

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg beim metastasierten Melanom

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -



vorgelegt von Livia Somodi
aus Rostock

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Terheyden, MA
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Tanja Lange
Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.10.2018

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.3	Diagnostik.....	2
1.4	Therapie des metastasierten Melanoms.....	6
1.4.1	Historische Entwicklung.....	6
1.4.2	Aktuelle Empfehlungen.....	7
1.5	Bekannte prognostische und prädiktive Faktoren.....	9
1.5.1	Alter.....	9
1.5.2	Geschlecht.....	9
1.5.3	Body-Mass-Index.....	10
1.5.4	Zigarettenkonsum.....	10
1.5.5	Zweitmalignom.....	10
1.5.6	ECOG Performance Status.....	10
1.5.7	Primärlokalisierung und klinisch-histologischer Subtyp.....	11
1.5.8	Ulzeration.....	11
1.5.9	Mutationen.....	12
1.5.10	Fernmetastasen-freies Überleben.....	12
1.5.11	M-Stadium.....	12
1.5.12	Anzahl der Metastasen.....	12
1.5.13	Anzahl metastasierter Organe.....	13
1.5.14	Laktatdehydrogenase.....	13
1.5.15	S100-B.....	13
1.5.16	C-reaktives Protein.....	14
1.5.17	Leukozyten.....	14
1.5.18	Weitere Prognosefaktoren.....	14
1.6	Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	15
2	Material und Methoden.....	16
2.1	Patientenkollektiv und Einteilung.....	16
2.2	Prognostische und prädiktive Faktoren.....	16
2.3	Statistik.....	18
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Patientenkollektiv.....	21

3.1.1	Charakterisierung der Patienten	21
3.1.2	Der Primarius.....	22
3.1.3	Metastasen.....	23
3.1.4	Laborwerte	24
3.1.5	Erstlinientherapie.....	25
3.2	Ansprechen, progressionsfreies und Gesamtüberleben.....	26
3.3	Univariate Analyse.....	28
3.3.1	Ansprechen	28
3.3.2	Progressionsfreies Überleben.....	29
3.3.3	Gesamtüberleben	36
3.3.4	Kurze Zusammenfassung.....	49
3.4	Multivariate Analyse	50
3.4.1	Ansprechen	50
3.4.2	PFS	52
3.4.3	OS.....	53
4	Diskussion	56
4.1	Schlussfolgerung und Ausblick.....	72
5	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis.....	77
7	Anhänge	89
8	Danksagung	97
9	Lebenslauf.....	98

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: MAPK-Signaltransduktionsweg.....	5
Abb. 2: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Stadium IV/ inoperables IIIC.	21
Abb. 3: Häufigkeit der M-Stadien.	23
Abb. 4: Häufigkeit der Therapiegruppen.....	25
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens aller Patienten.....	27
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten.....	28
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve des PFS der Chemotherapie-Patienten – abhängig vom LDH-Level.....	34
Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve für das OS abhängig von der Primärtherapie.....	37
Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve des OS bei zielgerichteter Therapie abhängig von zentralnervösen Metastasen.	40
Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve des OS bei zielgerichteter Therapie – abhängig von der Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ	41
Abb. 11: Kaplan-Meier Kurve des OS aller Patienten – abhängig von symptomatischen Metastasen	43
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve des OS der Chemotherapie-Patienten – abhängig vom LDH-Level.....	45
Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve des OS der Chemotherapie-Patienten – abhängig von den Leukozyten.	48
Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve des OS des Gesamtkollektivs – abhängig vom Therapieansprechen.....	49
Abb. 15: Einfluss auf das Ansprechen	58
Abb. 16: Einfluss auf das PFS	62
Abb. 17: Einfluss auf das OS	69
Abb. 18: Genehmigung durch die Ethik-Kommission	90

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: T-Klassifikation	2
Tab. 2: N-Klassifikation	3
Tab. 3: M-Klassifikation.....	4
Tab. 4: ECOG Performance Status.....	11
Tab. 5: LDH, S100-B und CRP vor Primärtherapie.	24
Tab. 6: Bestes Ansprechen der Erstlinientherapie.	26
Tab. 7: Univariate Analyse: Einfluss des ECOG PS auf das PFS.....	30
Tab. 8: Univariate Analyse: Einfluss der Primärlokalisierung auf das PFS.	30
Tab. 9: Univariate Analyse: Einfluss des klinischen Subtyps auf das PFS.	31
Tab. 10: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der Metastasen des M-Stadium- bestimmenden Organs auf das PFS.	31
Tab. 11: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der metastasierten Organe auf das PFS.	32
Tab. 12: Univariate Analyse: Einfluss symptomatischer Metastasen auf das PFS.	32
Tab. 13: Univariate Analyse: Einfluss der LDH auf das PFS.	33
Tab. 14: Univariate Analyse: Einfluss des S100-B auf das PFS.....	34
Tab. 15: Univariate Analyse: Einfluss des C-reaktiven Proteins auf das PFS.....	35
Tab. 16: Univariate Analyse: Einfluss der Leukozyten auf das PFS.	35
Tab. 17: Univariate Analyse: Einfluss der neutrophilen Granulozyten auf das PFS.....	36
Tab. 18: Univariate Analyse: Einfluss der Therapiewahl auf das OS.....	36
Tab. 19: Univariate Analyse: Einfluss des ECOG PS auf das OS.	38
Tab. 20: Univariate Analyse: Einfluss des M-Stadiums auf das OS.....	39
Tab. 21: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der Metastasen des M-Stadium- bestimmenden Organs auf das OS.	40
Tab. 22: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der metastasierten Organe auf das OS.	42
Tab. 23: Univariate Analyse: Einfluss symptomatischer Metastasen auf das OS.	43
Tab. 24: Univariate Analyse: Einfluss der Laktatdehydrogenase auf das OS.	44
Tab. 25: Univariate Analyse: Einfluss des S100-B auf das OS.....	46
Tab. 26: Univariate Analyse: Einfluss des C-reaktiven Proteins auf das OS.	46
Tab. 27: Univariate Analyse: Einfluss der Leukozyten auf das OS.	47
Tab. 28: Univariate Analyse: Einfluss der neutrophilen Granulozyten auf das OS.....	48
Tab. 29: Signifikante Faktoren bezüglich des Ansprechens, PFS und OS in der univariaten Analyse.	50

Tab. 30: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens (ohne Therapien).	51
Tab. 31: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens (mit Therapie).	51
Tab. 32: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens unter zielgerichteter Therapie.	52
Tab. 33: Multivariate Analyse – PFS: Prädiktive Faktoren aller Patienten.	52
Tab. 34: Multivariate Analyse – PFS: Prädiktive Faktoren unter Chemotherapie.....	53
Tab. 35: Multivariate Analyse – PFS: Prädiktive Faktoren unter zielgerichteter Therapie.	53
Tab. 36: Multivariate Analyse: Unabhängige Prognosefaktoren aller Patienten.....	54
Tab. 37: Multivariate Analyse: Unabhängige Prognosefaktoren (Chemotherapie).....	54
Tab. 38: Multivariate Analyse – OS: Prognostische Faktoren bei zielgerichteter Therapie.	55
Tab. 39: Staging	89
Tab. 40: Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte.....	95
Tab. 41: Signifikante Variablen aus Univariater Analyse bezüglich des Ansprechens.....	96

Abkürzungsverzeichnis

2-JÜR	2-Jahres-Überlebensrate
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akral-lentiginöses Melanom
BMI	Body Mass Index
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CTLA-4	Cytotoxic lymphocyte-associated-antigen-4
DMFS	Distant-Metastasis-free-Survival (Fernmetastasen-freies Überleben)
DTIC	Dacarbazin
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MEK	MAPK/ERK-Kinase
MUP	Melanoma of unknown primary origin (Melanom mit unbekanntem Primarius)
NM	Noduläres Melanom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Progressive Erkrankung)
PD-1	Programmed death 1
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partielle Remission
RAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
UKN	Unknown (Unbekannt)
ULN	Upper Limit of normal (Obere Normwertgrenze)
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor

1 Einleitung

Das Melanom ist ein bösartiger, von den Melanozyten ausgehender Tumor. Der Großteil der Primärtumoren entsteht in der Haut. Weitere Manifestationsorte sind die Aderhaut des Auges, Schleimhäute und das Innenohr (Szeimies et al., 2010). Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 60 Jahren, das der Männer etwas höher bei 64 Jahren (Robert Koch-Institut, 2016).

Im Vergleich zu anderen Neoplasien der Haut hat das Melanom die höchste Mortalitätsrate. Es ist den Malignomen zuzuordnen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit metastasieren (Sandru et al., 2014). Die Prognose ist nach der Ausbildung von Fernmetastasen, im Gegensatz zu frühen, lokalisierten Krankheitsstadien, sehr schlecht (Batus et al., 2013).

1.1 Epidemiologie

2012 lag das maligne Melanom auf Platz Fünf der häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland (Robert Koch Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). Deutschlandweit wurde im Jahre 2013 bei ca. 21.400 Menschen ein malignes Melanom diagnostiziert. Davon waren 10.500 Frauen und 10.900 Männer betroffen. Im selben Jahr verstarben rund 1300 Frauen und 1800 Männer in Deutschland am Melanom (Robert Koch-Institut, 2016).

2013 betrug die altersstandardisierte Inzidenz in Deutschland für Frauen 19,2 und für Männer 19,9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Seit 2008 kam es durch die Einführung des Hautkrebsscreenings zu einem deutlichen Anstieg der Neuerkrankungsrate. Die Mortalitätsrate blieb hingegen nahezu konstant und betrug 2013 für Frauen 1,7 und für Männer 3,0 Fälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) (Robert Koch-Institut, 2016). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag über 90% (Frauen 94%, Männer 91%). Das kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass mehr als 60% der Melanome im frühen T1-Stadium diagnostiziert wurden (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Der Entstehung des Melanoms liegen Mutationen in Tumorsuppressorgenen und Onkogenen zugrunde. Ursächlich dafür ist oft die UV-Strahlung. Menschen mit hellem Hauttyp haben ein erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken, da es ihnen an schützender Pigmentierung mangelt. Vor allem intermittierende hohe UV-Expositionen und Sonnenbrände in der Kindheit spielen dabei eine Rolle (Lo und Fisher, 2014). Das Erkrankungsrisiko steigt zudem auch für Erwachsene, die ein Solarium besuchen (Boniol et al., 2012). Weitere Risikofaktoren für die Melanom-Entwicklung sind eine erhöhte Anzahl

an melanozytären Nävi, vermehrte atypische Nävi sowie eine familiäre Häufung des Melanoms (Rastrelli et al., 2014b).

1.3 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms kann durch die kutane Manifestation bei einer körperlichen Untersuchung gestellt werden. Hierbei werden üblicherweise die Kriterien Symmetrie, Begrenzung, Kolorit, Durchmesser und Evolution berücksichtigt. Der diagnostische Gold-Standard bleibt aber die histopathologische Untersuchung des Tumors (Rastrelli et al., 2014b). Dabei wird das Melanom nach der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) beurteilt. Für diese Klassifikation gilt ab Januar 2018 die aktuelle achte Version (Gershenwald et al., 2017). Zusätzlich sollte eine Bestimmung des klinisch-histologischen Subtyps erfolgen. Die T-Klassifikation wird durch die Tumordicke und die Ulzeration des Primarius bestimmt (Tabelle 1).

T-Klassifikation	Tumordicke (mm)	Ulzeration
T0 (Kein Nachweis eines Primärtumors)		
Tis (Melanoma in-situ)		
T1	≤ 1,0	nicht spezifiziert/ unbekannt
T1a	< 0,8	nein
T1b	< 0,8 bzw. 0,8-1,0	ja bzw. ja/ nein
T2	> 1,0-2,0	nicht spezifiziert/ unbekannt
T2a	> 1,0-2,0	nein
T2b	> 1,0-2,0	ja
T3	> 2,0-4,0	nicht spezifiziert/ unbekannt
T3a	> 2,0-4,0	nein
T3b	> 2,0-4,0	ja
T4	> 4,0	nicht spezifiziert/ unbekannt
T4a	> 4,0	nein
T4b	> 4,0	ja

Tabelle 1: T-Klassifikation der AJCC-Klassifikation 2017. T0 z. B. durch unbekanntem Primarius oder ein Melanom mit kompletter Regression (Gershenwald et al., 2017).

Einleitung

Für die N-Klassifikation sind die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten und das Vorhandensein von In-transit- oder Satelliten-Metastasen entscheidend (Tabelle 2). Die nodalen Metastasen werden als klinisch okkult, klinisch erkennbar oder verbacken charakterisiert. Klinisch okkulte Lymphknotenmetastasen sind mikroskopisch zu erkennen, während die klinisch erkennbaren Metastasen klinisch oder radiologisch zu diagnostizieren sind. Verbackene Knoten sind definitionsgemäß mindestens zwei durch Metastasen adhärenente Lymphknoten (Gershenwald et al., 2017).

N-Klassifikation	Anzahl befallener regionärer Lymphknoten	In-transit- und/ oder Satelliten-Metastasen
N0	0	nein
N1		
N1a	1 LK (klinisch okkult)	nein
N1b	1 LK (klinisch erkennbar)	nein
N1c	0 LK	ja
N2		
N2a	2-3 LK (klinisch okkult)	nein
N2b	2-3 (mindestens 1 klinisch erkennbar)	nein
N2c	1 LK (klinisch okkult oder erkennbar)	ja
N3		
N3a	≥ 4 LK (klinisch okkult)	nein
N3b	≥ 4 LK (mindestens 1 klinisch erkennbar) / verbackene LK	nein
N3c	≥ 2 LK (klinisch okkult oder erkennbar) und/ oder verbackene Lymphknoten	ja

**Tabelle 2: N-Klassifikation der AJCC-Klassifikation 2017 (Gershenwald et al., 2017).
LK = Lymphknoten.**

Einleitung

Das M-Stadium (Tabelle 3) wird durch die Topographie der Fernmetastasen und das Level der Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt. Zusätzlich zur LDH kann der Tumormarker S100-B gemessen werden (Weide et al., 2013).

M-Klassifikation	Topographie der Fernmetastasierung	LDH-Level
M0	Keine Fernmetastasen	
M1a M1a(0) M1a(1)	Haut, Weichteile (inkl. Muskeln) und/ oder nicht regionale Lymphknoten	nicht spezifiziert/ unbekannt normal erhöht
M1b M1b(0) M1b(1)	Pulmonal	nicht spezifiziert/ unbekannt normal erhöht
M1c M1c(0) M1c(1)	Viszeral	nicht spezifiziert/ unbekannt normal erhöht
M1d M1d(0) M1d(1)	ZNS	nicht spezifiziert/ unbekannt normal erhöht

Tabelle 3: M-Klassifikation der AJCC-Klassifikation 2017 (Gershenwald et al., 2017). LDH = Laktatdehydrogenase, ZNS = Zentrales Nervensystem.

Eine Übersicht über das klinische und pathologische Staging befindet sich im Anhang (Tabelle 39). Das Staging ist wichtig für Aussagen über die Prognose der Patienten (Gershenwald et al., 2017).

