
- Kenntnis, ob die Empfehlung/Empfehlungen befolgt wurde/wurden (ja/nein)
- Grund, falls Empfehlung/Empfehlungen nicht befolgt wurde/wurden
- Anzahl der Vorstellungen im Tumorboard insgesamt (2016-2019)
- Datum des letzten Kontaktes bzw. Todesdatum

Die Tumorart, Datum der Diagnose, Anzahl, Lokalisation, Seite und Stadium beziehen sich stets auf jene Tumorerkrankung, die zur Vorstellung im Tumorboard geführt hat. Wurde ein Patient aufgrund eines Melanoms vorstellig und hatte jedoch auch ein Basalzellkarzinom, dann beziehen sich sämtliche genannte Faktoren auf das vorliegende Melanom. Hatte der Patient 3 Melanome, dann wurde die Lokalisation und Seite für jedes einzelne erfasst. Ab dem 4. Tumor wurde nur mehr die absolute Tumoranzahl erfasst, jedoch keine individuelle Lokalisation und Seite. Das Diagnosedatum bezieht sich im Falle von multiplen Tumoren auf jenen, der als erstes diagnostiziert wurde. Als Stadium wurde dann das höchstmögliche dokumentiert.

Bei Melanomerkankungen wurden mögliche Mutationen im BRAF-, NRAS- und c-Kit-Gen dokumentiert. Anderweitige Mutationen wurden als „sonstige Mutationen“ zusammengefasst.

Es wurden für maximal 8 Tumorboard-Vorstellungen eines Patienten das jeweilige Datum sowie Gründe und Empfehlungen erfasst. Ab der 9ten Vorstellung wurde die Tatsache, dass es zu einer Vorstellung kam, vermerkt, jedoch wurden weder Datum noch Grund oder Empfehlung dokumentiert. Die absolute Anzahl aller Vorstellungen innerhalb der Jahre 2016 bis 2019 wurde immer erfasst.

Zudem wurde die Zeitspanne von Erstvorstellung bis zum Tod berechnet, anhand derer später die durchschnittliche Überlebenszeit analysiert werden konnte.

Sämtliche genannte Parameter wurden in einer Tabelle von Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA) gesammelt um anschließend in eine statistisch auswertbare Form gebracht und in das Programm IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY) zur computergestützten statistischen Analyse übertragen zu werden. Dazu mussten Textelemente, wie Angaben zur Lokalisation und Seite der Tumore sowie Gründe und Empfehlungen der Tumorboard-Sitzungen codiert werden. Auf die gleiche Weise wurden auch Gründe für das Nicht-Befolgen von Empfehlungen kategorisiert.

3 Ergebnisse

Grundsätzliche Ergebnisse & Variabilität des Tumorboard-Patientenkollektivs

Es wurden insgesamt 892 Patienten in 189 Tumorboard-Sitzungen des Tumorboards Dermatoonkologie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz in den Jahren 2016 bis 2019 vorgestellt und unter Experten verschiedener Fachrichtungen diskutiert. Eine Auflistung der individuellen Anzahl an Vorstellungen eines jeden dieser Patienten ist in Tabelle 7 ersichtlich. So wurden beispielsweise 471 Patienten einmalig vorgestellt, während ein Patient den Höchstwert von 22 Vorstellungen erreichte.

In Summe waren es somit 1965 Vorstellungen von insgesamt 892 Patienten innerhalb des Zeitraumes von 4 Jahren.

Von den 892 Patienten waren 381 (42,7%) weiblich, die restlichen 511 (57,3%) männlich.

Tabelle 7: Verteilung der Vorstellungen aller Patienten

Anzahl der Vorstellungen insgesamt	Häufigkeit	Prozent %
1	471	52,8
2	172	19,3
3	96	10,8
4	59	6,6
5	40	4,5
6	25	2,8
7	8	0,9
8	6	0,7
9	6	0,7
10	4	0,4
12	1	0,1
13	2	0,2
18	1	0,1
22	1	0,1
Gesamtsumme	892	100

Eine detaillierte Aufschlüsselung von Tumoren, die im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt wurden, wird in Tabelle 8 aufgezeigt. Diese veranschaulicht sämtliche Tumorentitäten, die ursächlich für die Vorstellung der 892 Patienten waren. So war bei 587 Patienten ein Melanom die Vorstellungsursache und bei 305 Patienten eine andere dermatoonkologische Tumor-Erkrankung.

Tabelle 8: Tumorentitäten im Tumorboard

Klassifikation		Häufigkeit	Prozent %	
Epitheliale Tumore	Plattenepithelkarzinom	136	15,2	
	Basalzellkarzinom	60	6,7	
	Bowen-Karzinom	2	0,2	
	Talgdrüsenkarzinom	2	0,2	
	Schweißdrüsenkarzinom	2	0,2	
	Adenokarzinom nicht genauer definiert	1	0,1	
	Basosquamöses Karzinom	1	0,1	
	atypische epitheloide Proliferation	1	0,1	
	entdifferenziertes Karzinom	1	0,1	
Neuroendokrine Tumore	Merkelzellkarzinom	28	3,1	
	Neuroendokrines Karzinom	1	0,1	
Neuroektodermale Tumore	Malignes Melanom	587	65,8	
Mesenchymale Tumore	Tumore des Bindegewebes	Spindelzellsarkom	4	0,4
		pleomorphes Sarkom	3	0,3
		atypisches Fibroxanthom	2	0,2
		Fibrosarkom	1	0,1
		Dermatofibrosarkoma protuberans	1	0,1
	Tumore des Fettgewebes	Lipom	1	0,1
	Tumore des Muskelgewebes	Leiomyosarkom	1	0,1
	Tumore der Gefäße	Angiosarkom	2	0,2
		Kaposi-Sarkom	1	0,1
	andere	Sarkom nicht genauer definiert	12	1,3

		Meningeales Hamartom	1	0,1
Tumore des lymphatischen Systems	Kutanes B-Zell-Lymphom	follikuläres Lymphom	14	1,6
		großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type	5	0,6
		großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS	1	0,1
	Kutanes T-Zell-Lymphom	Mykosis fungoides	12	1,3
		anaplastisches großzelliges CD30+ T-Zell-Lymphom	4	0,4
		Sézary-Syndrom	3	0,3
		Lymphomatoide Papulose	1	0,1
	andere	Composite-Lymphom	1	0,1
Gesamtsumme			892	100

Malignes Melanom

Anzahl an Vorstellungen

Die Melanompatienten stellten mit 65,8% (n=587) nicht nur den Großteil des Patientenkollektivs dar, sondern waren auch für die Mehrzahl der Vorstellungen im Tumorboard verantwortlich. Innerhalb der Zeitspanne von 4 Jahren kam es somit zu 1443 Vorstellungen der 587 Melanompatienten. Die restlichen 522 Vorstellungen entfielen auf die 305 Patienten mit anderweitigen Tumorerkrankungen.

Während die Mehrheit der Melanompatienten (46,5%, n=273) bloß eine Vorstellung hatte, gab es auch einen Patienten, der 22mal im Rahmen des Tumorboards behandelt wurde (detailliert in Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl der Vorstellungen der Melanompatienten

Anzahl der Vorstellungen insgesamt	Häufigkeit	Prozent %
1	273	46,5
2	116	19,8
3	70	11,9
4	48	8,2
5	35	6,0
6	20	3,4
7	6	1,0
8	6	1,0
9	5	0,9
10	4	0,7
13	2	0,3
18	1	0,2
22	1	0,2
Gesamtsumme	587	100

Geschlechterverteilung

Im Zuge dieser retrospektiven Datenanalyse wurde auch die Geschlechterverteilung der 587 Melanompatienten untersucht. Es zeigte sich, dass 338 (58%) Patienten männlichen und 249 (42%) weiblichen Geschlechtes waren.

Die Geschlechterverteilung der Melanompatienten deckt sich somit mit jener, der insgesamt 892 Patienten.

Geschlechterverteilung Melanompatienten

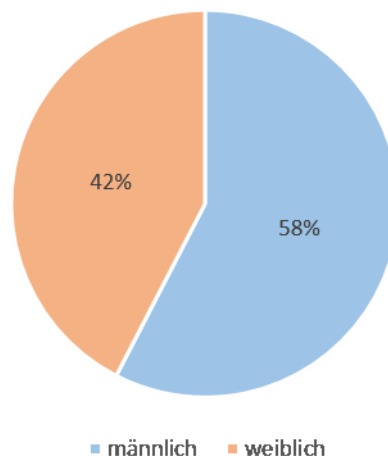


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Melanompatienten

Anzahl, Art und Lokalisation

An 519 der 587 vorgestellten Melanompatienten wurden in Summe 615 maligne Melanome diagnostiziert. Die restlichen 68 Patienten bekamen die Diagnose aufgrund einer nachgewiesenen Metastasierung gestellt bei unbekanntem Primärtumor.

Wie die Tabelle 10 aufzeigen kann, hatten beispielsweise 468 jener Patienten, die anhand eines Primärtumors diagnostiziert wurden, 1 Melanom, während 2 Patienten auf eine Anzahl von 11 Melanomen kamen.

Tabelle 10: Anzahl der diagnostizierten Melanome

Anzahl an diagnostizierten Melanomen	Häufigkeit	Prozent %
1	468	90,1
2	33	6,4
3	11	2,1
4	1	0,2

5	2	0,4
6	2	0,4
11	2	0,4
Gesamtsumme	519	100

Die absolute Mehrheit der 615 diagnostizierten Melanome stellten die kutanen Melanome dar. In Summe wurden 560 (91,1%) kutane Melanome, 31 (5,0%) Aderhautmelanome, 8 (1,3%) Schleimhautmelanome, 8 (1,3%) sinunasale Melanome, 6 (1,0%) Bindehautmelanome und 2 (0,3%) Ziliarkörpermelanome dokumentiert.