Neben der TNM-Klassifizierung sollte der Tumor auf NRAS-, BRAF-, oder c-kit-Mutationen untersucht werden, da sich daraus die Möglichkeit einer spezifischen Therapie ergeben kann. NRAS ist eine GTPase und ist wie die Kinase BRAF Teil des Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK)-Signaltransduktionsweges (Abbildung 1), welcher Proliferation und Überleben von Zellen beeinflusst. Die RAS-GTPase aktiviert nach Stimulation durch die Rezeptor-Tyrosinkinase die RAF-Kinasen, die wiederum die MEK-Kinase 1 und 2 und darauf die ERK-Kinase 1 und 2 aktiviert. Liegen Mutationen von NRAS oder BRAF vor, kommt es durch eine dauerhafte Aktivierung des MAPK-Weges zu einem unkontrollierten Wachstum der Tumorzellen (Terheyden, 2012).

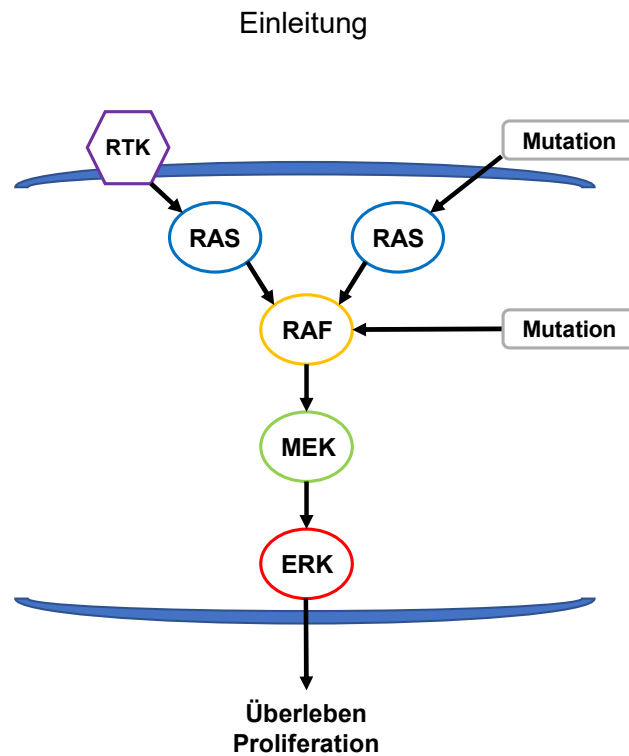


Abbildung 1: MAPK-Signaltransduktionsweg. MAPK = Mitogen-activated Protein Kinase, RTK = Rezeptor-Tyrosinkinase, RAS = Raf Sarcoma, RAF = v-raf murine Sarcoma viral Oncogene Homologe, MEK = mitogen-activated extracellular signal-regulated Kinases, ERK = extracellular signal-regulated Kinase (Modifiziert nach (Singh und Salama, 2016)). Die RAS-GTPase aktiviert nach Stimulation durch die Rezeptor-Tyrosinkinase die RAF-Kinasen, die wiederum die MEK-Kinase 1/2 und darauf die ERK-Kinase 1/2 aktiviert. Durch Mutationen von NRAS oder BRAF kann es durch eine dauerhafte Aktivierung des MAPK-Weges zu einem unkontrollierten Wachstum der Tumorzellen kommen (Terheyden, 2012).

Bis zu 50% der fortgeschrittenen Melanome weisen eine Mutation des BRAF-Gens auf (Flaherty et al., 2012). Dabei befindet sich die Mutation meistens im Bereich der 600. Aminosäure (V600). Die Variante V600E kommt beim Melanom am häufigsten vor. Es existieren weitere Mutationen, z. B. die V600K-Mutation (Singh und Salama, 2016). Bis zu 20% der Melanome haben eine aktivierende NRAS-Mutation (Goldinger et al., 2013). BRAF- sowie NRAS-Mutationen sind gehäuft bei Primärtumoren an Extremitäten oder am Stamm zu finden (Platz et al., 2008). Die Kenntnis über die zellulären Signaltransduktionswege liefert Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Therapie. Dafür bieten sich aktuell die Kinasen BRAF und MEK an.

C-Kit ist eine transmembranöse Rezeptor-Tyrosinkinase, die als Teil der zellulären Signaltransduktion Wachstum und Invasion von Zellen fördert und Apoptose hemmt. In mutiertem Zustand kann c-Kit bei verschiedenen Krebsentitäten, wie z. B. gastrointestinalen Stromatumoren, nachgewiesen werden (Carvajal, 2011; Abbaspour Babaei et al., 2016). Beim Melanom tritt die aktivierende Mutation insgesamt selten auf. Eine Häufung ist bei Patienten mit Schleimhautmelanom oder akralem Melanom ersichtlich (Terheyden, 2012).

Die Bestimmung der c-Kit Mutation sollte bei Melanomen mit BRAF-Wildtyp erfolgen, da auch hier eine zielgerichtete Behandlung möglich ist.

1.4 Therapie des metastasierten Melanoms

1.4.1 Historische Entwicklung

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde über einen Zeitraum hinweg behandelt, in dem viele neue Therapiekonzepte entwickelt worden sind. Der Entwicklungsprozess der letzten Jahre soll im Folgenden zusammengefasst werden.

Um die letzte Jahrtausendwende herum waren vor allem drei Therapieverfahren bei der Behandlung des metastasierten Melanoms von Bedeutung: Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Mit den Chemotherapeutika konnten keine zufriedenstellenden Therapieergebnisse erreicht werden, sodass die Notwendigkeit neuer Therapieregimes deutlich wurde (Terheyden et al., 2008). So wurden unter anderem Vakzine eingesetzt (z. B. mit neu entdeckten Melanom-assoziierten Tumorantigenen oder dendritischen Zellen), die jedoch keine zufriedenstellende Verlängerung der Überlebenszeit bewirkten (Schadendorf et al., 2006).

Garbe et al. fassten 2008 damalige leitliniengerechte Therapieempfehlungen des Melanoms zusammen (Garbe et al., 2008). Demnach wurde Patienten – ähnlich wie in aktuellen Empfehlungen – mit vereinzelt Fernmetastasen eine Operation empfohlen, wenn eine R0-Operabilität gegeben war. Auch zur Symptomlinderung war eine Operation indiziert. Singuläre Hirnmetastasen sollten neben der operativen Behandlungsoption einer stereotaktischen Radiotherapie oder Ganzhirnbestrahlung unterzogen werden. Eine palliative Bestrahlung der Fernmetastasen wurde vor allem bei Instabilität des Bewegungsapparates oder Schmerzen empfohlen. Im Rahmen einer medikamentösen Therapie fanden sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien Anwendung. Dabei wurden mono-, polychemo- und immuntherapeutische Substanzen genutzt. Unter den Substanzen der Monotherapie zeigten sich ähnliche Ansprechraten – stets unter 30%. Empfohlen wurden z. B. Dacarbazin, Fotemustin, Vindesin oder die Zytokine Interferon- α oder Interleukin-2. Bessere Ansprechraten, jedoch keine Verlängerung des Überlebens, konnten durch die Kombination von Zytokinen mit Chemotherapeutika erreicht werden. Aufgrund der fehlenden Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und der erhöhten Toxizität und Nebenwirkungsrate durch Kombinations- und Polychemotherapien wurde die Empfehlung geäußert, Monochemotherapien bei nicht R0-operablen Metastasen zu bevorzugen (Garbe et al., 2008).

Ein bedeutender Meilenstein in der Therapieentwicklung des Melanoms stellte die Erkenntnis eines gehäuft Vorkommens aktivierender Mutationen auf verschiedenen

Ebenen des MAPK-Wegs zu Beginn des 21. Jahrhunderts dar (Davies et al., 2002; Mercer und Pritchard, 2003). So wurden sehr wirksame Medikamente zur zielgerichteten Therapie entwickelt. Zu nennen sind exemplarisch der BRAF-Inhibitor Dabrafenib oder der MEK-Inhibitor Trametinib.

In der Immuntherapie des Melanoms wurden in den vergangenen Jahren mit der Entwicklung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren ebenso große Fortschritte erreicht: Cytotoxic lymphocyte-associated-antigen-4 (CTLA-4) ist ein Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen, der über seine inhibitorische Wirkung für die Regulierung der T-Zell-Aktivität von Bedeutung ist (Singh und Salama, 2016). Mit Ipilimumab wurde ein humaner monoklonaler Antikörper entwickelt, der spezifisch an den CTLA-4-Rezeptor bindet und diesen blockiert. Dadurch kommt es zu einer verstärkten T-Zell-Antwort, die für die Therapie des Melanoms genutzt werden kann (Wolchok et al., 2010). Auch der Programmed Death 1-Rezeptor (PD-1) mit seinen Liganden PD-L1/PD-L2 spielt eine Rolle in der Regulierung des Immunsystems. PD-L1/PD-L2 können auf Tumorzellen wie auf hämatopoetischen Zellen zu finden sein. Kommt es zur Bindung von Rezeptor und Liganden, führt dies zu einer Inhibierung der T-Zell-Aktivität. So führen auch anti-PD-1-Antikörper zu einer verstärkten Immunantwort gegen den Tumor (Luke und Ott, 2015). Etablierte PD-1-Inhibitoren sind die Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab (Singh und Salama, 2016). Weitere PD-1- und auch PD-L1-blockierende Antikörper sind in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. Zum Beispiel ist der anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab Bestandteil klinischer Studien wie der ImmunoCobiVem- oder TRILOGY-Studie, in welchen bei nicht operablem oder metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom die sequentielle oder zeitgleiche Kombination von dem PD-L1-Antikörper mit BRAF- und MEK-Inhibitoren analysiert wird (ImmunoCobiVem, 2016; TRILOGY, 2016).

Nach erfolgreicher Therapie beim Melanom werden Checkpointinhibitoren auch bei anderen Tumorentitäten eingesetzt. Der PD-L1-Antikörper Avelumab zum Beispiel ging bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms mit einem guten Langzeit-Therapieansprechen einher (Kaufman et al., 2016). Auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und urologischen Tumoren konnten bereits Erfolge verzeichnet werden (Gulley et al., 2017).

1.4.2 Aktuelle Empfehlungen

1.4.2.1 Operative Therapie

Sind andere Therapiemodalitäten weniger geeignet oder können keinen Therapieerfolg aufweisen, sollte laut S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) diskutiert werden, Melanom-Patienten im Stadium IV operativ zu behandeln, wenn mit einer R0-Resektion der Metastasen zu

rechnen ist und die Anzahl der Metastasen gering ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Eine Überlegenheit der Metastasektomie bezüglich des Gesamtüberlebens konnte zwar gegenüber systemischen Therapien in einigen Studien gezeigt werden (Ollila et al., 1996; Petersen et al., 2007). Vermutlich handelt es sich jedoch um Selektionsartefakte besonders günstiger Krankheitsverläufe.

1.4.2.2 Medikamentöse Therapie

Kann bei Patienten im inoperablen Stadium IIIC oder IV eine V600-Mutation des BRAF-Gens nachgewiesen werden, so kann eine zielgerichtete Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor erwogen werden. Ein Nachteil der BRAF-Inhibitoren ist die Resistenzentwicklung bei vielen Patienten. Dabei kommt es unter anderem zu einer Reaktivierung des MAPK-Signaltransduktionsweges (Singh und Salama, 2016). Die Vorteile einer Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren im Vergleich zum alleinigen Einsatz der jeweiligen Inhibitoren konnte in diversen Studien nachgewiesen werden (Larkin et al., 2014a; Mai et al., 2015; Long et al., 2017). Ein c-Kit-Inhibitor kann angewendet werden, wenn eine dafür sensitive c-Kit-Mutation vorliegt (Carvajal, 2011).

Liegen keine der bekannten Mutationen vor, kann alternativ eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden. Die Immuntherapie kann aus einem anti-PD-1-Antikörper allein oder einer Kombination mit einem anti-CTLA-4-Antikörper bestehen. Hierbei zeigt sich eine Überlegenheit der anti-PD-1-Antikörper (Pembrolizumab, Nivolumab) in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Ansprechrage, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie (Robert et al., 2015c; Schachter et al., 2017; Wolchok et al., 2017). Wenn die genannten zielgerichteten oder Immuntherapien erfolglos bleiben, kann eine Chemotherapie mit Dacarbazin (DTIC) durchgeführt oder eine Polychemotherapie in Betracht gezogen werden. DTIC galt lange Zeit als Standardtherapeutikum für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Batus et al., 2013). Im Vergleich zur DTIC-Therapie zeigen sich beim Vorliegen von BRAF-Mutationen bessere Ergebnisse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens unter BRAF- oder MEK-Inhibition (Flaherty et al., 2012; McArthur et al., 2014). Auch PD-1-Antikörper schneiden bezüglich PFS und OS besser ab als DTIC (Robert et al., 2015b). Bei der Gegenüberstellung von DTIC und der Kombination aus DTIC und Ipilimumab zeigten die Patienten, die zusätzlich den CTLA-4-Antikörper erhielten, ebenso längere Überlebenszeiten (Robert et al., 2011). So lässt sich erklären, dass DTIC nur noch eine untergeordnete Rolle in der First- und Second-line-Therapie des fortgeschrittenen Melanoms spielt.

1.4.2.3 Radiotherapie

Zum einen wird dem Melanom eine relativ hohe Strahlenresistenz zugesprochen (Rastrelli et al., 2014a), zum anderen wird vom Gegenteil berichtet (Stevens und McKay, 2006). Im Stadium IV des Melanoms findet die Radiotherapie vor allem bei symptomatischen Metastasen Anwendung (Fogarty und Hong, 2014). Patienten mit limitierter zerebraler Metastasierung können von einer stereotaktischen Radiotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren (Eigentler et al., 2011). Eine Ganzhirnbestrahlung bei Hirnmetastasen hat durch den erfolgreichen Einsatz von zielgerichteter Therapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren an Bedeutung verloren (Fogarty und Hong, 2014). Bei deutlich besserer Studienlage und höheren Ansprechraten unter modernen Systemtherapeutika sollten diese in den überwiegenden Fällen einer Radiotherapie vorgezogen werden (Buzaid et al., 2014).

1.5 Bekannte prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren beziehen sich auf das Gesamtüberleben der Patienten, während die prädiktiven Faktoren das Therapieansprechen und das progressionsfreie Überleben unter einer bestimmten Therapie beeinflussen.

1.5.1 Alter

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz diverser Krankheiten an und somit auch die Wahrscheinlichkeit, an Komorbiditäten zu leiden, die den Therapieerfolg bei der Behandlung des Melanoms beeinflussen könnten (Nowossadeck, 2012). In Studien konnte ein Unterschied im Gesamtüberleben älterer Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zu jüngeren Patienten ermittelt werden: Stokes und Lentsch beschreiben einen Überlebensvorteil von Patienten unter 45 Jahren im Vergleich zu Patienten ab 65 (Stokes und Lentsch, 2014). Chang et al. zeigen schlechtere Überlebensraten für Patienten ab 60 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten auf (Chang et al., 1998).

1.5.2 Geschlecht

Frauen haben hierzulande eine höhere Lebenserwartung als Männer (Lampert und Kroll, 2014). Der Vorteil des weiblichen Geschlechts hinsichtlich des Überlebens zeigt sich auch beim metastasierten Melanom, sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch des progressionsfreien Überlebens. Der Vorteil besteht laut Joosse et al. unabhängig davon, ob die Frauen in der Prä- oder Postmenopause sind (Joosse et al., 2013). Eine aktuelle Arbeit zum metastasierten Melanom stellte allerdings besonders gute Therapieeffekte einer zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie, nicht aber der Chemotherapie mit Dacarbazin, für Männer dar (McQuade et al., 2018).

1.5.3 Body-Mass-Index

Immer mehr Menschen leiden an Übergewicht. In Deutschland haben laut der DEGS1-Studie etwa 53% der Frauen und 67% der Männer ein zu hohes Körpergewicht. Etwa 24% der Frauen sowie 23% der Männer sind sogar adipös (Mensink et al., 2013).

Tsang et al. beschreiben einen positiven Einfluss von Übergewicht oder Adipositas auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Fernmetastasen verschiedener Krebsentitäten (Tsang et al., 2016). Für die zielgerichtete Therapie, die Immuntherapie und die Chemotherapie des metastasierten Melanoms zeigte sich ein deutlicher Vorteil für adipöse Patienten (McQuade et al., 2018). Im Mausmodell hingegen stellte Adipositas einen Risikofaktor für eine Therapieresistenz gegenüber dem Chemotherapeutikum Dacarbazin dar (Malvi et al., 2016).

1.5.4 Zigarettenkonsum

Das Risiko, an Krebs zu erkranken, wird durch regelmäßigen Konsum von Zigaretten erhöht (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). Die Studienlage bezüglich der Inzidenz des Melanoms stellt sich recht heterogen dar. Einerseits wird ein geringeres Erkrankungsrisiko bei positiver Raucheranamnese beschrieben (Grant, 2008), andererseits schließen Analysen darauf, dass es keinen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und der Inzidenz des Melanoms gibt (De Hertog et al., 2001). So verhält es sich auch bezüglich des Sterberisikos. Laut Warren et al. haben Frauen, die Zigaretten rauchen, ein erhöhtes Sterberisiko (Warren et al., 2013). Dagegen wird von DeLancey et al. berichtet, dass aktuell rauchende Männer sowie Männer und Frauen, die in der Vergangenheit regelmäßig geraucht haben, eine niedrigere Todesrate aufweisen, als Nichtraucher (DeLancey et al., 2011).

1.5.5 Zweitmalignom

Melanom-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, ein Zweitmelanom zu entwickeln. Das Gesamtüberleben wird laut Jones et al. durch das Vorhandensein eines Zweitmelanoms nicht beeinflusst (Jones et al., 2016).

1.5.6 ECOG Performance Status

Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status dient der Einschätzung des Allgemeinbefindens onkologischer Patienten. Der Status wird mit Hilfe einer Skala erhoben (Tabelle 4, Oken et al., 1982). Ein guter Allgemeinzustand des Melanom-Patienten wirkt sich positiv auf das Gesamtüberleben im Stadium IV aus (Presant et al., 1982). In verschiedenen Studien konnte bereits ein Überlebensnachteil bei einem ECOG PS > 0 nachgewiesen werden (Manola et al., 2000; Nakamura et al., 2016).

ECOG PS	Allgemeinzustand des Patienten
0	Normal leistungsfähig
1	Selbstversorgung und leichte Arbeiten sind möglich
2	Selbstversorgung ist möglich, aber arbeitsunfähig in mindestens 50% der Wachphase
3	Selbstversorgung ist eingeschränkt möglich, > 50% der Wachphase am Tag bettlägerig
4	Keine Selbstversorgung möglich, stets bettlägerig
5	Tod

Tabelle 4: ECOG Performance Status. ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (nach (Oken et al., 1982)).

1.5.7 Primärlokalisierung und klinisch-histologischer Subtyp

Prädilektionsstellen des Primarius sind bei Frauen die Extremitäten, bei Männern der Rumpf (Chang et al., 1998). Etwa 4% der Patienten im Stadium IV haben ein Melanom mit unbekanntem Primärtumor (Vijuk und Coates, 1998). Wahrscheinlich ist eine komplette Spontanregression des Primarius ursächlich (Lee et al., 2009). In Studien wurde ein Überlebensvorteil im Stadium IV bei unbekanntem Primarius erkannt (Vijuk und Coates, 1998; Lee et al., 2009).

Klinisch und histologisch lassen sich dem Melanom verschiedene Subtypen zuordnen. Der häufigste Subtyp ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM). Das noduläre Melanom (NM) stellt den zweithäufigsten Subtyp dar. Es zeigt im Gegensatz zum SSM eine aggressivere Dynamik (Garbe, 2006). Weitere Subtypen sind das Lentigo maligna-Melanom (LMM) sowie das akral-lentiginöse Melanom (ALM). Von den genannten Subtypen gehen das noduläre sowie das akral-lentiginöse Melanom mit einer vergleichsweise schlechten Prognose einher (Chang et al., 1998; Petersen et al., 2007; Pollack et al., 2011).

1.5.8 Ulzeration

Von einem ulzerierten Melanom spricht man, wenn die Kontinuität der Epidermis über dem Hauptteil des Primärtumors unterbrochen ist. Patienten mit ulzeriertem Melanom weisen niedrigere Überlebensraten auf als Patienten im gleichen T-Stadium ohne Ulzeration. Die Überlebensraten bei ulzeriertem Tumor sind mit den nicht ulzerierten Tumoren des nächsthöheren T-Stadiums vergleichbar (Gershenwald et al., 2017). Für das Stadium IV

konnte laut Literatur kein Einfluss des Ulzerations-Status auf die Prognose gefunden werden (Balch et al., 1983; Luen et al., 2015).

1.5.9 Mutationen

Bezüglich des Mutationsstatus als Prognosefaktor gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Laut Jakob et al. ist die Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt der Diagnose des Stadium IV zentralnervöse Metastasen zu haben, bei NRAS- oder BRAF-Mutationen höher als beim Wildtyp der entsprechenden Gene. Jedoch wird ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben lediglich für NRAS-Mutationen benannt (Jakob et al., 2012). In anderen Studien war keine Einwirkung von BRAF- oder NRAS-Mutation auf das Überleben und Ansprechen auf Chemotherapie ersichtlich (Carlino et al., 2014; Meckbach et al., 2014). Unterscheidet man verschiedene Mutationen innerhalb der V600-Gruppe, so zeigt sich ein kürzeres Gesamtüberleben bei V600K im Vergleich zu V600E (Bucheit et al., 2013).

1.5.10 Fernmetastasen-freies Überleben

Weide et al. beschreiben einen Überlebensnachteil, wenn das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten von Fernmetastasen kürzer als 36 Monate ist (Weide et al., 2012).

1.5.11 M-Stadium

Prinzipiell kann das Melanom in jedes Organ metastasieren (Rastrelli et al., 2014a). Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen beim kutanen Melanom sind Lymphknoten, Lunge, Haut, Leber, Gehirn und Knochen (Eigentler et al., 2011). Das sich daraus ergebende M-Stadium wurde in Kapitel 1.3 bereits beschrieben.

Die besten Überlebenschancen haben Patienten im Stadium M1a (Balch et al., 2009). Patienten mit pulmonalen Metastasen (M1b) weisen ein besseres Gesamtüberleben auf als Patienten im Stadium M1c und M1d (Rastrelli et al., 2014a). Zentralnervöse Metastasen gehen mit einer sehr schlechten Prognose einher: Die Wahrscheinlichkeit zu versterben verdoppelt sich im Vergleich zu Patienten mit Metastasen des Verdauungstraktes, steigt um das 7-fache im Vergleich zu Patienten mit Lungenmetastasen und um das 12-fache im Vergleich zu Patienten mit distalen Lymphknoten- oder subkutanen Metastasen. Generell ist das Melanom nach Bronchial- und Mammakarzinomen die dritthäufigste Ursache für Hirnmetastasen (Sandru et al., 2014).

1.5.12 Anzahl der Metastasen

Die Anzahl der Metastasen ist ein wichtiger prognostischer Faktor (Rastrelli et al., 2014a). Laut Eigentler et al. besteht ein höheres Sterberisiko bei Patienten mit multiplen

Hirnmetastasen im Vergleich zu Patienten mit singulärer Metastase (Eigentler et al., 2011). Gleiches gilt für pulmonale Metastasierung (Neuman et al., 2007; Petersen et al., 2007) und viszerale Metastasen (Chua et al., 2010). In dieser Arbeit soll dabei die Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ betrachtet werden.

1.5.13 Anzahl metastasierter Organe

Je mehr Organe von Metastasen des Melanoms befallen sind, desto schlechter ist die Prognose der Patienten. In diversen Publikationen wurde ein kürzeres Überleben bei mehr als einem betroffenen Organ aufgezeigt (Brand et al., 1997; Tas, 2012; Panasiti et al., 2013). Manola et al. beschrieben einen Anstieg des Sterberisikos mit jedem zusätzlichen betroffenen Organ (Manola et al., 2000). Laut Rastrelli et al. sinkt die mediane Überlebenszeit von sieben auf zwei Monate bei mehr als drei befallenen Organen (Rastrelli et al., 2014a).

1.5.14 Laktatdehydrogenase

Für das Melanom und andere Krebserkrankungen wie das Prostata- oder Nierenzellkarzinom stellt die Laktatdehydrogenase (LDH) einen wichtigen Prognosefaktor dar. Hohe Enzymspiegel sprechen für eine größere Tumorlast (Petrelli et al., 2015). Auch nekrotische Prozesse bei schnell wachsenden Tumoren können aufgezeigt werden (Weide et al., 2012). Erhöhte LDH-Spiegel gehen mit einer deutlich schlechteren Lebenserwartung beim Melanom einher (Balch et al., 2009; Weide et al., 2012; Meckbach et al., 2014). Daher wurde der Laborwert 2001 in das AJCC-Klassifikationssystem aufgenommen und ist entscheidend für die Stadieneinteilung des metastasierten Melanoms (Balch et al., 2001).

1.5.15 S100-B

Das kalziumbindende Protein S100 ist für die Inhibierung der Zelldifferenzierung und Apoptose sowie die Stimulation der Zellproliferation von Bedeutung. In Melanomzellen wird der Typ S100-B exprimiert (Deichmann et al., 1999; Donato et al., 2013). Das Protein kann außerdem in Langerhans-, Schwann- und Gliazellen nachgewiesen werden (Garbe et al., 2003). Erhöhte Serumwerte des S100-B indizieren eine vermehrte Tumorlast, da das Protein vor allem durch den Untergang von Melanomzellen in die Peripherie gelangt (Ghanem et al., 2001). So kann die S100-B-Konzentration bei Patienten mit Fernmetastasen für eine Prognoseeinschätzung von Nutzen sein. Erhöhte S100-Spiegel haben einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Smit et al., 2005; Weide et al., 2012) und sind zum Teil spezifischer als die Laktatdehydrogenase (Egberts et al., 2008).

1.5.16 C-reaktives Protein

Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) als akute-Phase-Protein ist sowohl bei entzündlichen Geschehen als auch bei Tumorerkrankungen möglich. Für Patienten mit Melanom kann es als prognostischer Marker in allen Stadien herangezogen werden. Vorteilhaft für das Überleben sind niedrige Werte (Fang et al., 2015). Ein erhöhtes CRP vor Therapiebeginn mit PD1- oder CTLA4-Antikörpern steht im Zusammenhang mit einem schlechteren Gesamtüberleben (Nakamura et al., 2016). Laut Krajsová et al. kann im Rahmen einer Immuntherapie mit Ipilimumab das CRP sowohl bezüglich des Überlebens als auch des Ansprechens als prädiktiver Faktor genutzt werden (Krajsová et al., 2015).

1.5.17 Leukozyten

Leukozyten sind besonders im Rahmen einer Immuntherapie als prädiktiver Faktor von Bedeutung. Unter erhöhter Neutrophilen-Zahl und gesteigertem Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis wird ein negativer Einfluss auf Überleben und Therapieansprechen deutlich (Schmidt et al., 2007; Ferrucci et al., 2016; Khoja et al., 2016; Zaragoza et al., 2016). Dagegen können sich hohe Lymphozyten-Zahlen positiv auf das Gesamtüberleben auswirken (Martens et al., 2016). Ein positiver Einfluss vermehrter Lymphozyten wird auch für die rezidivfreie Zeit bei operierten Patienten im Stadium IV erläutert (Rochet et al., 2015). Zudem konnte für Patienten unter Immuntherapie ein überlebensverlängernder Effekt einer Eosinophilie ermittelt werden (Martens et al., 2016; Moreira et al., 2017).

1.5.18 Weitere Prognosefaktoren

Einige Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie das Überleben im Stadium IV von Melanom-Patienten beeinflussen, wurden nicht in diese Arbeit aufgenommen. Zu nennen sind z. B. die Tumor-Verdopplungs-Zeit, die Länge des krankheitsfreien Intervalls (Rastrelli et al., 2014a), die Tumordicke des Primarius (Luen et al., 2015), das Metastasenvolumen (Panasiti et al., 2013) sowie zirkulierende Entzündungsmediatoren und Monozyten (Jiang et al., 2015). Laut Tas et al. ist eine Erhöhung von Melanoma Inhibitory Activity (MIA) – einem Serummarker des Melanoms – im fernmetastasierten Stadium mit einem schlechterem Outcome assoziiert und sensitiver als S100-B (Tas et al., 2004). MIA wird vor allem von Melanomzellen gebildet und kommt seltener als S100-B in nicht melanozytären Zellabkömmlingen vor (Garbe, 2006). Auch Deichmann et al. zeigen eine Korrelation von erhöhtem MIA mit einem progredienten Krankheitsverlauf (Deichmann et al., 1999).

1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Therapie des metastasierten Melanoms hat in den letzten Jahren einen starken Wandel erfahren. Obwohl die Ansprech- und Überlebensraten durch die neuen Therapiekonzepte zum Teil deutlich angestiegen sind, bleiben sie weiterhin verbesserungswürdig. Nach der Diagnosestellung des Stadium IV verbleibt den Patienten meistens nur wenig Zeit. Darum ist es besonders wichtig, bereits für die Erstlinientherapie die für den Patienten am besten geeignete Methode zu wählen.

In dieser Arbeit sollen prognostische und prädiktive Faktoren bestimmt werden, die das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben beeinflussen und deshalb die Entscheidung für die richtige Therapie erleichtern könnten.

Dafür werden vor allem aus der Literatur bekannte Faktoren untersucht. Die ausgewählten Parameter sollen dem Kliniker auf einfachem Wege in der Regelversorgung der Patienten zur Verfügung stehen. Jeder Arzt trifft Therapieentscheidungen auf der Basis bestimmter Auswahlkriterien für eine optimale Patientenselektion; neu ist hierin die Frage nach der Relevanz auch selten erfasster prognostischer Faktoren.