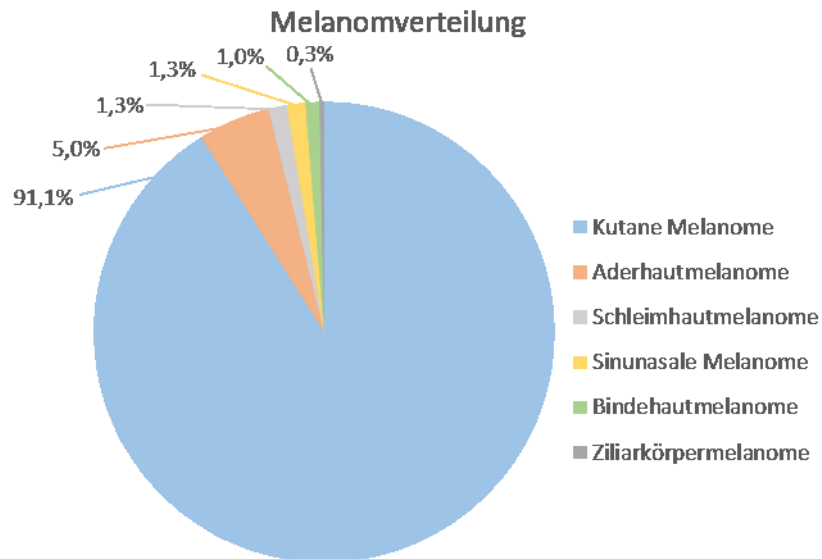


Abbildung 11: diagnostizierte Arten an Melanomen

Zugehörig zu den kutanen Melanomen wurde auch deren Lokalisation erfasst, die in folgenden Abbildungen veranschaulicht werden (siehe Tabelle 11 und Abbildung 12). Es konnte gezeigt werden, dass in diesem Kollektiv Melanome verstärkt im Bereich der Oberarme, Schultern und des Rückens auftraten. Auch die Unterschenkel, Knieregion und das Gesicht zeigten vermehrt Melanome auf. Hingegen konnte im Bereich des Halses, des Gesäßes und der Hüfte sowie im Genitoanalbereich eine deutlich geringere Melanom-Inzidenz nachgewiesen werden.

An diesem Punkt soll erneut angemerkt werden, dass nur jeweils für die ersten 3 Melanome eines Patienten die exakte Lokalisation dokumentiert wurde. Aus diesem Grund

sind in Summe nicht für 560, sondern lediglich für 533 kutane Melanome Angaben zur Lokalisation erfasst worden. Bei einem Melanom konnte keine exakte Lokalisation ermittelt werden, sodass sich die Verteilung von 532 Melanomen wie folgt präsentiert:

Tabelle 11: Melanom-Lokalisationen (Areale mit höherer Melanom-Inzidenz sind in rot gefärbt, während Areale mit niedrigerer Inzidenz grünlich erscheinen)

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent %
Oberarm & Schulter	101	19,0
Rücken	81	15,2
Unterschenkel & Knie	62	11,7
Gesicht	58	10,9
Fuß	38	7,1
Kopf	36	6,8
Brust & Axilla	32	6,0
Oberschenkel & Leiste	32	6,0
Bauch & Flanke	26	4,9
Unterarm & Ellenbogen	19	3,6
Ohr	12	2,3
Hand	12	2,3
Hals + Nacken	8	1,5
Gesäß + Hüfte	8	1,5
Genitoanalbereich	7	1,3
Gesamtsumme	532	100

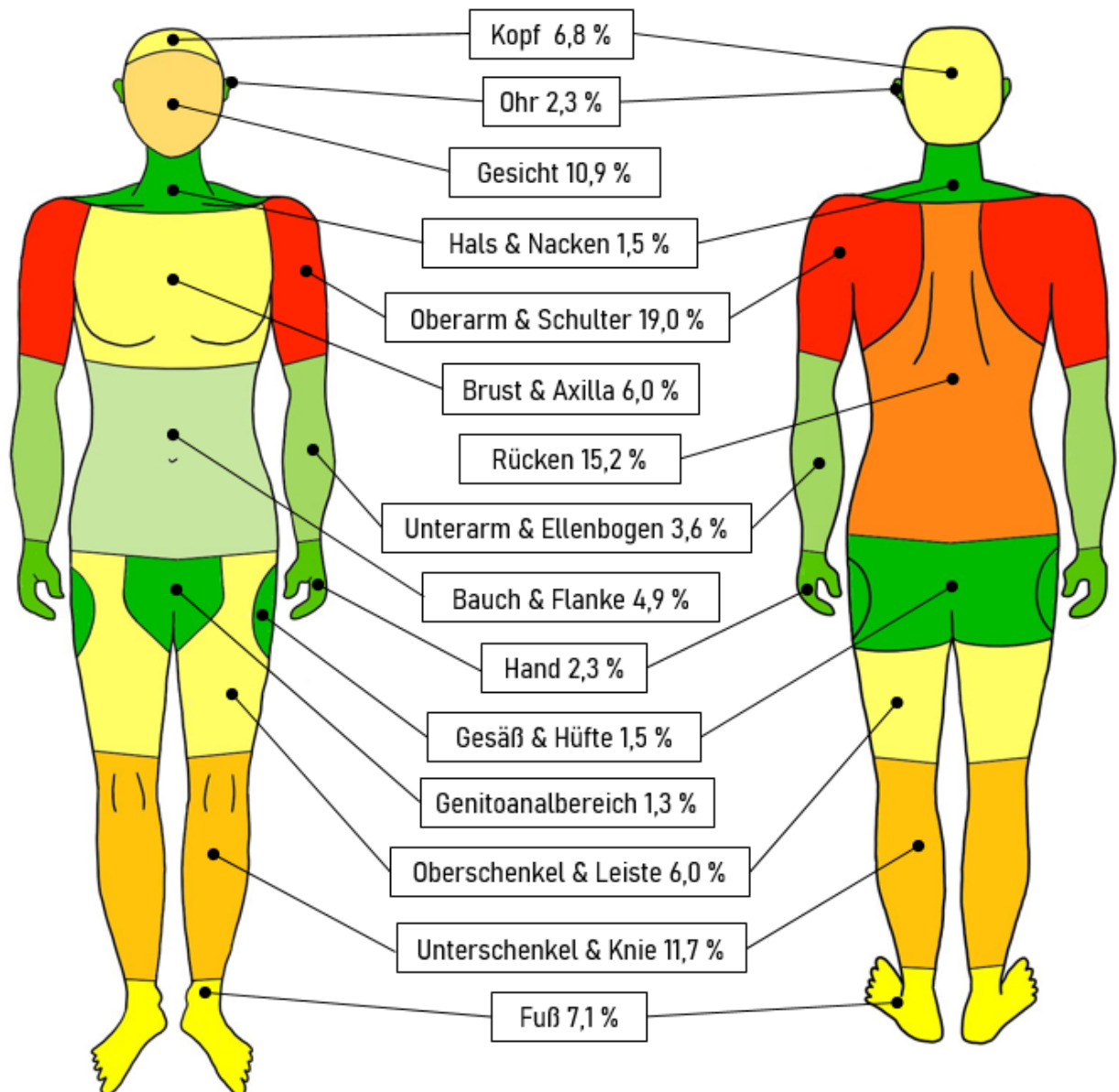


Abbildung 12: Veranschaulichung der Melanom-Lokalisationen

Zudem wurde die genaue Lokalisation der 8 Schleimhautmelanome erfasst. 3 davon waren vaginal und 2 anal lokalisiert. Jeweils ein Schleimhautmelanom fand sich am harten Gaumen, dem Epipharynx und der Mundschleimhaut.

Zusätzlich zur Lokalisation wurde für die diagnostizierten Melanome die betroffene Körperseite dokumentiert, wie Tabelle 12 aufzeigt. Auch hier gilt, dass lediglich für maximal 3 Melanome eine Angabe zur Körperseite erfasst wurde. Somit sind in Summe wiederum die Ergebnisse von 533 der 560 kutanen Melanome inklusive sämtlicher Aderhaut-, Schleimhaut-, sinusaler-, Bindehaut- und Ziliarkörpermelanome veranschaulicht.

Tabelle 12: Seitenangabe der Melanome

Art des Melanoms	Seitenangabe			
	rechts	links	Mitte	fehlend
Kutane Melanome	216	262	18	37
Aderhautmelanome	16	15	-	-
Schleimhautmelanome	2	-	-	6
Sinunasale Melanome	4	3	-	1
Bindehautmelanome	2	4	-	-
Ziliarkörpermelanome	1	1	-	-

Mutationsstatus

Dokumentiert wurden Mutationen im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gen.

Bei 323 Melanompatienten konnte mindestens eine Mutation nachgewiesen werden, während dies bei 76 nicht der Fall war. Bei den restlichen 188 Patienten war bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Bestimmung des Mutationsstatus durchgeführt worden.

Dokumentiert wurden Mutationen in BRAF, NRAS und c-KIT.

Es konnten 195 Mutationen im BRAF-Gen bei 192 Patienten nachgewiesen werden. Die Häufigkeit der einzelnen Mutationen ergab sich wie folgt:

Tabelle 13: BRAF-Mutationen

BRAF-Mutation	Häufigkeit	Prozent %
V600E	140	71,8
V600K	28	14,4
V600R	5	2,6
K601E	3	1,5
V600G	2	1,0
D594N	2	1,0
K6001N	2	1,0
V600Q	1	0,5

D594G	1	0,5
G466E	1	0,5
G469K	1	0,5
G469R	1	0,5
G469V	1	0,5
K601T	1	0,5
L584F	1	0,5
L597Q	1	0,5
L597R	1	0,5
S467L	1	0,5
S465F	1	0,5
S602P	1	0,5
Gesamtsumme	195	100

Weiters wurden insgesamt 101 Mutationen im NRAS-Gen bei 99 Melanom-Patienten nachgewiesen.

Tabelle 14: NRAS-Mutationen

NRAS-Mutation	Häufigkeit	Prozent %
Q61K	46	45,5
Q61R	29	28,7
Q61L	12	11,9
G13R	5	5,0
Q61H	4	4,0
Q61X	1	1,0
G13V	1	1,0
G77D	1	1,0
P34L	1	1,0
V103L	1	1,0
Gesamtsumme	101	100

In acht Melanompatienten wurde jeweils eine Mutation im c-KIT-Gen nachgewiesen.

Tabelle 15: c-KIT-Mutationen

c-KIT-Mutation	Häufigkeit	Prozent %
L576P	3	37,5
D816H	1	12,5
G498S	1	12,5
K642E	1	12,5
N655T	1	12,5
V560D	1	12,5
Gesamtsumme	8	100

Bei 51 Patienten konnten Mutationen in anderen Genabschnitten, als den bereits genannten, detektiert werden.

33 Personen wiesen 2 verschiedene Mutationen auf.

Bei 3 Patienten davon konnten 2 verschiedene Mutationen in BRAF nachgewiesen werden, in denen jeweils eine BRAF^{V600E}-Mutation beteiligt war. Die Kombinationen lauten:

- BRAF^{V600E} + BRAF^{K601N}
- BRAF^{V600E} + BRAF^{S465F}
- BRAF^{V600E} + BRAF^{S602P}

Weiters wurden bei 2 Personen 2 Mutationen im NRAS-Gen detektiert:

- NRAS^{Q61K} + NRAS^{P34L}
- NRAS^{Q61K} + NRAS^{V103L}

Zusätzlich wurden bei 4 Patienten, jeweils eine Mutation im BRAF- und NRAS-Gen dokumentiert.

- BRAF^{G466E} + NRAS^{G13R}
- BRAF^{D594N} + NRAS^{Q61H}
- BRAF^{V600E} + NRAS^{G77D}
- BRAF^{S467L} + NRAS^{Q61R}

Bei 18 Patienten fanden sich Mutationen im BRAF-Gen und bei 6 Patienten im NRAS-Gen jeweils kombiniert mit anderen Mutationen.

Gründe für Tumorboard-Vorstellungen

Erfasst wurden auch Gründe, die zu einer Tumorboard-Vorstellung führten. Auch hier soll erwähnt werden, dass nur für maximal 8 Vorstellungen eines Patienten die ursächlichen Gründe, wie auch die darauffolgenden Empfehlungen des Tumorboard-Teams, dokumentiert wurden.

Es soll auch darauf hingewiesen werden, dass pro Vorstellung mehrere Gründe und Empfehlungen angegeben werden können.

Tabelle 16: Gründe für die Tumorboard-Vorstellungen

Grund für Vorstellung		Häufigkeit	Prozent %
Allgemeine Therapiefindung		496	33,1
Systemtherapie		461	30,7
OP	therapeutisch/kurativ	202	13,5
	diagnostisch	73	4,9
Radiotherapie		210	14,0
„best supportive care“		20	1,3
Sonstiges		38	2,5
Gesamtsumme		1500	100

Es zeigt sich, dass die allgemeine Therapiefindung, ohne spezifischerer Fragestellung, am häufigsten als Vorstellungsgrund genannt wurde. Beinahe ebenso häufig wurden Patienten aufgrund von Fragen bezüglich einer Systemtherapie vorgestellt.

Auch die Planung operativer Eingriffe therapeutischer/kurativer oder diagnostischer Indikation sowie einer Strahlentherapie wurden vermehrt als Vorstellungsgrund angegeben.

Wesentlich seltener wurden Patienten bezüglich „best supportive care“ vorstellig. Anderweitige Gründe zur Tumorboard-Vorstellung wurden als „Sonstiges“ zusammengefasst.

Empfehlungen des Tumorboards + Durchführung

Zugehörig zu den Vorstellungsgründen wurden auch die Empfehlungen seitens des Tumorboard-Teams dokumentiert. Wiederum wurden die abgegebenen Empfehlungen für maximal 8 Vorstellungen jedes Patienten dokumentiert.

Tabelle 17: Empfehlungen des Tumorboard-Teams

Abgegebene Empfehlung		Häufigkeit	Prozent %
Systemtherapie		625	40,1
OP	therapeutisch/kurativ	230	14,8
	diagnostisch	84	5,4
Radiotherapie		224	14,4
Staging		184	11,8
„watch and wait“		81	5,2
„best supportive care“		36	2,3
keine Empfehlung abgegeben		29	1,9
Sonstiges		64	4,1
Gesamtsumme		1557	100

Am weitaus häufigsten (625-mal) wurden Empfehlungen bezüglich einer Systemtherapie ausgesprochen. Oft wurde auch die Durchführung eines operativen Eingriffs, einer Radiotherapie oder von Staginguntersuchungen nahegelegt.

Es wurde 81-mal abwartendes und beobachtendes Verhalten („watch and wait“) und 36-mal „best supportive care“ empfohlen.

In 29 Fällen konnte keine Empfehlung abgegeben werden, weil beispielsweise kein Casemanager anwesend war, oder Informationen zur Diskussion des Patienten fehlten. In diesem Fall wurde eine erneute Vorstellung veranlasst.

Die Kernfrage dieser Arbeit ist, ob die Therapieempfehlungen des dermatoonkologischen Tumorboards einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Overall Survival) bei Melanompatienten haben.

Deshalb wurde zu den abgegebenen Empfehlungen auch erfasst, ob diese befolgt wurden und wenn dem nicht so war, was der Grund dafür war.

Insgesamt kam es 69-mal von 67 Melanompatienten zur Ablehnung bzw. Nicht-Durchführung der Empfehlungen. Zwei Patienten lehnten die Empfehlungen jeweils zweimal ab.

Bei 14 Vorstellungen konnte nicht ermittelt werden, ob die Empfehlung durchgeführt wurde. Bei 10 Patienten konnte jeweils einmal nicht ermittelt werden, ob sie den Empfehlungen folgten, bei zwei Patienten jeweils zweimal. Zwei Patienten davon lehnten jeweils einmal die Empfehlung ab und ein weiteres Mal war nicht herauszufinden, ob sie den Empfehlungen folgten. Diese beiden Patienten wurden der Gruppe zugeordnet, die den Empfehlungen mindestens einmal nicht Folge leisteten.

Bei den restlichen dokumentierten 1138 Vorstellungen wurden die Empfehlungen des Tumorboards befolgt. Insgesamt wurden von 510 der 587 Melanom-Patienten die Empfehlungen des Tumorboards stets ausgeführt.

In Summe wurden schließlich 510 Patienten jener Gruppe zugeordnet, die stets die Empfehlungen des Tumorboard-Teams befolgte (Gruppe 1). 67 Patienten sind jener Gruppe zugehörig, welche die Empfehlungen mindestens einmal nicht durchführte (Gruppe 2).

Die 10 Patienten, bei denen mindestens einmal nicht klar war, ob die Empfehlung durchgeführt wurde, wurden von den folgenden Vergleichen ausgeschlossen.

Die Gründe für das Nicht-Befolgen von Empfehlungen wurden dokumentiert, codiert und sind in der folgenden Tabelle veranschaulicht (Tabelle 18):

Tabelle 18: Gründe warum Empfehlungen nicht befolgt wurden

Grund	Häufigkeit	Prozent %
Empfehlung vom Patienten abgelehnt	32	46,4
Patient kurzfristig verstorben	11	15,9
Verschlechterung des Allgemeinzustandes bzw. Progredienz	10	14,5
Patient wurde nicht mehr vorstellig	6	8,7

Änderung des Therapieplans	5	7,2
mangelnde Compliance	2	2,9
Komorbiditäten	1	1,4
Empfehlung vom Sachwalter abgelehnt	1	1,4
Empfehlung von der ärztlichen Direktion abgelehnt	1	1,4
Gesamtsumme	69	100

Es konnte gezeigt werden, dass in 32 der 69 Fälle, in denen den Empfehlungen des Tumorboards nicht Folge geleistet wurde, eine Ablehnung seitens des Patienten die Ursache war. Häufig waren auch ein kurzfristiges Ableben des Patienten (11-mal) oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes bzw. Progredienz der Tumorerkrankung (10-mal), weshalb eine therapeutische Intervention nicht sinnvoll oder möglich war, ursächlich. In 6 Fällen wurden die besprochenen Patienten nicht mehr vorstellig, in 5 Fällen kam es zu einer spontanen Änderung des Therapieplans und zweimal konnte die ausgesprochene Empfehlung aufgrund von mangelnder Compliance der Patienten nicht durchgeführt werden. Jeweils einmal waren anderweitige Komorbiditäten oder eine Ablehnung durch den Sachwalter oder der ärztlichen Direktion die Ursache für das Nicht-Befolgen.

Stadien

Es wurden die Tumorstadien der Melanompatienten zum Zeitpunkt der ersten Tumorboard-Vorstellung innerhalb der Jahre 2016 bis 2019, sowie am Ende 2019 dokumentiert. Bei jenen Patienten, die vor Ende 2019 verstorben sind, wurde das jeweilige Stadium zum Zeitpunkt des letzten Kontakts dokumentiert. Ziel war es, mögliche Unterschiede in den Stadienshifts innerhalb der beiden Gruppen herauszufinden. Für die Gruppe 1, die die Empfehlungen stets befolgte, ließen sich folgende Stadien dokumentieren:

Tabelle 19: Gruppe 1 – Stadien bei Erstvorstellung im Tumorboard

Stadium bei Erstvorstellung	Häufigkeit	Prozent %
0	8	1,6
IA	21	4,1
IB	18	3,5
IIA	13	2,5
IIB	23	4,5
IIC	36	7,1
IIIA	14	2,7
IIIB	71	13,9
IIIC	74	14,5
IIID	5	1,0
IV	219	42,9
fehlende Dokumentation	8	1,6
Gesamtsumme	510	100

Tabelle 20: Gruppe 1 – Stadien Ende 2019 bzw. beim Zeitpunkt des letzten Kontakts

Stadium Ende 2019 bzw. beim letzten Kontakt	Häufigkeit	Prozent %
0	8	1,6
IA	18	3,5
IB	8	1,6
IIA	7	1,4
IIB	16	3,1
IIC	18	3,5
IIIA	11	2,2
IIIB	42	8,2
IIIC	64	12,5
IIID	8	1,6
IV	294	57,6
fehlende Dokumentation	16	3,1
Gesamtsumme	510	100

Die Gruppe 2, die aus jenen Patienten besteht, die die Empfehlungen mindestens einmal nicht befolgt haben, konnte die folgenden Stadien vorweisen:

Tabelle 21: Gruppe 2 – Stadien bei Erstvorstellung im Tumorboard

Stadium bei Erstvorstellung	Häufigkeit	Prozent %
0	-	-
IA	2	3,0
IB	2	3,0
IIA	2	3,0
IIB	4	6,0
IIC	6	9,0
IIIA	1	1,5
IIIB	5	7,5
IIIC	11	16,4
IIID	-	-
IV	30	44,8
fehlende Dokumentation	4	6,0
Gesamtsumme	67	100

Tabelle 22: Gruppe 2 – Stadien Ende 2019 bzw. beim Zeitpunkt des letzten Kontakts

Stadium Ende 2019 bzw. beim letzten Kontakt	Häufigkeit	Prozent %
0	-	-
IA	2	3,0
IB	-	-
IIA	1	1,5
IIB	2	3,0
IIC	5	7,5
IIIA	-	-
IIIB	2	3,0
IIIC	7	10,4
IIID	-	-
IV	42	62,7
fehlende Dokumentation	6	9,0
Gesamtsumme	67	100

Anhand der dokumentierten Stadien bei Erstvorstellung und am Ende 2019 bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts konnten schließlich mögliche Stadienshifts analysiert werden. Es wurde erfasst, ob es zu einem Upstaging gekommen ist oder das Tumorstadium stabil geblieben ist und ob Unterschiede in den beiden Gruppen ersichtlich sind.