Es soll sowohl das Gesamtkollektiv betrachtet werden, als auch separat die operierten bzw. bestrahlten Patienten und solche Subgruppen, die eine Chemotherapie, zielgerichtete oder Immuntherapie erhalten haben. Die Analyse der Faktoren erfolgt auf uni- und multivariater Ebene. Die Fragestellungen dieser Arbeit lauten wie folgt:

1. Welche Faktoren beeinflussen das Ansprechen auf die Erstlinientherapie / das progressionsfreie Überleben / das Gesamtüberleben?
2. Sind unter den verschiedenen Therapiemodalitäten unterschiedliche Faktoren einflussnehmend?
3. Welche Variablen können bekannte Prognosefaktoren ergänzen?
4. Ergeben sich Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Ausprägungen der Prädiktoren?

2 Material und Methoden

Die Patientendaten wurden mit dem im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, verwendeten Programm Orbis® sowie analogen Patientenakten des Archivs der dortigen Klinik für Dermatologie erhoben. Die Daten wurden anonymisiert in eine vorgefertigte Tabelle mit Microsoft® Excel® (Versionen 2010 und 2016) übertragen. Ein positives Votum durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck liegt vor (im Anhang).

2.1 Patientenkollektiv und Einteilung

In die Studie wurden 147 Patienten der Universitätshautklinik Lübeck im inoperablen Stadium IIIc (n = 1) und Stadium IV (n = 146) eingeschlossen, die dort im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 21.12.2015 behandelt wurden. Einfachheitshalber wird im Folgenden vom Stadium IV gesprochen.

Die Patienten wurden retrospektiv auf bekannte prognostische Faktoren des fortgeschrittenen Melanoms sowie prädiktive Faktoren hinsichtlich der Therapie untersucht. Die Begriffe „prädiktiv“ und „prognostisch“ wurden gesondert aufgelistet, da in dieser Arbeit sowohl das Gesamtüberleben als auch das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben analysiert wurden. Dafür wurden jeweils das Gesamtkollektiv und zusätzlich fünf anhand der Primärtherapie eingeteilte Subgruppen betrachtet (Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie, Metastasektomie und zielgerichtete Therapie). Um bei der statistischen Auswertung die Bildung zu vieler und zu kleiner Untergruppen zu vermeiden, wurde ein Patient, der sowohl einer medikamentösen Therapie als auch einer Bestrahlung und/ oder einer Metastasektomie unterzogen wurde, anhand der Medikamentengruppe eingeteilt. Bestrahlungspatienten und Patienten, die eine Bestrahlung und auch eine Metastasektomie erhielten, wurden zusammengefasst.

Die Überlebenszeiten wurden unabhängig von der Therapieform ab Beginn der Primärtherapie gemessen.

2.2 Prognostische und prädiktive Faktoren

Betrachtet wurden zum einen allgemeine, klinische Variablen:

- **Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Stadium IV**
kontinuierlich, ≤ 44/ 45-64/ ≥ 65 Jahre
- **Geschlecht**
männlich, weiblich

- **Body-Mass-Index#**
kontinuierlich, Unter-/ Normalgewicht/ Übergewicht/ Adipositas
- **Nikotinkonsum#**
ja/ nein bzw. Ex-Raucher
- **Vorhandensein eines Zweitmalignoms oder -melanoms**
ja/ nein
- **ECOG Performance Status#**
0/ 1-4 bzw. 0-1/ 2-4
- **Art der Primärtherapie**
Bestrahlung/ Chemotherapie/ Immuntherapie/ Metastasektomie/
Zielgerichtete Therapie.

Zum anderen wurden spezifische Faktoren bezüglich des Melanoms untersucht:

- **Lokalisation des Primarius**
bekannt oder unbekannt
- **Klinischer Subtyp**
SSM, ALM, NM, MUP, sonstige
- **Ulzeration des Primarius**
ja/ nein
- **Mutationen**
c-Kit, BRAF, NRAS, Wildtyp
- **Fernmetastasen-freies Überleben**
 $\leq 36 / > 36$ Monate
- **M-Stadium nach aktueller AJCC-Einteilung#**
M1a, M1b, M1c, M1d; M1a-c / M1d
- **Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ#**
 $< 3 / \geq 3$
- **Anzahl metastasierter Organe#**
kontinuierlich; $< 3 / \geq 3$
- **Symptomatische Metastasen#**
ja/ nein.

Außerdem wurden Laborwerte vor Beginn der Erstlinientherapie erfasst:

- **LDH#**
Bezug zur Oberen Normgrenze: Normwertig/ 1 bis < 2 ULN/ ≥ 2 ULN

- **S100#**
normwertig/ erhöht
- **CRP#**
kontinuierlich; < 10 mg/l bzw. ≥ 10 mg/l
- **Leukozyten#**
< 10.000/μl bzw. ≥ 10.000/μl
- **Lymphozyten#**
< 1.100/μl bzw. ≥ 1.100/μl
- **Neutrophile#**
< 7.500/μl bzw. ≥ 7.500/μl
- **Eosinophile Granulozyten#**
< 50/μl bzw. ≥ 50/μl.

Die mit einem „#“ gekennzeichneten Variablen beziehen sich auf den Zeitpunkt des Beginns der Primärtherapie im Stadium IV. Die Laborwerte wurden teilweise sowohl als kontinuierliche Variable als auch als gruppierte bzw. kategoriale Variable betrachtet.

Als Normgrenzen wurden für die LDH 250 U/l und für das S-100B 0,11 ng/ml bestimmt. Während CRP-Spiegel ab 5 mg/l als erhöht gelten, wurde in dieser Arbeit eine Grenze von 10 mg/l festgelegt, um den Einfluss deutlich erhöhter Werte auf die Endpunkte darzulegen. Dabei wurde sich an der Arbeit von Fang et al. orientiert (Fang et al., 2015).

Untersucht wurde in dieser Arbeit der Einfluss der oben genannten Faktoren auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das beste Ansprechen. Das Therapieansprechen des Patientenkollektivs wurde anhand klinischer Untersuchungen und der Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST) bewertet (Eisenhauer et al., 2009). Angegeben wurde das objektiv beste Therapieansprechen im Verlauf der Erstlinientherapie. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mit Hilfe des Intervalls zwischen Therapiebeginn und nächstem Progress berechnet. Sowohl ein Fortschreiten der Metastasierung als auch das Versterben des Patienten wurden als Progress gewertet. Das Gesamtüberleben wurde ab Beginn der Primärtherapie bis zum Tod des Patienten gemessen.

Lebten die Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes noch oder war das Todesdatum unbekannt, wurde das Gesamtüberleben mit dem Datum berechnet, an dem der letzte ärztliche Kontakt bestand.

2.3 Statistik

Die erhobenen Patientendaten wurden mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 24) ausgewertet. Hinsichtlich der Auswahl und Durchführung der notwendigen

statistischen Verfahren fand eine Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck statt. Daneben wurde A. Bühls „SPSS 23 – Einführung in die moderne Datenanalyse“ (Bühl, 2016) für die Auswertung genutzt.

Mit dem SPSS® wurden die Variablen zunächst deskriptiv analysiert, wobei Häufigkeiten, Lagemaße und Streuungen der verschiedenen Parameter ermittelt wurden.

Univariate Analysen wurden hinsichtlich des Einflusses der Variablen auf das Ansprechen, das PFS und das OS durchgeführt. Für das OS sowie das PFS wurde sowohl das Kaplan-Meier-Verfahren als auch eine univariate Cox-Regressionsanalyse genutzt. Mit Hilfe der Cox-Regression konnten Hazard Raten (Hazard Ratio: HR) berechnet werden. Kategoriale Variablen wurden Dummy-codiert und der p-Wert mittels Wald-Test bestimmt.

Die Kaplan-Meier-Analyse wurde außerdem zur Bestimmung der medianen Überlebenszeit bzw. der medianen Dauer des PFS herangezogen. Mittels Log-Rang-Test wurden signifikante Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven bestimmt.

Zudem erfolgte die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit des PFS zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Überlebenskurven wurden für die Variablen, die in der multivariaten Analyse signifikant waren, mittels Kaplan-Meier Verfahren dargestellt. Patienten, bei denen der Todeszeitpunkt unbekannt war, oder die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten, wurden in den Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalysen als zensierte Fälle erfasst.

Die Abhängigkeit des Therapieansprechens von den Variablen wurde mit Hilfe der binär logistischen Regression untersucht. Dabei wurden Quotenverhältnisse (Odds Ratios: OR) bestimmt. Im Rahmen der Analyse des Ansprechens wurde das Metastasektomie-Kollektiv nicht in die Berechnungen aufgenommen, da hier kein Ansprechen bestimmt werden konnte. Es wurde für diese Subgruppe nur das PFS und OS berechnet.

Die in den Regressionsanalysen als ‚Referenz‘ bezeichnete Variablenausprägung dient als Vergleichswert. So kann für andere Variablenausprägungen eine Aussage getroffen werden, inwiefern sich das Risiko zu versterben bzw. einen Progress zu erleiden oder die Chance auf ein Therapieansprechen im Verhältnis zur Referenz verändert.

Zwischen den Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte zeigten, wurden untereinander Korrelationsberechnungen vorgenommen. Für nicht normalverteilte, intervallskalierte und ordinalskalierte Variablen wurde die Rangkorrelation nach Spearman angewandt (Bühl, 2016). Zusammenhänge zwischen nominalskalierten Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Außerdem wurden die signifikanten kontinuierlichen Variablen mittels U-Test zwischen den jeweiligen Therapiegruppen verglichen. Hier fiel die Entscheidung gegen den T-Test, weil keine der Variablen normalverteilt war. Auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht.

Material und Methoden

Bestand eine Subgruppe aus weniger als fünf Patienten, so wurden vermeintlich signifikante Ergebnisse nicht angenommen. Als signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ gewertet. Der p-Wert wurde bei multiplen Tests nicht korrigiert, sodass er in diesen Fällen deskriptiv zu betrachten ist und eher als Hinweis auf Zusammenhänge genutzt werden kann, als für eine konkrete Aussage über die Signifikanz. Bei den multivariaten Analysen war keine Korrektur des p-Wertes nötig, sodass die entsprechenden Ergebnisse bei $p < 0,05$ als tatsächlich signifikant gewertet wurden. Zudem wurde ein 95%-Konfidenzintervall (KI) gewählt.

Die multivariate Analyse wurde für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben mit einer Cox-Regressions-Analyse und für das Ansprechen mit binär logistischen Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Variablen mittels Vorwärtsauswahl und Likelihood-Quotienten in die Tests eingeschlossen. Die multivariate Analyse wurde mit den Faktoren durchgeführt, die sich in der univariaten Analyse als signifikante Prädiktoren herausstellten.

Bei der multivariaten Analyse bezüglich des Therapieansprechens wurden zwei Modelle berechnet. Einmal wurden die Therapien als eigenständiger Faktor in die Analyse aufgenommen, das andere Mal weggelassen. Wie zu erwarten war, zeigten die Therapien zuvor in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Ansprechen. Bei Berechnung der zwei Modelle ergaben sich verschiedene unabhängige Prädiktoren.

Variablen, die in der Univarianzanalyse einen Einfluss auf die Endpunkte zeigten, aber nicht in die Multivarianzanalyse eingeschlossen wurden, waren der ECOG-PS, der klinische Subtyp und die neutrophilen Granulozyten. Beim ECOG-PS fehlten mehr als 50 Werte, und es bestand eine Korrelation mit dem Vorhandensein von symptomatischen Metastasen ($p < 0,0001$). Da bei der Analyse des klinischen Subtyps gleiche Gruppen gebildet wurden, die zu signifikanten Ergebnissen führten (MUP/ nicht MUP), wurde die Entscheidung getroffen, den klinischen Subtyp nicht in die multivariate Analyse aufzunehmen. Die Neutrophilen wurden wegen einer hohen Korrelation ($p < 0,0001$) mit den Leukozyten und der Bildung zu kleiner Subgruppen ausgeschlossen.

Da sich die signifikanten Ergebnisse in der multivariaten Analyse vor allem auf die zwei größten Therapiegruppen (Chemo- und zielgerichtete Therapie) bezogen, liegt darauf auch das Hauptaugenmerk in der Diskussion.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

147 Melanom-Patienten der Universitätshautklinik Lübeck, die sich im inoperablen Stadium IIIC oder IV befanden, wurden in die Studie eingeschlossen. Davon waren 63 Frauen (42,9%) und 84 Männer (57,1%). Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung des Stadium IV (inoperablem IIIC) betrug 62,7 Jahre, der Median 65 Jahre (Spannweite 26-90 Jahre). Die Altersverteilung ist der Abbildung 2 zu entnehmen.

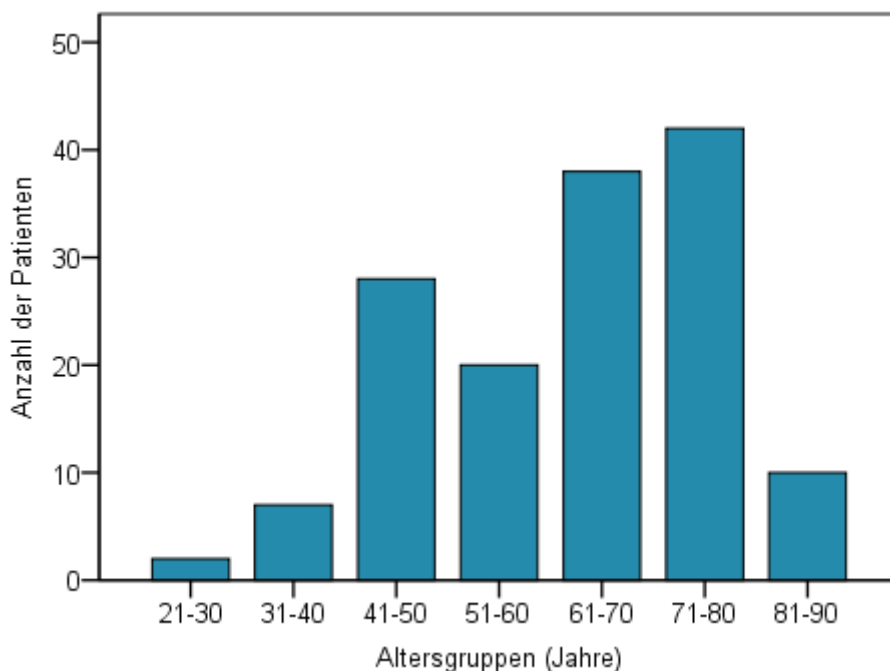


Abbildung 2: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Stadium IV/ inoperables IIIC.

Anzahl der Patienten in verschiedenen Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Ein Patient des Kollektivs befand sich zu Beginn des Beobachtungszeitraumes im Stadium IIIC, die restlichen 146 Patienten hatten bereits Fernmetastasen. Im Folgenden wird, wenn nicht anders beschrieben, vom Stadium IV berichtet, welches aber den einzelnen Patienten im Stadium IIIC einschließt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da sich die Therapieempfehlungen für diese Patientengruppe nicht unterscheiden.

3.1.1 Charakterisierung der Patienten

Die erhobenen Faktoren sind in Tabelle 40 im Anhang dargestellt. Der Median des Body-Mass-Index betrug 25,65 kg/m² bei einem Minimum von 17,24 kg/m² und einem Maximum von 48,68 kg/m². Mehr als die Hälfte des Kollektivs (57,1%; n = 84) war übergewichtig oder

adipös, während 38,8% (n = 57) der Patienten einen erniedrigten oder normalen BMI aufwiesen. Bei den restlichen Patienten (n = 6) konnte der BMI nicht ermittelt werden.