Tabelle 23: Stadienshift bei Gruppe 1

Stadienshift	Häufigkeit	Prozent %
Upstaging	113	22,2
Stadium gleichbleibend	381	74,7
fehlende Dokumentation	16	3,1
Gesamtsumme	510	100

Tabelle 24: Stadienshift bei Gruppe 2

Stadienshift	Häufigkeit	Prozent %
Upstaging	17	25,4
Stadium gleichbleibend	44	65,7
fehlende Dokumentation	6	9,0
Gesamtsumme	67	100

Bezüglich der Stadienshifts lässt sich innerhalb der beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied erkennen. Der prozentuelle Anteil jener Patienten, bei denen es zu einem Upstaging gekommen ist, ist in den Gruppen sehr ähnlich. Auch deckt sich der Anteil derjenigen, bei denen es zu keinem Stadienshift kam.

Sterberate

Insgesamt sind 231 (39,4%) der 587 Melanompatienten, die innerhalb der Jahre 2016 bis 2019 in Tumorboard-Sitzungen vorstellig wurden, verstorben. Miteinbezogen wurden all jene Patienten, die von Beginn 2016 bis zum Ende der Datenerhebung, dem 30.12.2020, als verstorben gemeldet und elektronisch erfasst wurden.

Die Verteilung innerhalb der Gruppen präsentiert sich folgendermaßen:

Tabelle 25: Sterberate der Gruppe 1

Status	Häufigkeit	Prozent %
verstorben	185	36,3
nicht verstorben	325	63,7
Gesamtsumme	510	100

Tabelle 26: Sterberate der Gruppe 2

Status	Häufigkeit	Prozent %
verstorben	46	68,7
nicht verstorben	21	31,3
Gesamtsumme	67	100

Während in Gruppe 1, die Patienten beinhaltet, die die Empfehlungen stets befolgt haben, die Sterberate 36,3% beträgt, ist sie in Gruppe 2 beinahe doppelt so hoch. Die Sterberate in der besagten Gruppe, die die Empfehlungen des Tumorboard-Teams mindestens einmal nicht befolgt hat, beläuft sich auf 68,7%.

Überlebenszeitanalyse

Die statistische Analyse des Gesamtüberlebens (overall survival; OS) der beiden Gruppen wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Diese ermöglicht es, die Überlebenswahrscheinlichkeiten über die Zeit darzustellen.

Die erste Spalte der Tabelle 27 und der Überlebenstabelle (siehe Anhang) gibt an, ob die Tumorboard-Empfehlungen durchgeführt wurden und um welche Gruppe es sich folglich handelt (ja = Gruppe 1, nein = Gruppe 2). Die Parameter „Gesamtzahl“ bzw. „Anzahl der Ereignisse“ der Tabelle 27 zeigen, wie viele Personen in den jeweiligen Gruppen verstorben sind.

Anhand der Überlebenstabelle kann abgelesen werden, wie hoch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten beider Gruppen zu einem gewissen Zeitpunkt ist. So beträgt beispielsweise das Schätzen des Überlebens für Gruppe 1 zum Zeitpunkt des 20. Tages nach Erstvorstellung 95,7%. Am 200. Tag ist der Wert bereits auf 53,5% gesunken, was bedeutet, dass beinahe die Hälfte der Patienten der Gruppe 1 zu diesem Zeitpunkt gestorben ist. Es wird geschätzt, dass nach 993 Tagen niemand dieser Gruppe mehr am Leben ist. Auf dieselbe Weise kann auch das Schätzen des Überlebens für die Gruppe 2 aus der Überlebenstabelle abgelesen werden.

Tabelle 27: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Empfehlungen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			H	Prozent
ja	185	185	0	0,0%
nein	46	46	0	0,0%
Insgesamt	231	231	0	0,0%

Tabelle 28: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Empfehlungen	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
ja	297,081	18,180	261,449	332,713	211,000	18,254	175,221	246,779
nein	339,957	51,203	239,598	440,315	209,000	74,040	63,881	354,119
Insgesamt	305,619	17,753	270,823	340,415	211,000	19,150	173,466	248,534

Tabelle 29: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,597	1	0,107

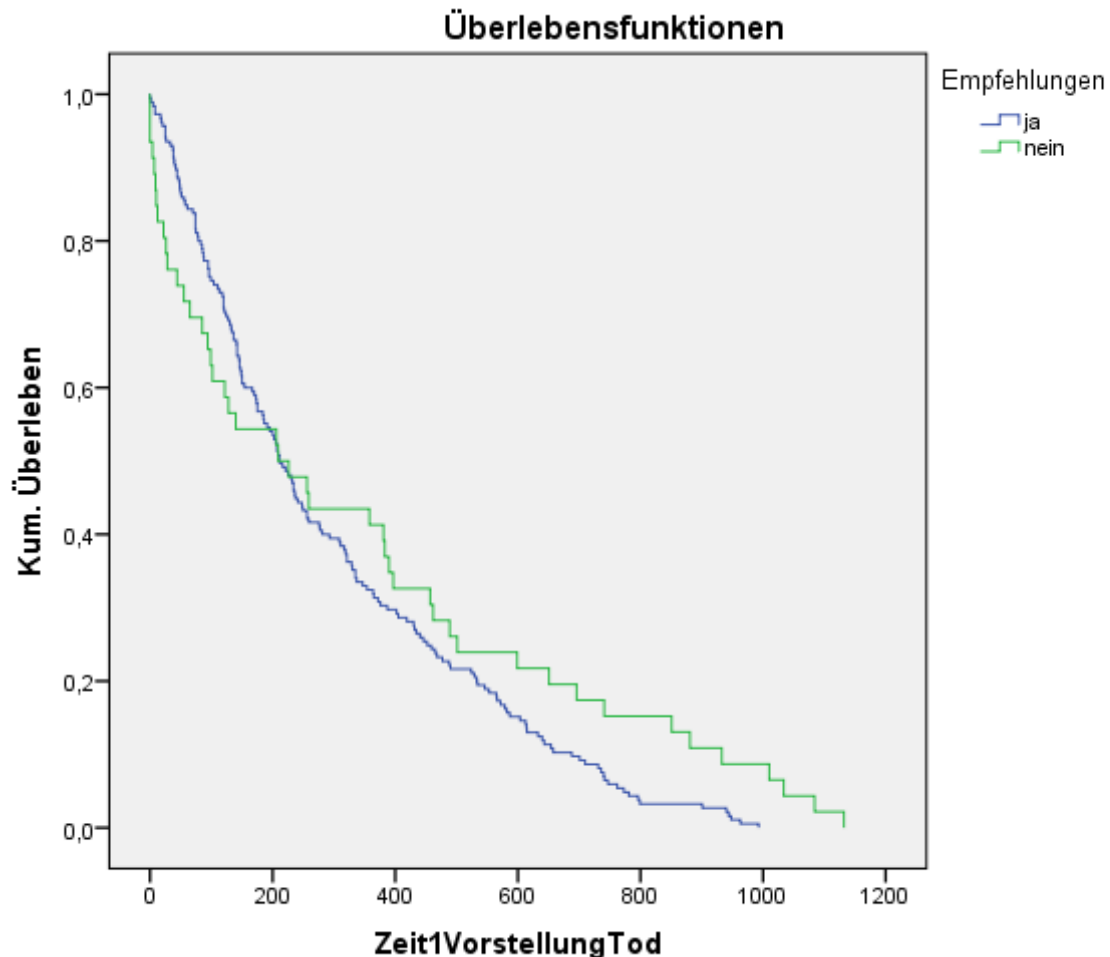


Abbildung 13: Überlebenszeitkurven (Gruppe 1 in blau, Gruppe 2 in grün)

Die mediane Überlebenszeit für Gruppe 1 wurde mit 211 Tagen angegeben, für die Gruppe 2 beträgt dieser Wert 209 Tage.

Um herauszufinden, ob ein tatsächlich signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Gruppen vorliegt, wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Der ausgegebene p-Wert (Signifikanzniveau) von 0,107 besagt, dass kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden kann.

Das Gesamtüberleben von Patienten, die den abgegebenen Empfehlungen stets gefolgt sind, ist somit nicht höher als von jenen Patienten, die den Empfehlungen mindestens einmal nicht Folge geleistet haben.

4 Diskussion

Das dermatoonkologische Tumorboard wird an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz wöchentlich abgehalten. In Summe wurden in den Jahren 2016 bis 2019 189 Tumorboard-Sitzungen verzeichnet. Im Rahmen derer wurden insgesamt 892 unterschiedliche Patienten 1965-mal vorgestellt.

In den Sitzungen wurden unterschiedlichste Tumorentitäten präsentiert, wobei jedoch das maligne Melanom für den Großteil der Vorstellungen verantwortlich war. In der besagten Zeitspanne von 4 Jahren wurden 587 Melanopatients vorgestellt und stellten mit 65,8% den Großteil des Patientenkollektivs des dermatoonkologischen Tumorboards dar. Auf sie sind 1443 der 1965 Tumorboard-Vorstellungen zurückzuführen. An 519 der 587 Melanopatients konnten insgesamt 615 maligne Melanome diagnostiziert werden. Bei den restlichen 68 Patienten konnte eine Metastasierung eines malignen Melanoms nachgewiesen werden, wobei die Lokalisation des Primärtumors unbekannt blieb.

Die Kernfrage der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse lautete, ob Unterschiede im Gesamtüberleben (Overall Survival) zwischen Patienten, die die Empfehlungen des Tumorboard-Teams immer befolgt haben (Gruppe 1) und jenen Patienten, die die Empfehlungen mindestens einmal nicht durchgeführt haben (Gruppe 2), nachgewiesen werden können.

Deswegen wurde dokumentiert, ob Patienten die Empfehlungen befolgten und wenn dem nicht so war, der Grund dafür. Insgesamt lehnten 67 Patienten die Empfehlungen 69-mal ab. 10 Patienten wurden von der Analyse gänzlich ausgeschlossen, da nirgends ersichtlich war, ob die ausgesprochenen Empfehlungen befolgt wurden oder nicht. 510 Patienten haben diese immer befolgt.

Die Analyse der 1221 dokumentierten Vorstellungen der Melanopatients zeigte, dass den abgegebenen Empfehlungen zu 93,2% (1138-mal) Folge geleistet wurde, während dies in 5,7% (69-mal) nicht der Fall war. Bei 1,1% (14-mal) war nicht ersichtlich, ob die Empfehlungen durchgeführt wurden. Vergleicht man diese Ergebnisse nun mit bereits vorhandener Literatur so zeigt sich ein ähnliches Bild. Studiendaten, die einen Überblick über acht Tumorboards ermöglichen, konnten zeigen, dass in 84% der Vorstellungen die Empfehlungen befolgt wurden.(102)

Eine weitere Studie nahm zur Bemessung der Adhärenz nicht die absolute Vorstellungsanzahl, der ein Durchführen oder Nicht-Durchführen der Empfehlungen

folgte, sondern die Anzahl an Patienten zur Hand. Während in unserem Fall 86,9% (510) der Patienten, den Empfehlungen stets Folge leisteten, konnte die besagte Studie wiederum einen ähnlichen Wert von 78% nachweisen.(103)

Wurden die Therapieempfehlungen des dermatoonkologischen Tumorboards nicht befolgt, dann war zu 46% (32-mal) eine Ablehnung des Patienten die Ursache dafür.

Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für die selbstbestimmte Ablehnung von Therapievorschlügen mit dem Alter, Fortschritt der Tumorerkrankung, schlechtem Gesundheitszustand und dem Vorhandensein von Komorbiditäten zunimmt. Diese Faktoren scheinen in einer Ahnung und auch Akzeptanz des bevorstehenden Todes zu resultieren. Die Patienten haben sich damit abgefunden am Ende Ihres Lebens angekommen zu sein.(104) Diese These wird auch durch Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gestützt. Das durchschnittliche Alter der Gruppe 2 hat zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Tumorboard in den Jahren 2016 bis 2019 69 Jahre betragen. Zudem konnte jeder einzelne dieser Patienten ein bereits fortgeschrittenes oder sogar fernmetastasiertes Tumorstadium vorweisen und der Großteil hatte schon mehrere Vortherapien durchlaufen.

Die Diagnose Krebs geht oft mit einem hohen Maß an Verunsicherung, Überforderung, depressiver Verstimmung und Ängsten einher. Patienten werden mit unklaren Angaben bezüglich Heilungsrate und Mortalität konfrontiert und erfahren von möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen, die mit den entsprechenden Therapiemodalitäten vergesellschaftet sind. Nicht selten haben Patienten das Gefühl, die Kontrolle über den eigenen Körper – und womöglich auch die eigene Würde – zu verlieren und entscheiden sich infolgedessen bewusst gegen eine Behandlung.(104, 105) Die Kommunikation zwischen Arzt und Patient ist von höchster Priorität, um Vertrauen aufzubauen, bestmöglich zu informieren und den Patienten bei der Therapieentscheidung zu unterstützen. Es konnte gezeigt werden, dass die Qualität der Kommunikation in der Behandlung von onkologischen Erkrankungen die Erfahrung des Patienten in Bezug auf Zufriedenheit, Entscheidungsfindung und Compliance wesentlich beeinflusst.(105)

Die Therapieentscheidung ist ein komplexer Prozess, der die Krankheitsmerkmale wie Tumorart und -stadium, physisches und psychisches Wohlbefinden, Präferenzen des Patienten und Wissen und Verständnis über Behandlungsmöglichkeiten umfasst. Vor allem für Patienten im hohen Alter ist die Fähigkeit zur fundierten Entscheidungsfindung häufig beeinträchtigt. Es ist davon auszugehen, dass ältere Personen in einer Vielzahl der Fälle

eine geringere Gesundheitskompetenz aufweisen, als dies bei der jungen Bevölkerung der Fall ist. Zusätzlich können häufig auftretende altersbedingte Einschränkungen, wie Seh-, Hör- und kognitive Beeinträchtigungen den Prozess erschweren. Dazu beitragen könnte auch, dass vermehrt ältere Personen allein leben und somit nicht die Möglichkeit haben, die vielen erhalten Informationen bezüglich einer Therapie erneut zu besprechen und dadurch auch Unterstützung seitens Angehöriger zu bekommen.(106)

Ein weiterer essenzieller Faktor ist die individuelle Lebensqualität, von der man meinen könnte, sie würde mit einer medizinischen Behandlung zunehmen. Interessanterweise scheint dies nicht der Fall zu sein, wie eine Studie, in die 140 Krebspatienten eingeschlossen wurden, aufzeigen konnte. Die Lebensqualität von Patienten, welche eine Krebstherapie abgelehnt oder abgebrochen haben, unterschied sich nicht von jener der Patienten, welche die Therapie beendet haben. Häufig sind sich die Patienten der bereits angemerkten Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und Komplikationen bewusst und haben die Zwecklosigkeit von gewissen Behandlungen womöglich selbst erlebt. In der Folge treffen sie oft Entscheidungen, die ihre persönlichen Werte und Überzeugen widerspiegeln, anstatt sich einer Therapie zu unterziehen, die ihres Erachtens nach nicht zielführend ist und die körperlichen Strapazen, im Verhältnis zu den möglichen gewinnbringenden Aspekten, nicht rechtfertigen würde. Sie konzentrieren sich bewusst darauf in der Gegenwart zu leben, ihre üblichen Tagesabläufe und Routinen einzuhalten sowie Zeit mit Familie und Freunden zu verbringen. Andere wiederum möchten die begrenzte Zeit, die ihnen noch bleibt, nutzen, um etwas zu erleben oder auf Reisen zu gehen.(107) Dies ist auch der Grund, warum in neueren onkologischen Studien nicht nur das Overall Survival oder Progression Free Survival als Endpunkt angenommen werden, sondern zunehmend auch die Quality of Life.

Bezüglich der Stadienshifts hat sich innerhalb der beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied feststellen lassen.

Die Sterberate für die Gruppe 1 war am Ende der Datenerhebung 36,3%, während sie in Gruppe 2 fast doppelt so hoch ausgefallen ist. Für diese Gruppe, die die Empfehlungen des Tumorboard-Teams mindestens einmal nicht befolgt hat, beläuft sich die Sterberate auf 68,7%.

Obwohl sich die errechnete Sterberate zwischen den Gruppen unterschied, konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben innerhalb der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Das haben bereits die auffallend ähnlichen Ergebnisse der medianen Überlebenszeit

(Gruppe 1 = 211 Tage, Gruppe 2 = 209 Tage) vermuten lassen und wurde letztendlich durch den Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,107 bestätigt. Die durchgeführte retrospektive Datenanalyse konnte somit keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens in den beiden Gruppen aufzeigen. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Melanompatienten von der Vernetzung von Fachwissen in den dermatoonkologischen Tumorboard-Sitzungen bezüglich ihres Gesamtüberlebens profitierten.

Es ist jedoch interessanterweise ein gewisser Trend der Überlebenskurven (Abbildung 13) zu beobachten. Die beiden Überlebenskurven schneiden sich ungefähr am 200ten Tag nach der Erstvorstellung und es scheint als würden davor vermehrt Patienten der Gruppe 2 versterben, während sich danach der Trend umkehrt. Die Kurve für Gruppe 2 verläuft vor dem 200. Tag etwas steiler, um danach, verglichen mit der Kurve für Gruppe 1, flacher abzufallen. Die Überlebenskurve von Gruppe 1 verhält sich genau umgekehrt. Letztendlich wird geschätzt, dass der letzte Patient der Gruppe 1 nach 993 Tagen verstirbt, während dies in Gruppe 2 erst am 1132. Tag der Fall sein soll.

Man könnte nun spekulieren, dass sich die Erstlinientherapie, die befolgt wurde, bis zum Tag 200 in einem leicht verbesserten Gesamtüberleben zeigen könnte, das sich mit der Dauer der Erkrankung in der Zweit- oder Mehrlinientherapie nicht mehr zeigt, da die Erkrankung weiter fortschreitet bzw. nicht mehr so effizient therapierbar ist. Das leicht verbesserte Gesamtüberleben der Gruppe 2, die die empfohlene Therapie zumindest einmal abgelehnt hat, ab dem Tag 200 würde sich damit auch erklären lassen.

Weiters darf nicht außer Acht gelassen werden, dass doch einige Patienten in der Erstlinientherapie von Gruppe 1 oder Gruppe 2 eine komplette Remission erzielt haben, was die Beurteilung des Gesamtüberlebens in der jeweiligen Gruppe deutlich verbessert haben könnte, unter anderem auch die in Gruppe 2 ab dem Tag 200.