In 124 Fällen konnte das Rauchverhalten erfragt werden. Etwa ein Fünftel (19,7%; n = 29) gab an, Zigaretten zu rauchen, 65% (n = 95) waren Nichtraucher oder hatten in der Vergangenheit Nikotin konsumiert.

43 Patienten (29,3%) litten an einem Zweitmalignom. In 11 Fällen war dies ein weiteres Melanom. In dieser Arbeit wurden aufgrund der geringen Anzahl die Zweitmelanome nicht gesondert betrachtet. Entweder waren die Patienten in der Vergangenheit erkrankt gewesen oder das Zweitmalignom war auch während der Therapie des Melanoms existent. Der Großteil der 83 Patienten, deren ECOG-Status bei Beginn der Primärtherapie erfasst wurde, konnte einem ECOG-Performance Status von 0 (n = 44; 53%) oder 1 (n = 24; 28,9%) zugeordnet werden. Die verbliebenen 15 Patienten wurden mit einem ECOG-Status von 2 bis 4 schlechter eingestuft.

3.1.2 Der Primarius

Der Primärtumor befand sich vor allem am Stamm (32,7%; n = 48) und der unteren Extremität (26,5%; n = 39). Arme und Hände waren in 15,6% der Fälle (n = 23), Kopf und Hals in etwa 13% (n = 19) betroffen. Bei 13 Patienten konnte kein Primarius entdeckt werden. Hierfür wurde das Melanom mit unbekannter Primärlokalisierung (MUP) definiert. Tumoren am Genital (n = 4) und dem Ösophagus (n = 1) wurden „Sonstigem“ zugeordnet. Dominierend in der Einteilung nach klinischem Subtyp waren die nodulären Melanome und die superfiziell spreitenden Melanome, die jeweils etwa ein Viertel des Kollektivs ausmachten. Gefolgt wurden sie vom akral-lentiginösen Melanom (9,5%; n = 14). Des Weiteren lagen 6 Schleimhautmelanome und jeweils ein desmoplastisches und ein Lentigo-maligna-Melanom vor.

Rund 30% (n = 44) der Primärtumoren waren ulzeriert. Für 17% (n = 25) gab es keine Angabe bezüglich der Ulzeration.

Mutationen im cKIT-Gen konnten bei 8 Patienten (5,4%), BRAF-Mutationen bei 49 Patienten (33,3%) und NRAS-Mutationen bei 13 Patienten registriert werden. 87,8% der BRAF-Mutationen waren V600-Mutationen. Die Fälle, in denen sowohl eine cKIT als auch BRAF-Mutation (n = 1) bzw. cKIT- und NRAS-Mutation (n = 4) vorlagen, wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Hinsichtlich der relativ hohen Anzahl der fehlenden Werte zu Zweitmutationen wurde angenommen, dass bei Patienten mit Mutationen nicht angegeben wurde, wenn bei den weiteren Genen ein Wildtyp vorlag.

3.1.3 Metastasen

Melanome, die mit Fernmetastasen einhergingen, ohne dass vorher regionäre Metastasen zu erkennen waren, konnten bei 38,8% der Patienten (n = 57) erfasst werden. Bei ca. 44,9% des Kollektivs (n = 66) kam es zunächst zu einem Lokalrezidiv. Bei den fehlenden Patienten konnte die Sequenz der Metastasierung nicht ermittelt werden. Der Median der Überlebenszeit von der Erstdiagnose des Melanoms bis zum Auftreten von Fernmetastasen (Distant-Metastasis-free-Survival = DMFS) betrug 27 Monate mit einem Minimum von einem Monat und einem Maximum von 260 Monaten. 19% (n = 28) erreichten dabei ein DMFS von bis zu einem Jahr. Bei 49,7% (n = 73) traten Fernmetastasen innerhalb von 36 Monaten auf. 29,3% entwickelten hingegen erst nach dieser Zeit Metastasen.

Das M-Stadium zum Start der Primärtherapie wurde nach der 8. Version der AJCC-Klassifizierung eingeteilt. Danach konnten 33 Patienten (22,4%) dem Stadium M1a, 36 Patienten (24,5%) dem Stadium M1b, 45 Patienten (30,6%) dem Stadium M1c und 32 Patienten (21,8%) aufgrund ihrer zentralnervösen Metastasen dem Stadium M1d zugeordnet werden (Abbildung 3).

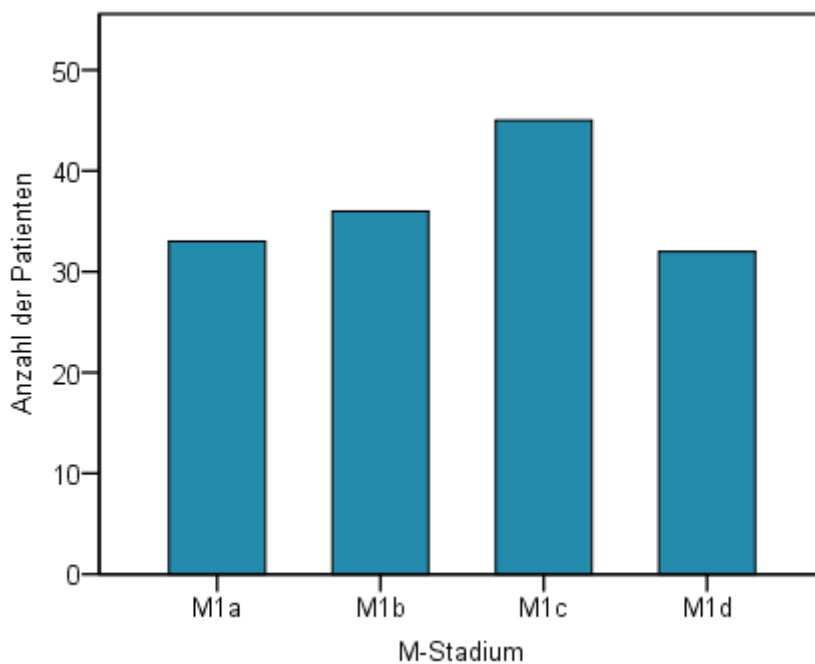


Abbildung 3: Häufigkeit der M-Stadien. Häufigkeit der M-Stadien nach aktueller Einteilung des American Joint Committee on Cancer. M1a: Metastasen in Haut, Weichteilen (inkl. Muskeln), oder nicht regionalen Lymphknoten; M1b: Pulmonale Metastasen; M1c: Viszerale Metastasen; M1d: Metastasen im zentralen Nervensystem.

Ergebnisse

41 Patienten hatten weniger als 3 Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ, 105 Patienten hatten mindestens 3 Metastasen im betroffenen Organ.

Etwa zwei Drittel der Patienten (n = 95) wiesen weniger als drei von Metastasen befallene Organe auf, während das restliche Drittel (n = 51) drei und mehr metastasierte Organe hatte. Der Median diesbezüglich lag bei 2 (Spannweite 1-9).

51 Patienten (ca. 35%) wiesen symptomatische Metastasen auf. Bei 16 Patienten (ca. 11%) gab es dazu keine Angaben. Die Beschwerden äußerten sich z. B. in Schmerzen, zentralnervösen Funktionseinschränkungen und Blutungen.

3.1.4 Laborwerte

Es wurden aus der Literatur bekannte, einflussnehmende Laborwerte erhoben. LDH, S100-B und CRP sind in Tabelle 5 dargestellt. Der Median der LDH lag bei 253 U/l. 52 Patienten hatten einen physiologischen Spiegel, bei 36 Patienten war der LDH-Wert um das 1 bis < 2-fache und in 21 Fällen um mindestens das 2-fache erhöht. Der mediane S100-B-Wert lag prätherapeutisch bei 0,25 ng/ml. 32 Patienten hatten normale und 64 Patienten erhöhte Werte. Das CRP lag im Median bei 12,8 mg/l. Hierbei zeigten sich in 24 Fällen normale Werte und in 67 Fällen ein erhöhtes CRP.

Laborwert	Referenz-Wert	Median (Spannweite)	Normwertig (%)	Erhöht (%)	Fehlende Werte (%)
LDH (U/l)	250,0	253 (108-3877)	52 (35,4)	1 bis < 2 ULN: 36 (24,5) ≥ 2 ULN: 21 (14,3)	38 (25,9)
S100-B (ng/ml)	0,11	0,25 (0,03-70000)	32 (21,8)	64 (43,5)	51 (34,7)
CRP (mg/l)	10,0	12,8 (0,3-292)	43 (29,3) ^a	48 (32,7) ^b	56 (38,1)

Tabelle 5: LDH, S100-B und CRP vor Primärtherapie. LDH = Laktatdehydrogenase, CRP = C-reaktives Protein, ^a = < 10 mg/l, ^b = ≥ 10 mg/l, ULN = Upper Limit of Normal.

Der Median der Leukozyten-Zahl lag bei 7985/μl. 66% der Patienten hatten weniger als 10.000 Leukozyten/μl, 18,4% darüberliegende Werte. Die mediane Lymphozyten-Zahl lautete 1410/μl. 23,8% der Patienten hatten Werte unter 1.100 Zellen/μl. Spiegel ab 1.100 Zellen/μl konnten bei 47,6% gesichtet werden. Die Neutrophilen-Menge lag im Median bei 5391/μl. 51% der Patienten wiesen weniger als 7.500 neutrophile Granulozyten/μl auf, während 9,5% höhere Werte zeigten. In 39,5% der Fälle konnten die Neutrophilen nicht

ermittelt werden. Die Anzahl der Eosinophilen war bei zwei Drittel der Patienten bekannt. Der Median lautete 123/ μ l. 7,5% der Patienten hatten Werte unter 50 Zellen/ μ l und 59,2% mindestens 50 Eosinophile/ μ l.

3.1.5 Erstlinientherapie

Die am stärksten vertretene Therapiegruppe stellte mit 64 Patienten (43,5%) die der Chemotherapie dar. Danach folgte die zielgerichtete Therapie mit 33 Patienten (22,4%) und die operative Therapie mit 25 Fällen (17,0%). 17 Patienten (11,6%) erhielten eine Immuntherapie, 8 Patienten (5,4%) wurden einer Bestrahlung oder Bestrahlung und OP unterzogen (Abbildung 4).

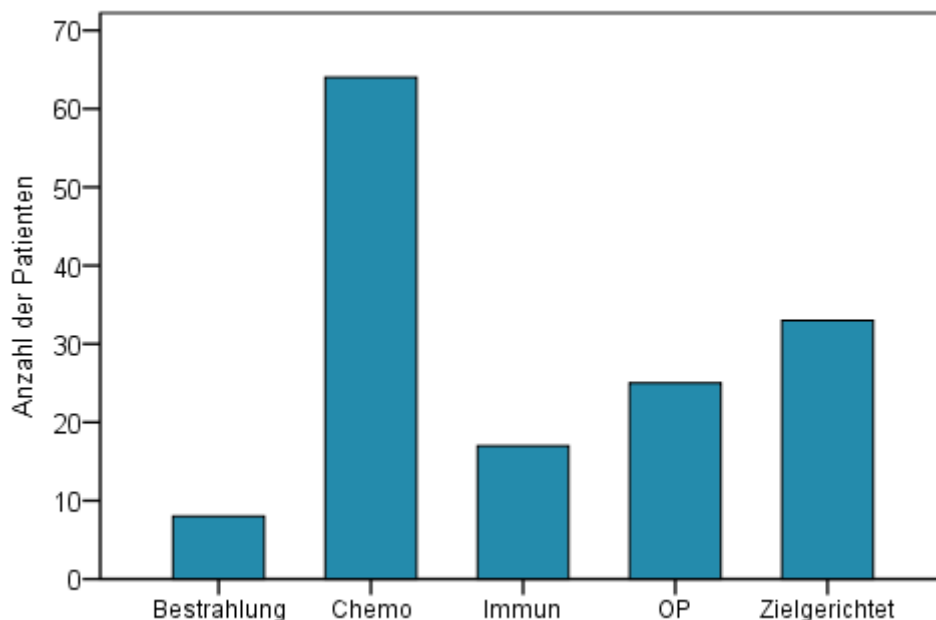


Abbildung 4: Häufigkeit der Therapiegruppen. Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen: Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie, Metastasektomie (OP) und zielgerichtete Therapie.

Bei über 75% der Patienten beinhaltete die Chemotherapie DTIC. Weitere Chemotherapeutika waren Gemcitabin und Treosulfan, Platinderivate (Cisplatin und Carboplatin), Paclitaxel, Temodal und Fotemustin.

25 Patienten (75,8%) mit zielgerichteter Therapie wurden mit einem BRAF-Inhibitor behandelt. Jeweils 3 Patienten (9,1%) erhielten eine Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren bzw. sonstigen Proteinkinaseinhibitoren. 2 Patienten (6,1%) wurden mit einer MEK-Inhibitor-Monotherapie behandelt.

Ergebnisse

Von den 25 Patienten, die primär operiert worden sind, war bei 21 Patienten (84%) nur ein Organsystem von Metastasen befallen. Zwei der Patienten besaßen operable viszerale sowie Lymphknotenmetastasen, ein Patient Lymphknoten- und Hautmetastasen. Die OP-Patienten hatten weniger befallene Organe als die restlichen Patienten ($p < 0,0001$).

Im Rahmen der Immuntherapie-Gruppe erhielten 9 Patienten (52,9%) Ipilimumab, die restlichen 8 Patienten (47,1%) Interferon oder Vakzinierungen.

3.2 Ansprechen, progressionsfreies und Gesamtüberleben

Nach Ausschluss der OP-Patienten, bei denen kein Ansprechen im eigentlichen Sinne bestimmt werden kann, konnte für 113 Patienten das beste Gesamtansprechen nach Erstlinientherapie ermittelt werden. 12 Patienten (10,6%) zeigten eine komplette Remission (CR), jeweils 17 Patienten (15%) eine partielle Remission (PR) bzw. stabile Erkrankung (SD) und 67 Patienten (59,3%) eine progressive Erkrankung (PD). Daraus ergab sich eine objektive Ansprechrates (ORR) von 25,7%. Das beste Ansprechen sowie die ORR sind der Tabelle 6 zu entnehmen. Unabhängig von der gewählten Primärtherapie bildeten die Patienten mit einem Progress stets die größte Untergruppe. Bei fünf bestrahlten Patienten zeigte sich eine ORR von 40%. Nur 14,5% der chemotherapeutisch behandelten Patienten hatten eine komplette oder partielle Remission. Unter Immuntherapie waren es nur 5,9% und unter zielgerichteter Therapie 58,6%.

	ORR	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Alle Patienten (n = 113)	25,7%	12 (10,6)	17 (15)	17 (15)	67 (59,3)
Bestrahlung (n = 5)	40%	1 (20)	1 (20)	1 (20)	2 (40)
Chemotherapie (n = 62)	14,5%	4 (6,5)	5 (8,1)	15 (24,2)	38 (61,3)
Immuntherapie (n = 17)	5,9%	1 (5,9)	-	1 (5,9)	15 (88,2)
Zielgerichtete Therapie (n = 29)	58,6%	6 (20,7)	11 (37,9)	-	12 (41,4)

Tabelle 6: Bestes Ansprechen der Erstlinientherapie. ORR = Objektive Ansprechrates, CR = Komplette Remission, PR = Partielle Remission, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progressive Erkrankung.