Um die gewonnenen Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit mit anderen Studienergebnissen zu vergleichen und das Overall Survival verschiedener Tumorentitäten, die im Rahmen interdisziplinärer Tumorboards behandelt wurden, in Relation zu setzen, soll an dieser Stelle ein Überblick erfolgen:

Die erste Studie von Specchia et al, auf die im Folgenden näher eingegangen wird, wurde im Umbrella-Review-Design durchgeführt, was bedeutet, dass die Ergebnisse mehrerer Reviews aggregiert wurden. Es wurden insgesamt fünf Reviews, die in den Jahren 2008 bis 2017 veröffentlicht wurden, in die Studie aufgenommen. Einer davon befasste sich mit

Krebserkrankungen des Gastrointestinaltraktes und umfasste 16 Studien, während sich ein zweiter Review auf Lungenkrebs fokussierte und in Summe wiederum 16 Studien thematisierte. Die restlichen drei Reviews betrachteten ein breites Spektrum an Tumorerkrankungen und umfassten jeweils 27, 31 und 51 Studien. In jene Übersichtsarbeit über 51 Studien wurde auch das maligne Melanom eingeschlossen.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigten sich inhomogen. Zwei Studien jenes Reviews, dessen Augenmerk auf Lungenkrebs lag, berichteten über eine statistisch signifikante Verbesserung, während drei weitere keine signifikanten Ergebnisse zutage brachten. Jener Review, der unter anderem das maligne Melanom behandelte, konnte bezüglich dessen Gesamtüberleben keine statistisch signifikanten Ergebnisse liefern. Es konnten jedoch insgesamt 10 Studien eine Verbesserung des OS bei Darm-, Kopf- und Hals-, Brust-, Speiseröhren- und Lungenkrebs aufzeigen. 2 Studien jenes Reviews, der 27 Studien analysierte, beschrieben eine signifikante Assoziation zwischen der Behandlung im Rahmen des Tumorboards und des Gesamtüberlebens, während vier Studien keinen Zusammenhang nachweisen konnten.

Unabhängig von den divergierenden Ergebnissen konnten multiple Studien des Umbrella-Reviews die grundlegende Rolle des Tumorboards bei der Verbesserung der Kommunikation, Koordination und Kontinuität der Versorgung zwischen Fachdisziplinen, die in der Therapieplanung beteiligt sind, verdeutlichen.(108)

Die Ergebnisse einer weiteren Studie von Kato et al ergaben, dass onkologische Patienten, die im Rahmen von Tumorboard-Einrichtungen diskutiert und behandelt werden, von einer Anpassung des Therapie-Regimes an deren genomische Alterationen und einem daraus resultierenden verlängerten OS eindeutig profitieren. Erhielten Patienten den gesamten Therapieplan, der vom Tumorboard-Team erarbeitet wurde, zeigten sie ein signifikant erhöhtes OS. Wurde der Therapieplan jedoch nur zum Teil oder gar nicht befolgt, so blieb dieser Effekt aus.

Darüber hinaus zeigten Patienten, die eine Behandlung erhielten, die mit einem größeren Anteil identifizierter molekularer Anomalien übereinstimmte, ein erhöhtes Gesamtüberleben. Das Ausmaß an Übereinstimmung zwischen genomischen Alterationen und gewählter Medikation war ein Faktor für die Verbesserung des OS. Es wurde jedoch deutlich betont, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um diese Ergebnisse zu validieren, da die besagte Studie mehreren Einschränkungen unterlag. So handelte es sich beispielsweise um keine randomisierte kontrollierte Studie und die Anzahl der einbezogenen Krebsarten wurde durch den behandelten Arzt, der eine Tumorboard-

Diskussion beantragte, bestimmt, was ein prädisponierender Faktor für Selektions-Bias ist.(109)

Limitationen:

Wie bereits erwähnt, wurden die Gründe, Empfehlungen und Kenntnis darüber, ob die Empfehlungen befolgt wurden, nur für maximal 8 Vorstellungen eines Patienten erfasst. Eventuell kam es in den seltenen Fällen, in denen ein Patient 9-mal oder öfter vorstellig wurde, zur Ablehnung bzw. zum Nicht-Befolgen der Empfehlung, was dann nicht dokumentiert wurde und zu einer leicht abweichenden Verteilung der Gruppen 1 und 2 geführt hätte.

Bezüglich der Stadienshifts innerhalb der Gruppen ist anzumerken, dass bei 9% (6 Patienten) der Gruppe 2 keine Dokumentation vorlag und somit ein möglicher Shift nicht erfasst werden konnte. In Gruppe 1 lag der Anteil der nicht dokumentierbaren Stadienshifts bei 3,1% (16 Patienten).

Die Aussagekraft dieser Studie könnte auch dadurch limitiert sein, dass sich manche Patienten regelmäßiger an der Klinik vorstellten als andere und deren derzeitiges Tumor-Stadium dadurch laufend dokumentiert und aktualisiert wurde, was bei anderen Patienten nicht der Fall war. Womöglich war das im Datensatz dokumentierte Stadium der Letztgenannten somit nicht immer aktuell.

Erwähnt werden sollte auch, dass unter Umständen das Ableben einiger Patienten (noch) nicht elektronisch erfasst wurde und das dokumentierte Ergebnis eventuell geringgradig von der tatsächlichen Sterberate abweichen könnte.

Zusammenfassung und Ausblick:

Lange Zeit wurde die vermeintliche Überlegenheit, die eine onkologische Behandlung im Rahmen von Tumorboards mit sich bringt, als selbstverständlich angesehen und nicht hinterfragt. In Summe sind internationale Studien zur Bewertung des Einflusses von Tumorboards auf das Gesamtüberleben jedoch begrenzt und brachten unterschiedliche Resultate zutage, weshalb das Thema nun sehr kontrovers betrachtet wird.(108, 109)

Man geht davon aus, dass positive Ergebnisse vom Vorhandensein einer guten Vorbereitung und Auswahl der Fälle, dem Format und der Struktur der Tumorboard-Sitzungen, dem Fachwissen, der effizienten Führung und den Interaktionen zwischen den anwesenden Ärzten und Experten abhängen.(110)

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie für den Entscheidungsfindungsprozess eines Patienten zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutige Antwort pro oder contra Tumorboard-Empfehlung ableiten. Es lässt sich jedoch sagen, dass der interdisziplinäre Therapieansatz vermutlich der beste Weg ist, um der Komplexität von onkologischen Erkrankungen gerecht zu werden. Die divergierenden Ergebnisse zahlreicher Studien, inklusive der Resultate dieser retrospektiven Datenanalyse, legen nahe, dass zusätzliche Untersuchungen erforderlich sind, um herauszufinden, wie Tumorboard-Sitzungen idealerweise strukturiert werden sollen, um die Effektivität der Krebsbehandlung zu optimieren und das damit einhergehende Gesamtüberleben bzw. die Lebensqualität in Zukunft tatsächlich zu verbessern.

5 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Krebserkrankungen: Haut 2021 [Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html].
2. Sterry W. Kurzlehrbuch Dermatologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2018.
3. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe HH. Pathologie. 5th ed. München: Urban & Fischer; 2012.
4. Goebeler M, Hamm H. Basiswissen Dermatologie. Berlin: Springer; 2017.
5. Hartmann M, Pabst AM, Dohr G. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. 5th ed. Wien: Facultas; 2011.
6. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92-8.
7. Moll I. Dermatologie. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2016.
8. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer: Anatomie des Menschen. 19th ed. Berlin: De Gruyter; 2012.
9. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2015.
10. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):283-9.
11. Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie. 3rd ed. Berlin: Springer; 2018.
12. Quevedo WC, Jr. Genetic control of melanin metabolism within the melanin unit of mammalian epidermis. *J Invest Dermatol*. 1973;60(6):407-17.
13. Choudhary R, Sharma A, Kumar S, Upadhyay RC, Singh SV, Mohanty A. Role of alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) in modulating the molecular mechanism adopted by melanocytes of *Bos indicus* under UVR stress. *Mol Cell Biochem*. 2020;465(1-2):141-53.
14. Tadokoro R, Shikaya Y, Takahashi Y. Wide coverage of the body surface by melanocyte-mediated skin pigmentation. *Dev Biol*. 2019;449(2):83-9.
15. Boissy RE. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol*. 2003;12 (2):5-12.
16. D'Alba L, Shawkey MD. Melanosomes: Biogenesis, Properties, and Evolution of an Ancient Organelle. *Physiol Rev*. 2019;99(1):1-19.
17. Pla P, Monsoro-Burq AH. The neural border: Induction, specification and maturation of the territory that generates neural crest cells. *Dev Biol*. 2018;444 (1):36-46.

18. Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(10):1919-34.
19. Wiesner T, Smolle J, Fried I, Sterry W, Kerl H. *Das Derma-Kurs-Buch.* München: De Gruyter; 2012.
20. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* 2011;5(2):124-36.
21. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Repetitorium Pathologie.* München: Urban & Fischer; 2004.
22. Lallas A. Superficial Spreading Melanoma o.J. [Available from: https://dermoscopia.org/Superficial_Spreading_Melanoma.
23. Paredes BE. [Regression in malignant melanoma. Definition, etiopathogenesis, morphology and differential diagnosis]. *Pathologie.* 2007;28(6):453-63.
24. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29(3):705-27.
25. Pan Y, Adler NR, Wolfe R, McLean CA, Kelly JW. Nodular melanoma is less likely than superficial spreading melanoma to be histologically associated with a naevus. *Med J Aust.* 2017;207(8):333-8.
26. Gong HZ, Zheng HY, Li J. Amelanotic melanoma. *Melanoma Res.* 2019;29(3):221-30.
27. Pizzichetta MA, Canzonieri V, Massarut S, Baresic T, Borsatti E, Menzies SW. Pitfalls in the dermoscopic diagnosis of amelanotic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(5):893-4.
28. Richtig G, Ramelyte E, Koch L, Greinix H, Ferrone S, Dummer R, et al. Unmasking of a primary desmoplastic melanoma tumour in the course of treatment of a metastatic disease with anti-PD-1 monoclonal antibody. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):e381-e3.
29. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):823-33.
30. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, et al. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):805-12.
31. Zhang W, Liu HT. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells 2002 [Available from: <https://www.nature.com/articles/7290105#citeas>.
32. Lake D, Correa SA, Muller J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4397-413.

33. McCain J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *P T*. 2013;38(2):96-108.
34. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1997-2007.
35. Liu F, Yang X, Geng M, Huang M. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(4):552-62.
36. Guerrero C, Pesce L, Lecuona E, Ridge KM, Sznajder JJ. Dopamine activates ERKs in alveolar epithelial cells via Ras-PKC-dependent and Grb2/Sos-independent mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282(5):L1099-107.
37. Fremin C, Meloche S. From basic research to clinical development of MEK1/2 inhibitors for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2010;3:8.
38. Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol*. 2019;247(5):539-51.
39. Arnemann J, Griesser H. Mutationsanalyse des malignen Melanoms – der Weg zur individuellen Therapie o.J. [Available from: https://www.wisplinghoff.de/fileadmin/user_upload/Redakteure/Drucksachen/Laborinformationen/LabInfo_Mutationsanalyse_des_malignen_Melanoms_web.pdf].
40. Glitza IC, Davies MA. Genotyping of cutaneous melanoma. *Chin Clin Oncol*. 2014;3(3):27.
41. Helwick C. Melanoma Mutations: What You Need to Know 2017 [Available from: <https://ascopost.com/issues/november-25-2017/melanoma-mutations-what-you-need-to-know/>].
42. Richtig G, Hoeller C, Kashofer K, Aigelsreiter A, Heinemann A, Kwong LN, et al. Beyond the BRAF(V)(600E) hotspot: biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):936-44.
43. Shaughnessy M, Klebanov N, Tsao H. Clinical and therapeutic implications of melanoma genomics 2018 [Available from: <https://jtggjournal.com/article/view/2813>].
44. Carlino MS, Haydu LE, Kakavand H, Menzies AM, Hamilton AL, Yu B, et al. Correlation of BRAF and NRAS mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):292-9.
45. Devitt B, Liu W, Salemi R, Wolfe R, Kelly J, Tzen CY, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(4):666-72.
46. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, McCubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071-80.

47. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res.* 2014;74(8):2340-50.
48. Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, Evans P, Pornputtapong N, Wu C, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet.* 2015;47(9):996-1002.
49. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest.* 2017;97(2):146-57.
50. Berger M, Richtig G, Kashofer K, Aigelsreiter A, Richtig E. The window of opportunities for targeted therapy in BRAFwt/NRASwt/KITwt melanoma: biology and clinical implications of fusion proteins and other mutations. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(3):349-60.
51. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma 2015 [Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(15\)00634-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092-867415006340%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(15)00634-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092-867415006340%3Fshowall%3Dtrue)].
52. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *J Am Osteopath Assoc.* 2019;119(6):380-90.
53. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms 2020 [Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf].
54. Pineros M, Parkin DM, Ward K, Chokunonga E, Ervik M, Farrugia H, et al. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):e103-e11.
55. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92.
56. Wikipedia. Malignes Melanom o.J. [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Malignes_Melanom].
57. Amboss. Malignes Melanom o.J. [Available from: https://www.amboss.com/de/wissen/Malignes_Melanom].
58. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(1):18-23.
59. Falk Delgado A, Zommorodi S, Falk Delgado A. Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54.

60. Konz B, Trupka A. Sentinel Lymph Node: Exstirpation beim malignen Melanom 1999 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/17026/Sentinel-Lymph-Node-Exstirpation-beim-malignen-Melanom>].
61. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):399-413.
62. Johansson M, Brodersen J, Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD012352.
63. Wevers KP, Hoekstra HJ. Stage IV melanoma: completely resectable patients are scarce. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2352-6.
64. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:73-81.
65. Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(2):330e-40e.
66. Tarhini AA, Gogas H, Kirkwood JM. IFN-alpha in the treatment of melanoma. *J Immunol*. 2012;189(8):3789-93.
67. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Populo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther*. 2018;7:35-49.
68. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol*. 2002;146(6):1042-6.
69. Bello DM, Faries MB. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). *Ann Surg Oncol*. 2020;27(1):15-21.
70. Rossi CR, Sommariva A. Quality assurance of lymphadenectomy for melanoma: Why and how? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(1):1-2.
71. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211-22.
72. Faries MB, Han D, Reintgen M, Kerivan L, Reintgen D, Caraco C. Lymph node metastasis in melanoma: a debate on the significance of nodal metastases, conditional survival analysis and clinical trials. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35(5-6):431-42.
73. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;116:148-57.

74. Lamos C, Hunger RE. [Checkpoint inhibitors-indications and application in melanoma patients]. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):818-25.
75. Killock D. Long-term benefits in COMBI-AD. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):7.
76. Siegmund-Schutze N. Malignes Melanom: Onkolytische Viren als Therapie 2016 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/182800/Malignes-Melanom-Onkolytische-Viren-als-Therapie>].
77. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy.* 2015;7(6):611-9.
78. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompendium Internistische Onkologie.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1997.
79. Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Rosenkaimer F, Gerain J, et al. Administration of high-dose tumor necrosis factor alpha by isolation perfusion of the limbs. Rationale and results. *J Infus Chemother.* 1995;5(2):73-81.
80. Song Y, Bruce AN, Fraker DL, Karakousis GC. Isolated limb perfusion and infusion in the treatment of melanoma and soft tissue sarcoma in the era of modern systemic therapies. *J Surg Oncol.* 2019;120(3):540-9.
81. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer.* 2011;117(20):4740-06.
82. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park).* 2009;23(6):488-96.
83. Pietschke K, Lomberg D, Eigentler TK, Leiter U. *Molekulargenetische Diagnostik – zielgerichtete Therapie des malignen Melanoms 2018* [Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00761-018-0373-4?shared-article-renderer>].
84. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463-82.
85. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46.
86. Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T. The Systemic Treatment of Melanoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(29-30):497-504.
87. Berking C. *Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen Melanoms 2017* [Available from: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/ausgaben-2017/heft-32017/zielgerichtete-therapie-des-fortgeschrittenen-melanoms-teaser/zielgerichtete-therapie-des-fortgeschrittenen-melanoms.html>].
88. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAF(V600E) or BRAF(V600K) mutations treated with adjuvant dabrafenib plus

trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):701-10.

89. Guo J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, Daud A, Bastian BC, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1380-7.

90. Meng D, Carvajal RD. KIT as an Oncogenic Driver in Melanoma: An Update on Clinical Development. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):315-23.

91. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, Schilling B, Schadendorf D. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(3):604-11.

92. Herzberg B, Fisher DE. Metastatic melanoma and immunotherapy. *Clin Immunol.* 2016;172:105-10.

93. National Cancer Institute. immune checkpoint inhibitor o.J. [Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor>.

94. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.

95. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.

96. Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T. Systemtherapie des Melanoms: Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Hemmung von intrazellulärer Signaltransduktion 2019 [Available from: <https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/116/29/m497.pdf?ts=11%2E07%2E2019+12%3A26%3A49>.

97. Nguyen K, Hignett E, Khachemoune A. Current and emerging treatment options for metastatic melanoma: a focused review. *Dermatol Online J.* 2020;26(7).

98. Mishra H, Mishra PK, Ekielski A, Jaggi M, Iqbal Z, Talegaonkar S. Melanoma treatment: from conventional to nanotechnology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(12):2283-302.

99. Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, Muir T, Soden D, Occhini A, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol.* 2018;57(7):874-82.

100. Rafique I, Kirkwood JM, Tarhini AA. Immune checkpoint blockade and interferon-alpha in melanoma. *Semin Oncol.* 2015;42(3):436-47.

101. Fujimura T, Kambayashi Y, Ohuchi K, Muto Y, Aiba S. Treatment of Advanced Melanoma: Past, Present and Future. *Life (Basel).* 2020;10(9):208.

102. Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, Bozeman SR, Shulman LN, McNeil BJ. Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):113-21.
103. Roeper J, Ansmann L, Kathmann L, Wedeken K, Griesinger F. Adherence to Treatment Recommendations from Multidisciplinary Tumor Boards 2021 [Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00501-3/fulltext#%20](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00501-3/fulltext#%20)].
104. Huang HL, Kung PT, Chiu CF, Wang YH, Tsai WC. Factors Associated with Lung Cancer Patients Refusing Treatment and Their Survival: A National Cohort Study under a Universal Health Insurance in Taiwan 2014 [Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101731>].
105. Kaltenmeier C, Malik J, Yazdani H, Geller DA, Medich D, Zureikat A, et al. Refusal of cancer-directed treatment by colon cancer patients: Risk factors and survival outcomes. *Am J Surg.* 2020;220(6):1605-12.
106. Puts MT, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, et al. Characteristics of older newly diagnosed cancer patients refusing cancer treatments. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):969-74.
107. Frenkel M. Refusing treatment. *Oncologist.* 2013;18(5):634-6.
108. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):73.
109. Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun.* 2020;11(1):4965.
110. El Saghier NS, Keating NL, Carlson RW, Khoury KE, Fallowfield L. Tumor boards: optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e461-6.