Unter Immuntherapie konnte nur in einem Fall ein Ansprechen beobachtet werden, weshalb für diese Subgruppe keine binär-logistische Regression durchgeführt wurde.

Ergebnisse

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3 Monaten (95%-Konfidenzintervall: KI 2,3-3,7). Bereits nach einem halben Jahr lag die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit nur bei 32,2% (Abbildung 5), nach einem Jahr bei 19,4% und nach 2 Jahren bei 10,2%. Die maximale PFS-Dauer betrug 90 Monate.

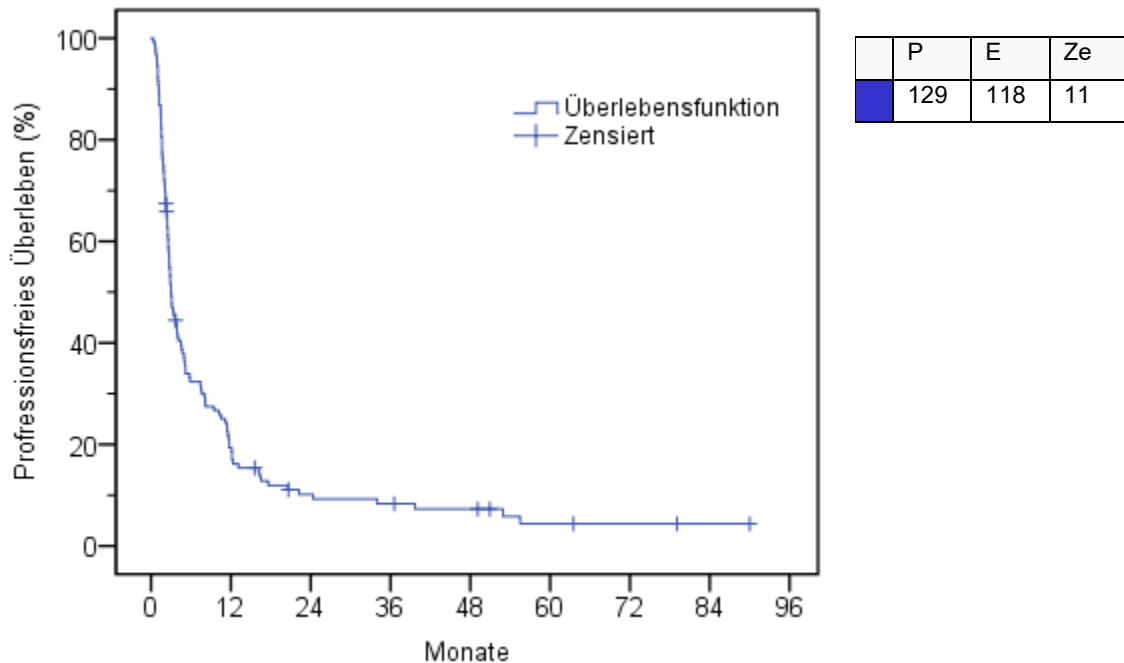


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens aller Patienten. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen.

Das Gesamtüberleben seit Therapiebeginn ist mittels Kaplan-Meier-Kurve in der Abbildung 6 dargestellt. Das mediane OS betrug 11 Monate (KI 7,3-14,7). Die 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) nach Kaplan-Meier lag bei 64%, die 1-Jahres-ÜLW bei 46,5%, die 2-Jahres-ÜLW bei 30,5% und die 4-Jahres-ÜLW bei 17,4%. 8 Patienten überlebten länger als 6 Jahre, 5 Patienten länger als 7 Jahre. Das maximale Gesamtüberleben betrug knapp 11 Jahre.

Ergebnisse

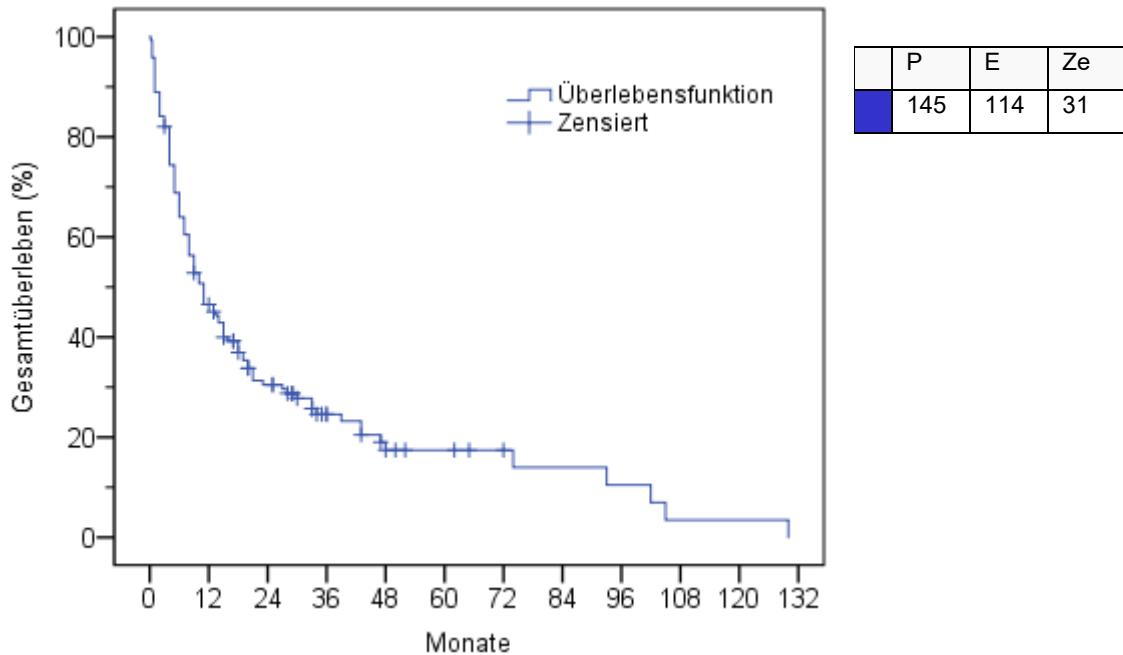


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen.

3.3 Univariate Analyse

In der Univarianzanalyse wurden die in Tabelle 40 aufgelisteten Variablen auf einen signifikanten Einfluss bezüglich des Ansprechens, des PFS und OS untersucht. Aufgrund zu kleiner Subgruppen war die univariate Analyse für die Patienten mit Bestrahlung, Immuntherapie oder OP eingeschränkt bzw. nicht beurteilbar.

3.3.1 Ansprechen

Unter zielgerichteter Therapie erhöhten sich die Chancen auf ein Therapieansprechen im Vergleich zur Chemotherapie um das ca. 8-fache (Odds Ratio: OR 8,34; KI 3,0-23,19; $p < 0,0001$) und im Vergleich zur Immuntherapie um das ca. 23-fache (OR 22,67; KI 2,64-194,82; $p = 0,0045$). Nur ein Patient zeigte unter Immuntherapie ein Ansprechen. Die Odds Ratio von zielgerichteter Therapie und dem restlichen Kollektiv betrug 8,5 (KI 3,26-22,18; $p < 0,0001$). Beim Vergleich der Chemotherapie mit den restlichen Verfahren war die Chance auf ein Ansprechen deutlich erniedrigt (OR 0,26; KI 0,11-0,65; $p = 0,0038$).

Patienten, die eine zielgerichtete Therapie erhielten, hatten eine höhere Chance auf ein Ansprechen bei einem ECOG Status von „0“ – im Gegensatz zu darüberliegenden Werten (OR 7,33; KI 1,11-48,26; $p = 0,0382$).

Ergebnisse

Mit dem Vorliegen von weniger als drei Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ, im Vergleich zu drei und mehr Metastasen, stieg die Ansprech-Chance im gesamten Kollektiv um das 3,4-fache (OR 3,4; KI 1,37-8,48; $p = 0,0086$).

Die Odds Ratio bei weniger als drei Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ unter zielgerichteter Therapie, im Vergleich zu drei und mehr Metastasen, lag bei 9,78 (KI 1,02-93,5; $p = 0,0478$).

Auch die Anzahl von metastasierten Organen spielte bei Patienten mit zielgerichteter Therapie hinsichtlich des Ansprechens eine Rolle. Das Chancenverhältnis eines Ansprechens der Erstlinientherapie bei weniger als drei betroffenen Organen, im Vergleich zu drei und mehr Organen, lag deutlich zugunsten der geringeren Anzahl bei 6,5 (KI 1,26-33,58; $p = 0,0255$).

Im gesamten Kollektiv hatten Patienten mit erhöhter LDH eine verminderte Wahrscheinlichkeit auf ein Therapieansprechen (OR 0,36; KI 0,14-0,92; $p = 0,0319$). Dies zeigte sich auch bezüglich des Ansprechens einer Chemotherapie bei erhöhter LDH (OR 0,07; KI 0,01-0,62; $p = 0,017$).

Auch ein erhöhtes CRP ab 10 mg/l wirkte sich negativ auf das Ansprechen aus (OR 0,24; KI 0,08-0,72; $p = 0,0102$). Bezogen auf die Patienten mit zielgerichteter Therapie betrug das Chancenverhältnis 0,1 (KI 0,01-0,74; $p = 0,0241$).

Die hier genannten Variablen, welche in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Ansprechen zeigen, sind in der Tabelle 41 im Anhang zusammengefasst.

3.3.2 Progressionsfreies Überleben

3.3.2.1 Erstlinientherapie

Verglich man die verschiedenen Therapieregimes miteinander, ergab sich kein signifikanter Unterschied im PFS (Log-Rang-Test: $p = 0,6942$). Das mediane PFS der Patienten mit Bestrahlung betrug 2,5 Monate (KI 1,1-3,9). Nach dem Beginn einer Chemotherapie überlebten die Patienten im Median 2,8 Monate (KI 1,7-3,9) ohne einen Progress. Unter Immuntherapie betrug das PFS 2,7 Monate (KI 2,4-3,0), unter zielgerichteter Therapie 4,1 Monate (KI 1,5-6,6) und bei operierten Patienten 3,6 Monate (KI 1,9-5,4).

3.3.2.2 ECOG-PS

Nach Unterteilung der Patienten mittels ECOG-Status war ein Unterschied im PFS zu erkennen (Log-Rang-Test: $p = 0,0151$): Patienten mit einem ECOG bis ‚1‘ hatten ein medianes PFS von 3,9 Monaten (KI 2,0-5,7). Ab einem ECOG von ‚2‘ betrug das mediane PFS 2,2 Monate (KI 0,6-3,8). Unter zielgerichteter Therapie ergab sich ein Unterschied beim Vergleich von ECOG-PS-Werten von ‚0‘ und ≥ 1 : Das mediane PFS bei einem ECOG

Ergebnisse

von ,0' lag bei 11,4 Monaten (KI 6,9-16,0), bei höherem ECOG bei 2,2 Monaten (KI 1,3-3,2; Log-Rang-Test: $p = 0,0182$). Die Quotenverhältnisse sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
ECOG PS (A)		
≤ 1	0,44 (0,22-0,87)	0,0185
≥ 2	Referenz	
ECOG PS (Z)		
0	0,27 (0,09-0,86)	0,0265
≥ 1	Referenz	

Tabelle 7: Univariate Analyse: Einfluss des ECOG PS auf das PFS. ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; Z = Zielgerichtete Therapie.

3.3.2.3 Lokalisation des Primarius

Das mediane PFS bei unbekanntem Primarius (1,5 Monate; KI 1,4-1,7) unterschied sich gegenüber den Tumoren bekannten Ursprungs (3,1 Monate; KI 2,2-4,1; Log-Rang: $p = 0,0018$). Das Hazard Verhältnis betrug 2,52 (KI 1,38-4,62; $p = 0,0027$; Tabelle 8).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Primärlokalisierung (A)		
MUP	Referenz	0,0027
Nicht MUP	0,4 (0,22-0,73)	

Tabelle 8: Univariate Analyse: Einfluss der Primärlokalisierung auf das PFS. MUP = Melanom mit unbekanntem Primarius; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten.

3.3.2.4 Klinischer Subtyp

Ähnlich wie bei der Primärlokalisierung unterschied sich das PFS verschiedener Subtypen vom PFS des MUP (Medianes PFS: 1,5 Monate; KI 1,4-1,7). Der Unterschied bestand zum PFS des nodulären Melanoms (Median 4,7 Monate; KI 2,5-6,9; Log-Rang: $p = 0,0007$) sowie zum PFS des superfiziell spreitenden Melanoms (Median 3 Monate; KI 2,1-3,9; Log-Rang: $p = 0,0158$). Die Hazard Verhältnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Klinischer Subtyp (A)		
MUP	Referenz	
NM	3,19 (1,6-6,36)	0,0010
SSM	2,66 (1,32-5,36)	0,0060

Tabelle 9: Univariate Analyse: Einfluss des klinischen Subtyps auf das PFS. MUP = Melanom mit unbekanntem Primarius; NM = Noduläres Melanom; SSM = Superfiziell spreitendes Melanom; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten.

3.3.2.5 Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ

Das mediane PFS bei weniger als drei Metastasen betrug 4,9 Monate (KI 0,3-9,5), bei mindestens 3 Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ 2,7 Monate (KI 2,2-3,2; Log-Rang: $p = 0,0133$). Das Risiko eines Progresses war bei weniger als drei Metastasen deutlich geringer (Tabelle 10).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Anzahl MT M best. Organ (A)		
< 3	0,6 (0,4-0,9)	0,0146
≥ 3	Referenz	

Tabelle 10: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs auf das PFS. MT M best. = Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten.

3.3.2.6 Anzahl metastasierter Organe

Bei Betrachtung der Anzahl metastasierter Organe als kontinuierliche Variable erhöhte sich mit jedem weiteren befallenen Organ das Progressionsrisiko (Tabelle 11).

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Anzahl mt. Organe (A) kontinuierlich	1,37 (1,16-1,62)	0,0002
Anzahl mt. Organe (C) kontinuierlich	1,37 (1,01-1,88)	0,0464
Anzahl mt. Organe (Z) kontinuierlich	1,87 (1,32-2,64)	0,0004
Anzahl mt. Organe (I) kontinuierlich	4,66 (1,67-13,01)	0,0033
Anzahl mt. Organe (O) kontinuierlich	2,54 (1,2-5,37)	0,0146

Tabelle 11: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der metastasierten Organe auf das PFS.
Mt. = metastasiert; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie; I = Immuntherapie; O = Operation.