6 Anhang – Überlebenstabelle

Empfehlungen	Zeit	Status	Kumulativer Anteil der Überlebenden zu 'Zeit'		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbleibenden Fälle	
			Schätzung	Standardfehler			
ja	1	,000	ja	,995	,005	1	184
	2	1,000	ja	,989	,008	2	183
	3	5,000	ja	,984	,009	3	182
	4	8,000	ja	.	.	4	181
	5	8,000	ja	,973	,012	5	180
	6	17,000	ja	,968	,013	6	179
	7	18,000	ja	,962	,014	7	178
	8	20,000	ja	,957	,015	8	177
	9	25,000	ja	.	.	9	176
	10	25,000	ja	.	.	10	175
	11	25,000	ja	,941	,017	11	174
	12	26,000	ja	,935	,018	12	173
	13	33,000	ja	,930	,019	13	172
	14	37,000	ja	,924	,019	14	171
	15	38,000	ja	.	.	15	170
	16	38,000	ja	,914	,021	16	169
	17	39,000	ja	,908	,021	17	168
	18	40,000	ja	,903	,022	18	167
	19	42,000	ja	,897	,022	19	166
	20	44,000	ja	.	.	20	165
	21	44,000	ja	,886	,023	21	164
	22	47,000	ja	,881	,024	22	163
	23	48,000	ja	,876	,024	23	162
	24	49,000	ja	,870	,025	24	161
	25	50,000	ja	,865	,025	25	160
	26	51,000	ja	,859	,026	26	159
	27	56,000	ja	,854	,026	27	158
	28	57,000	ja	,849	,026	28	157
	29	61,000	ja	,843	,027	29	156
	30	70,000	ja	,838	,027	30	155
	31	74,000	ja	.	.	31	154
	32	74,000	ja	.	.	32	153
	33	74,000	ja	.	.	33	152

34	74,000	ja	,816	,028	34	151
35	75,000	ja	,811	,029	35	150
36	78,000	ja	,805	,029	36	149
37	79,000	ja	,800	,029	37	148
38	83,000	ja	,795	,030	38	147
39	85,000	ja	,789	,030	39	146
40	86,000	ja	,784	,030	40	145
41	87,000	ja	,778	,031	41	144
42	88,000	ja	,773	,031	42	143
43	95,000	ja	.	.	43	142
44	95,000	ja	,762	,031	44	141
45	96,000	ja	.	.	45	140
46	96,000	ja	,751	,032	46	139
47	99,000	ja	,746	,032	47	138
48	104,000	ja	,741	,032	48	137
49	110,000	ja	,735	,032	49	136
50	113,000	ja	,730	,033	50	135
51	118,000	ja	,724	,033	51	134
52	120,000	ja	.	.	52	133
53	120,000	ja	.	.	53	132
54	120,000	ja	,708	,033	54	131
55	121,000	ja	,703	,034	55	130
56	124,000	ja	,697	,034	56	129
57	127,000	ja	,692	,034	57	128
58	130,000	ja	,686	,034	58	127
59	132,000	ja	,681	,034	59	126
60	133,000	ja	,676	,034	60	125
61	136,000	ja	.	.	61	124
62	136,000	ja	,665	,035	62	123
63	141,000	ja	,659	,035	63	122
64	142,000	ja	.	.	64	121
65	142,000	ja	.	.	65	120
66	142,000	ja	,643	,035	66	119
67	145,000	ja	,638	,035	67	118
68	146,000	ja	.	.	68	117
69	146,000	ja	,627	,036	69	116
70	148,000	ja	,622	,036	70	115
71	149,000	ja	,616	,036	71	114
72	150,000	ja	.	.	72	113

73	150,000	ja	,605	,036	73	112
74	154,000	ja	,600	,036	74	111
75	167,000	ja	,595	,036	75	110
76	170,000	ja	,589	,036	76	109
77	173,000	ja	,584	,036	77	108
78	174,000	ja	,578	,036	78	107
79	175,000	ja	.	.	79	106
80	175,000	ja	,568	,036	80	105
81	184,000	ja	,562	,036	81	104
82	185,000	ja	,557	,037	82	103
83	186,000	ja	,551	,037	83	102
84	191,000	ja	,546	,037	84	101
85	195,000	ja	,541	,037	85	100
86	200,000	ja	,535	,037	86	99
87	202,000	ja	,530	,037	87	98
88	205,000	ja	,524	,037	88	97
89	207,000	ja	.	.	89	96
90	207,000	ja	,514	,037	90	95
91	209,000	ja	,508	,037	91	94
92	211,000	ja	.	.	92	93
93	211,000	ja	,497	,037	93	92
94	216,000	ja	,492	,037	94	91
95	221,000	ja	,486	,037	95	90
96	225,000	ja	,481	,037	96	89
97	230,000	ja	,476	,037	97	88
98	232,000	ja	,470	,037	98	87
99	234,000	ja	.	.	99	86
100	234,000	ja	,459	,037	100	85
101	236,000	ja	,454	,037	101	84
102	237,000	ja	,449	,037	102	83
103	241,000	ja	,443	,037	103	82
104	248,000	ja	,438	,036	104	81
105	249,000	ja	,432	,036	105	80
106	256,000	ja	.	.	106	79
107	256,000	ja	,422	,036	107	78
108	259,000	ja	,416	,036	108	77
109	276,000	ja	,411	,036	109	76
110	277,000	ja	,405	,036	110	75
111	281,000	ja	,400	,036	111	74

112	293,000	ja	,395	,036	112	73
113	309,000	ja	,389	,036	113	72
114	311,000	ja	,384	,036	114	71
115	317,000	ja	,378	,036	115	70
116	319,000	ja	,373	,036	116	69
117	321,000	ja	.	.	117	68
118	321,000	ja	,362	,035	118	67
119	329,000	ja	,357	,035	119	66
120	330,000	ja	,351	,035	120	65
121	335,000	ja	.	.	121	64
122	335,000	ja	,341	,035	122	63
123	337,000	ja	,335	,035	123	62
124	347,000	ja	,330	,035	124	61
125	354,000	ja	,324	,034	125	60
126	364,000	ja	,319	,034	126	59
127	365,000	ja	,314	,034	127	58
128	372,000	ja	,308	,034	128	57
129	376,000	ja	,303	,034	129	56
130	387,000	ja	,297	,034	130	55
131	402,000	ja	,292	,033	131	54
132	405,000	ja	,286	,033	132	53
133	419,000	ja	,281	,033	133	52
134	430,000	ja	,276	,033	134	51
135	431,000	ja	,270	,033	135	50
136	434,000	ja	,265	,032	136	49
137	440,000	ja	,259	,032	137	48
138	446,000	ja	,254	,032	138	47
139	452,000	ja	,249	,032	139	46
140	459,000	ja	,243	,032	140	45
141	465,000	ja	,238	,031	141	44
142	468,000	ja	,232	,031	142	43
143	477,000	ja	,227	,031	143	42
144	488,000	ja	,222	,031	144	41
145	490,000	ja	,216	,030	145	40
146	524,000	ja	,211	,030	146	39
147	529,000	ja	,205	,030	147	38
148	533,000	ja	,200	,029	148	37
149	534,000	ja	,195	,029	149	36
150	546,000	ja	,189	,029	150	35

151	553,000	ja	,184	,028	151	34	
152	565,000	ja	,178	,028	152	33	
153	566,000	ja	,173	,028	153	32	
154	572,000	ja	,168	,027	154	31	
155	579,000	ja	,162	,027	155	30	
156	582,000	ja	,157	,027	156	29	
157	587,000	ja	,151	,026	157	28	
158	604,000	ja	,146	,026	158	27	
159	613,000	ja	,141	,026	159	26	
160	614,000	ja	,135	,025	160	25	
161	615,000	ja	,130	,025	161	24	
162	633,000	ja	,124	,024	162	23	
163	640,000	ja	,119	,024	163	22	
164	643,000	ja	,114	,023	164	21	
165	654,000	ja	,108	,023	165	20	
166	658,000	ja	,103	,022	166	19	
167	688,000	ja	,097	,022	167	18	
168	701,000	ja	,092	,021	168	17	
169	710,000	ja	,086	,021	169	16	
170	731,000	ja	,081	,020	170	15	
171	736,000	ja	,076	,019	171	14	
172	740,000	ja	,070	,019	172	13	
173	741,000	ja	,065	,018	173	12	
174	747,000	ja	,059	,017	174	11	
175	762,000	ja	,054	,017	175	10	
176	773,000	ja	,049	,016	176	9	
177	781,000	ja	,043	,015	177	8	
178	796,000	ja	,038	,014	178	7	
179	799,000	ja	,032	,013	179	6	
180	901,000	ja	,027	,012	180	5	
181	940,000	ja	,022	,011	181	4	
182	944,000	ja	,016	,009	182	3	
183	948,000	ja	,011	,008	183	2	
184	963,000	ja	,005	,005	184	1	
185	993,000	ja	,000	,000	185	0	
nein	1	,000	ja	.	.	1	45
	2	,000	ja	.	.	2	44
	3	,000	ja	,935	,036	3	43
	4	4,000	ja	,913	,042	4	42

5	7,000	ja	,891	,046	5	41
6	9,000	ja	,870	,050	6	40
7	10,000	ja	,848	,053	7	39
8	12,000	ja	,826	,056	8	38
9	22,000	ja	,804	,058	9	37
10	26,000	ja	,783	,061	10	36
11	28,000	ja	,761	,063	11	35
12	44,000	ja	,739	,065	12	34
13	55,000	ja	,717	,066	13	33
14	65,000	ja	,696	,068	14	32
15	85,000	ja	,674	,069	15	31
16	94,000	ja	,652	,070	16	30
17	99,000	ja	,630	,071	17	29
18	102,000	ja	,609	,072	18	28
19	122,000	ja	,587	,073	19	27
20	128,000	ja	,565	,073	20	26
21	140,000	ja	,543	,073	21	25
22	206,000	ja	,522	,074	22	24
23	209,000	ja	,500	,074	23	23
24	226,000	ja	,478	,074	24	22
25	256,000	ja	,457	,073	25	21
26	259,000	ja	,435	,073	26	20
27	358,000	ja	,413	,073	27	19
28	381,000	ja	,391	,072	28	18
29	383,000	ja	,370	,071	29	17
30	390,000	ja	,348	,070	30	16
31	397,000	ja	,326	,069	31	15
32	457,000	ja	,304	,068	32	14
33	462,000	ja	,283	,066	33	13
34	489,000	ja	,261	,065	34	12
35	501,000	ja	,239	,063	35	11
36	599,000	ja	,217	,061	36	10
37	651,000	ja	,196	,058	37	9
38	696,000	ja	,174	,056	38	8
39	741,000	ja	,152	,053	39	7
40	851,000	ja	,130	,050	40	6
41	881,000	ja	,109	,046	41	5
42	933,000	ja	,087	,042	42	4
43	1010,000	ja	,065	,036	43	3

44	1034,000	ja	,043	,030	44	2
45	1084,000	ja	,022	,022	45	1
46	1132,000	ja	,000	,000	46	0