3.3.2.7 Symptomatische Metastasen

Patienten mit symptomatischen Metastasen hatten ein medianes PFS von 2,5 Monaten (KI 2,1-2,9), symptomfreie Patienten ein PFS von 3,6 Monaten (KI 1,7-5,6; Log-Rang: $p = 0,0388$, Risikoreduktion siehe Tabelle 12). Das mediane PFS bei symptomatischen Metastasen unter Chemotherapie betrug 2,4 Monate (KI 1,5-3,4), ohne Symptome 3,1 Monate (KI 0,6-5,6; Log-Rang: $p = 0,0359$). Unter zielgerichteter Therapie betrug das mediane PFS mit Symptomen 2,8 Monate (KI 1,6-3,9) im Gegensatz zu 9,5 Monaten PFS (KI 0-19,7) bei beschwerdefreien Patienten (Log-Rang: $p = 0,0344$).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Symptome (A) ja nein	Referenz 0,65 (0,43-0,98)	0,0411
Symptome (C) ja nein	Referenz 0,53 (0,29-0,97)	0,0397
Symptome (Z) ja nein	Referenz 0,38 (0,15-0,96)	0,0403

Tabelle 12: Univariate Analyse: Einfluss symptomatischer Metastasen auf das PFS.
HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie.

3.3.2.8 LDH

Bei erhöhten LDH-Werten war das PFS verkürzt. Das PFS betrug bei einer prätherapeutischen LDH von 1 bis < 2 ULN 2,3 Monate (KI 1,2-3,5), bei 2 ULN und mehr 1,5 Monate (KI 0-3,4). Diese Werte unterschieden sich laut Log-Rang Test mit p-Werten von 0,0012 und 0,012 signifikant vom PFS unter normalen LDH-Spiegeln (Median: 5,2 Monate; KI 1,8-8,5). Die Hazard Ratios sind jeweils in Tabelle 13 aufgelistet. Nach der Einteilung der Verhältnisse der LDH zum oberen Normgrenzwert ergaben sich bei den Patienten mit Chemotherapie für 1 bis <2ULN ein medianes PFS von 1,7 Monaten (KI 1,0-2,4) und 1,1 Monate ab 2 ULN (KI 0,3-2,0). Diese unterschieden sich signifikant vom PFS bei normwertiger LDH (Log-Rang: Normal vs. 1 bis < 2 ULN: p = 0,0054; Normal vs. \geq 2 ULN: p = 0,144). Für die weiteren Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Aufgrund der Literaturrecherche bezüglich der Bedeutung der LDH für das PFS unter zielgerichteter Therapie wurden die entsprechenden Werte dennoch dargestellt. Bei den Patienten mit zielgerichteter Therapie war sowohl bei 1 bis < 2 ULN als auch ab 2 ULN die Tendenz einer Risikoerhöhung zu erkennen. Das mediane PFS betrug für normale LDH-Werte 9,5 Monate (KI 0,8-18,2), für eine LDH von 1 bis < 2 ULN 3,4 Monate (KI 1,8-5,0) und für LDH-Werte ab 2 ULN 2,2 Monate (1,9-2,4). Der Vergleich von normaler LDH und einer Erhöhung ab 2 ULN war nur knapp über der Grenze zur Signifikanz (p = 0,0557).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
LDH (A)		
Normwertig	Referenz	
1 bis < 2 ULN	1,99 (1,24-3,2)	0,0044
\geq 2 ULN	2,12 (1,15-3,91)	0,0156
LDH (C)		
Normwertig	Referenz	
1 bis < 2 ULN	2,17 (1,17-4,02)	0,0138
\geq 2 ULN*	1,95 (0,78-4,91)	0,1548
LDH (Z)		
Normwertig	Referenz	
1 bis < 2 ULN	1,97 (0,68-5,68)	0,2100
\geq 2 ULN	3,01 (0,97-9,27)	0,0557

Tabelle 13: Univariate Analyse: Einfluss der LDH auf das PFS. LDH = Laktatdehydrogenase; ULN = Obere Normwertgrenze; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; * 7 Patienten.

Ergebnisse

Die Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei Chemotherapie in Abhängigkeit von der LDH ist in Abbildung 7 zu sehen.

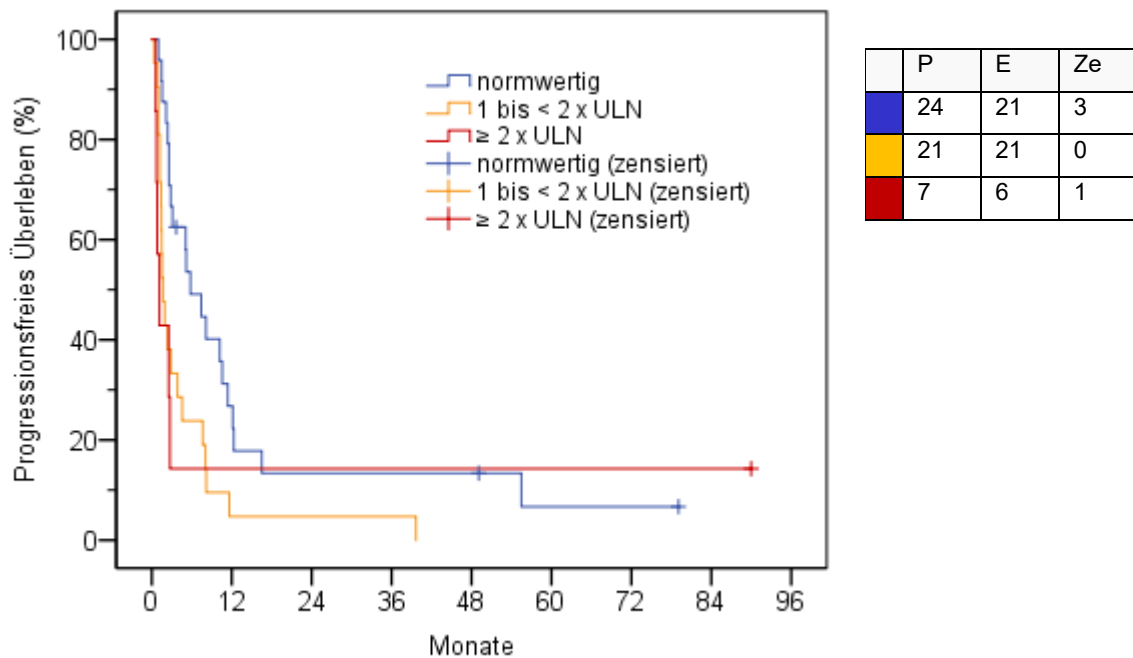


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des PFS der Chemotherapie-Patienten – abhängig vom LDH-Level. LDH = Laktatdehydrogenase, ULN = Upper Limit of normal, P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen, blau = normwertige LDH, orange = 1 bis < 2 ULN, rot = ≥ 2 ULN.

3.3.2.9 S100-B

Es zeigt sich der Trend, dass ein erhöhtes S100-B zu einem größeren Progressionsrisiko bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs führt (Tabelle 14). Das mediane PFS bei normwertigem S100-B betrug 3,1 Monate (KI 1,8-4,5) und bei erhöhtem S100-B 2,4 Monate (KI 1,9-2,9; Log-Rang: p = 0,0647).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
S100-B (A)		
Normal	Referenz	
Erhöht	1,56 (0,97-2,5)	0,0675

Tabelle 14: Univariate Analyse: Einfluss des S100-B auf das PFS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten.

3.3.2.10 CRP

Für das gesamte Patientenkollektiv und die Patienten mit Chemotherapie zeigte sich ein Anstieg der Progressionswahrscheinlichkeit bei einer Erhöhung des CRP (Tabelle 15). Der Vergleich von CRP-Werten < 10 mg/l und ≥ 10 mg/l war nicht signifikant.

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
CRP (A) Kontinuierlich	1,006 (1,002-1,009)	0,0022
CRP (C) Kontinuierlich	1,006 (1,001-1,01)	0,0142

Tabelle 15: Univariate Analyse: Einfluss des C-reaktiven Proteins auf das PFS. CRP = C-reaktives Protein; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie.

3.3.2.11 Leukozyten

Laut Cox-Regressions-Analyse war das Progressionsrisiko bei Leukozyten-Zahlen ab 10.000/μl um 75% erhöht (Tabelle 16). Das mediane PFS bei weniger als 10.000 Leukozyten/μl mit 3,9 Monaten (KI 2,2-5,6) stand dem PFS von 2,5 Monaten bei Werten ab 10.000 Zellen/μl gegenüber (KI 1,9-3,1; Log-Rang: p = 0,0266).

Patienten mit Chemotherapie hatten ein medianes PFS von 1,5 Monaten (KI 0-3,7) bei erhöhten Leukozyten, wohingegen die Patienten mit niedrigeren Werten ein PFS von 4,6 Monaten (KI 1,6-7,5) aufwiesen (Log-Rang: p = 0,0291; Hazard Ratio siehe Tabelle 16).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Leukozyten (A) < 10.000/μl ≥ 10.000/μl	Referenz 1,75 (1,06-2,89)	0,0291
Leukozyten (C) < 10.000/μl ≥ 10.000/μl	Referenz 2,05 (1,06-3,96)	0,0332

Tabelle 16: Univariate Analyse: Einfluss der Leukozyten auf das PFS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie.

3.3.2.12 Neutrophile

Patienten mit mindestens 7500 Neutrophilen/μl vor einer Chemotherapie hatten ein medianes PFS von 0,8 Monaten (KI 0,4-1,2). Das PFS bei niedrigeren Neutrophilen lag bei

Ergebnisse

5,1 Monaten (KI 1,8-8,4; Log-Rang: $p = 0,0007$). Das Risikoverhältnis ist Tabelle 17 zu entnehmen.

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Neutrophile (C)		
< 7.500/ μ l	Referenz	
$\geq 7.500/\mu$ l*	4,45 (1,74-11,4)	0,0019

Tabelle 17: Univariate Analyse: Einfluss der neutrophilen Granulozyten auf das PFS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; C = Chemotherapie; * nur 6 Patienten.

3.3.3 Gesamtüberleben

3.3.3.1 Therapie

Zwischen den Therapiegruppen unterschied sich nur das OS der operierten Patienten von den Patienten mit Chemotherapie im Log-Rang-Test ($p = 0,0369$; siehe Abbildung 8). Das mediane OS von Patienten mit Chemotherapie lag bei 9 Monaten (KI 6,1-11,9), das OS der operierten Patienten bei 21 Monaten (KI 2,0-40,0). Die Risikoveränderung ist in Tabelle 18 dargestellt. Das mediane OS nach Bestrahlung betrug 5 Monate (KI 1,4-7,6), nach Immuntherapie 9 Monate (KI 6,1-11,9) und nach zielgerichteter Therapie 8 Monate (KI 5,8-10,2). Da das Kollektiv der Immuntherapie hinsichtlich der Therapien sehr heterogen war, wurde das OS nach Ipilimumab gesondert bestimmt. Dieses betrug im Median 43 Monate (KI 0-99,3), wobei 55,6% der 9 Fälle zensiert worden sind.

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie		
Bestrahlung	1,36 (0,59-3,17)	0,4726
Chemotherapie	Referenz	
Immuntherapie	0,54 (0,27-1,1)	0,0904
Operation	0,57 (0,33-0,98)	0,0402
Zielgerichtete Therapie	1,0 (0,62-1,62)	0,9998

Tabelle 18: Univariate Analyse: Einfluss der Therapiewahl auf das OS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall.

Ergebnisse

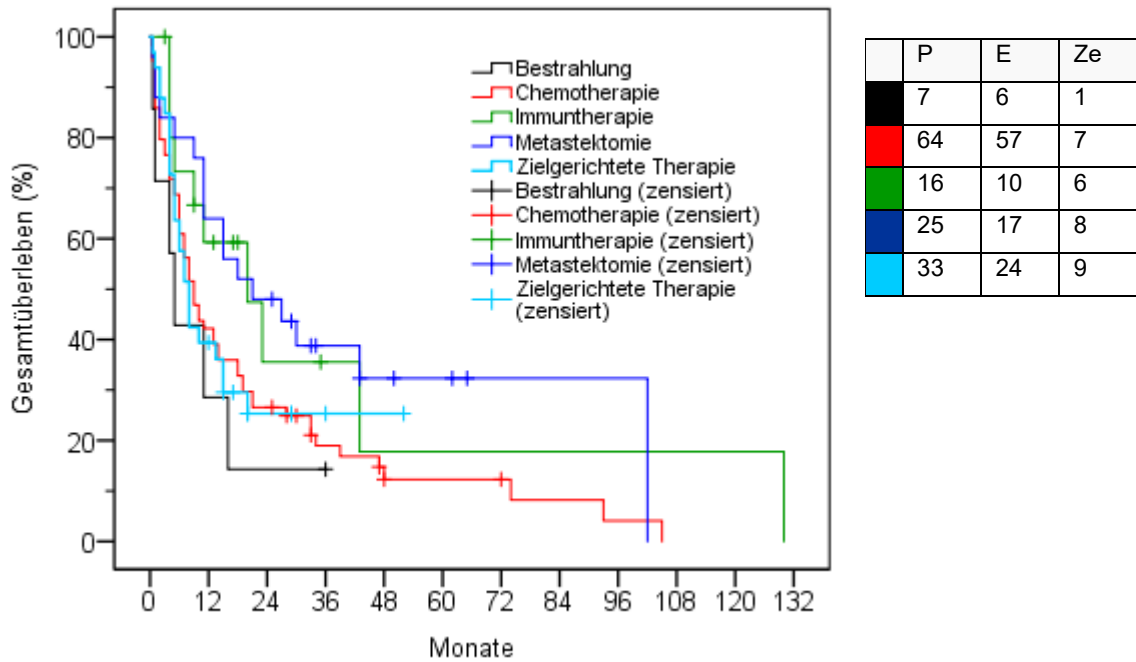


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das OS abhängig von der Primärtherapie. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen, Schwarz = Bestrahlung, rot = Chemotherapie, grün = Immuntherapie, blau = Metastasektomie, hellblau = Zielgerichtete Therapie.

3.3.3.2 ECOG-PS

Es zeigte sich ein positiver Einfluss eines niedrigen ECOG Status (maximal 1) auf das Gesamtüberleben. Das mediane OS aller Patienten bei einem ECOG von maximal 1 betrug 14 Monate (KI 8,6-19,4), bei einem ECOG darüber 3 Monate (KI; 1,9-4,1; Log-Rang: $p < 0,0001$). Bei Betrachtung der Patienten mit Chemotherapie wurde der Überlebensvorteil der Subgruppe mit einem ECOG bis maximal 1 ebenso deutlich. Die medianen Überlebenszeiten lauteten hier 13 (KI 7,0-19,0) und 3 Monate (KI 1,4-4,6; Log-Rang: $p = 0,0004$). Unter zielgerichteter Therapie war aufgrund der kleinen Fallzahl nur der Vergleich eines ECOG Status von 0 oder ≥ 1 möglich. Es ergab sich ein medianes Überleben von 15 (1,0-29) bzw. 4 Monaten (KI 3,2-4,8; Log-Rang: $p = 0,0043$). Die Hazard Ratios sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
ECOG PS (A)		
≤ 1	0,24 (0,13-0,45)	< 0,0001
≥ 2	Referenz	
ECOG PS (C)		
≤ 1	0,29 (0,14-0,61)	0,0120
≥ 2	Referenz	
ECOG PS (Z)		
0	0,28 (0,11-0,73)	0,0090
≥ 1	Referenz	

Tabelle 19: Univariate Analyse: Einfluss des ECOG PS auf das OS. ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie.

3.3.3.3 M-Stadium

Das M-Stadium zeigte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Risikoverhältnisse sind in Tabelle 20 dargestellt. Unterschiede im medianen Überleben ergaben sich zwischen M1a (20 Monate; KI 13,9-26,1) und M1d (5 Monate; KI 3,0-7,0; Log-Rang: $p < 0,0001$), M1b (27 Monate; KI 12,9-41,1) und M1c (6 Monate; KI 3,8-8,2; Log-Rang: $p = 0,0074$) sowie M1b und M1d (Log-Rang: $p < 0,0001$). Patienten mit Hirnmetastasen hatten ein mehr als doppelt so großes Risiko zu versterben als die restlichen Patienten. Das mediane OS der Patienten in den Stadien M1a-c lag bei 15 Monaten (KI 0,1-20,9) und unterschied sich mit $p < 0,0001$ vom OS der Patienten im Stadium M1d.

Unter den Patienten mit Chemotherapie stellte sich ein Überlebensvorteil der Patienten im Stadium M1b im Vergleich zu M1d und auch im Vergleich von M1c und M1b (HR 0,44; KI 0,21-0,92; $p = 0,0284$) dar. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Stadium M1a 21 Monate (KI 13,7-28,3), im Stadium M1b 18 Monate (KI 1,5-43,5), im Stadium M1c 5 Monate (KI 3,0-7,0) und im Stadium M1d 7 Monate (KI 4,7-9,3). Für folgende Gegenüberstellungen ermittelte die Kaplan-Meier-Analyse Unterschiede: M1a und M1d (Log-Rang: $p = 0,0071$), M1b und M1c (Log-Rang: $p = 0,0295$) sowie M1b und M1d (Log-Rang: $p = 0,0157$). Der Vergleich des Gesamtüberlebens im Stadium M1d mit den restlichen Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,0948$).

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
M-Stadium (A)		
M1a (inkl. inoperables IIIC)	0,37 (0,21-0,64)	0,0004 < 0,0001 0,0584
M1b	0,3 (0,17-0,52)	
M1c	0,62 (0,38-1,02)	
M1d	Referenz	
M1a-c	0,42 (0,27-0,65)	0,0001
M1d	Referenz	
M-Stadium (C)		
M1a (inkl. inoperables IIIC)	0,43 (0,17-1,07)	0,0686
M1b	0,36 (0,15-0,86)	0,0221
M1c	0,81 (0,39-1,69)	0,5755
M1d	Referenz	
M1a-c	0,56 (0,28-1,11)	0,0948
M1d	Referenz	
M-Stadium (Z)		
M1a-c	0,33 (0,14-0,75)	0,0079
M1d	Referenz	

Tabelle 20: Univariate Analyse: Einfluss des M-Stadiums auf das OS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie.

Für Patienten mit zielgerichteter Therapie konnte ein Überlebensvorteil aller Patienten ohne zentralnervöse Metastasen gezeigt werden. Das mediane OS für M1a-c und M1d betrug 10 (KI 0-23,2) bzw. 4 Monate (KI 1,5-6,5; Log-Rang: $p = 0,0039$). Die Abbildung 9 zeigt exemplarisch die Überlebenskurven der Patienten mit zielgerichteter Therapie – mit und ohne Hirnmetastasen.

Ergebnisse

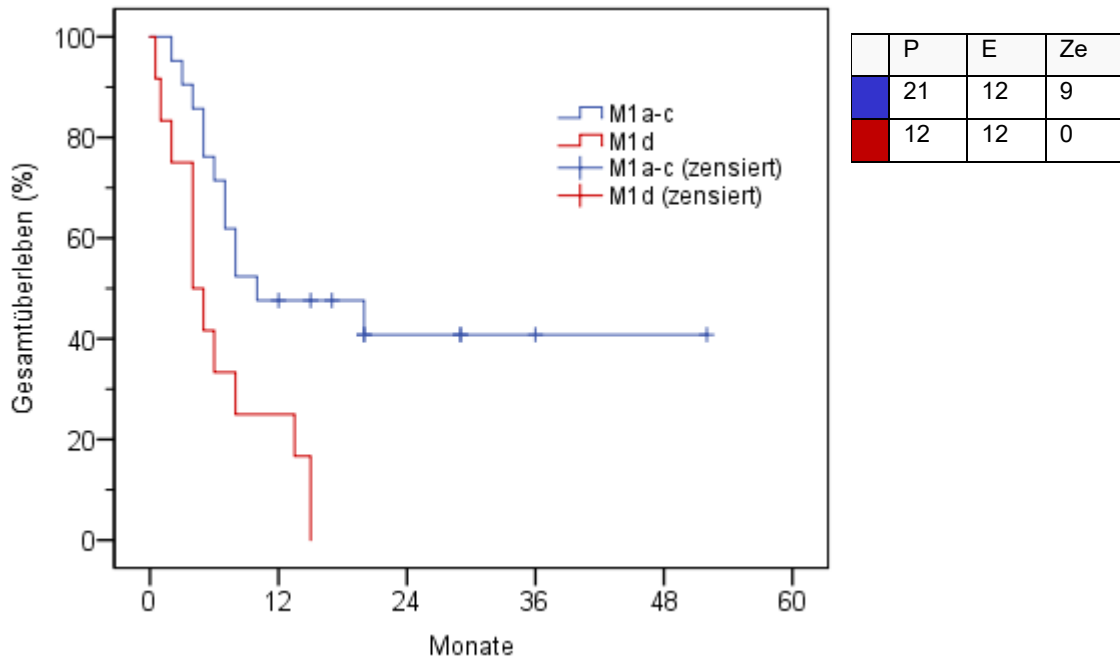


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve des OS bei zielgerichteter Therapie abhängig von zentralnervösen Metastasen. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen, blau = M1a-c, rot = M1d.

3.3.3.4 Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ

Bei weniger als drei Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ betrug das mediane OS 20 Monate (KI 8,9-31,1), bei mehr Metastasen 8 Monate (KI 5,0-11,0; Log-Rang: $p = 0,0181$). Unter zielgerichteter Therapie standen sich mediane OS-Zeiten von 20 (KI 11,7-28,3) und 5 Monaten (KI 3,1-6,9) gegenüber (Log-Rang: $p = 0,0339$). Die Risikoverhältnisse sind in Tabelle 21 und die Überlebenskurven in Abbildung 10 dargestellt.

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Anzahl MT M best. Organ (A)		
< 3	0,6 (0,39-0,93)	0,0224
≥ 3	Referenz	
Anzahl MT M best. Organ (Z)		
< 3	0,37 (0,14-0,99)	0,0485
≥ 3	Referenz	

Tabelle 21: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs auf das OS. MT M best. = Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; Z = Zielgerichtete Therapie.

Ergebnisse

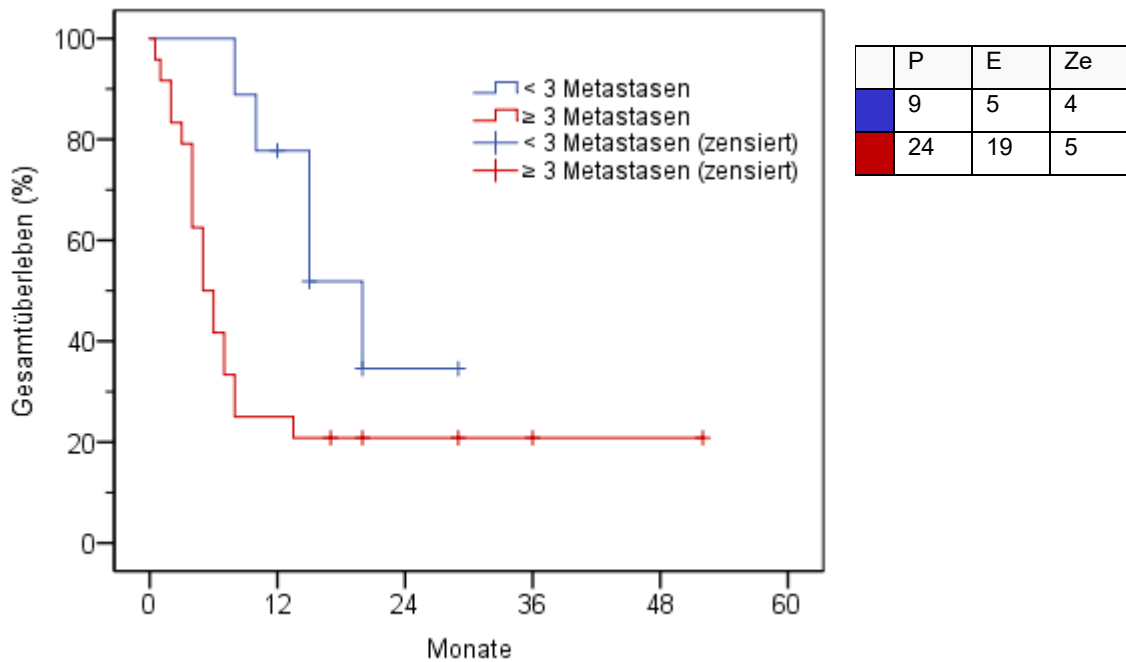


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve des OS bei zielgerichteter Therapie – abhängig von der Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensurierungen, blau = < 3 Metastasen, rot = ≥ 3 Metastasen.

3.3.3.5 Anzahl metastasierter Organe

Bei weniger als drei betroffenen Organen betrug das mediane OS aller Patienten 18 Monate (KI 12,4-23,6). Bei mehr Metastasen waren dies nur noch 6 Monate (KI 3,7-8,3; Log-Rang: $p < 0,0001$). Im Kollektiv mit Chemotherapie ergab die Unterteilung in die Gruppen „<3“ und „≥3 Organe“ keinen Unterschied (Log-Rang: $p = 0,1339$). Unter zielgerichteter Therapie betrug das mediane OS bei weniger als drei Organen vor Primärtherapie 10 Monate (KI 0-25,3), bei mindestens drei Organen 4 Monate (KI 1,2-6,8; Log-Rang: $p = 0,0064$). Die Risikoverhältnisse sind in Tabelle 22 aufgezeigt. Dabei wurde die Anzahl der Organe kontinuierlich und gruppiert betrachtet.

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Anzahl mt. Organe (A)		
Kontinuierlich	1,5 (1,31-1,72)	< 0,0001
< 3	0,45 (0,3-0,65)	< 0,0001
≥ 3	Referenz	
Anzahl mt. Organe (C)		
Kontinuierlich	1,52 (1,18-1,96)	0,0013
< 3	0,67 (0,4-1,15)	0,1459
≥ 3	Referenz	
Anzahl mt. Organe (Z)		
Kontinuierlich	1,56 (1,22-1,98)	0,0003
< 3	0,34 (0,15-0,79)	0,0116
≥ 3	Referenz	

Tabelle 22: Univariate Analyse: Einfluss der Anzahl der metastasierten Organe auf das OS.
Mt. = metastasiert; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie.

3.3.3.6 Symptomatische Metastasen

Lagen bei Beginn der Primärtherapie keine symptomatischen Metastasen vor, beeinflusste dies das Gesamtüberleben positiv (Tabelle 23). Das mediane Überleben betrug jeweils 19 Monate (KI 14,5-23,5) bzw. 4 Monate (KI 2,5-5,5; Log-Rang: $p < 0,0001$). So verhielt es sich auch bei Patienten unter Chemotherapie mit einem medianen OS von 14 Monaten (KI 4,6-23,4) im Vergleich zu 4 Monaten (KI 0,9-7,1; Log-Rang: $p < 0,0001$) und unter zielgerichteter Therapie mit einem OS von 6 Monaten (KI 4,1-7,9) und 15 Monaten (KI 3,3-26,7; Log-Rang: $p = 0,0243$). Die Überlebenskurven sind exemplarisch für das Gesamtkollektiv der Abbildung 11 zu entnehmen.

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Symptome (A)		
ja	Referenz	
nein	0,33 (0,22-0,49)	< 0,0001
Symptome (C)		
ja	Referenz	
nein	0,3 (0,16-0,57)	0,0002
Symptome (Z)		
ja	Referenz	
nein	0,4 (0,17-0,94)	0,0346

Tabelle 23: Univariate Analyse: Einfluss symptomatischer Metastasen auf das OS.
 HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie;
 Z = Zielgerichtete Therapie.

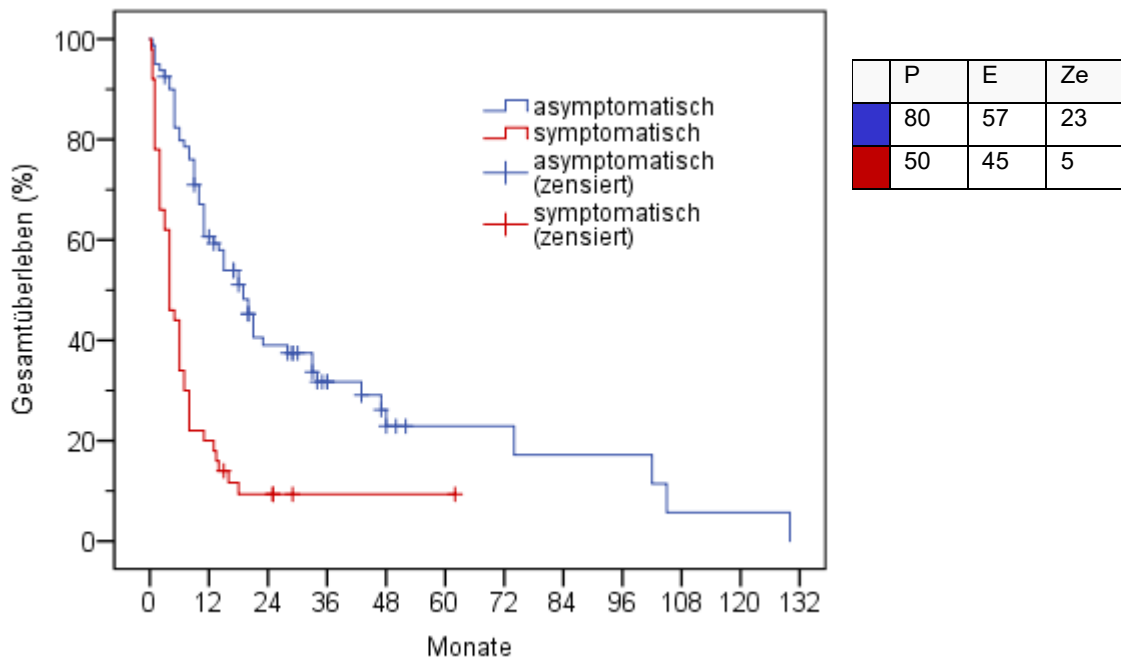


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve des OS aller Patienten – abhängig von symptomatischen Metastasen. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen, blau = asymptomatisch, rot = symptomatisch.

3.3.3.7 LDH

Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase führte im Gesamtkollektiv zu einer Erhöhung des Sterberisikos (Tabelle 24). Die Überlebenszeiten bei erhöhten LDH-Werten unterschieden sich signifikant von Patienten mit normaler LDH. Bei einer LDH von 1 bis < 2 ULN lag die mediane Überlebenszeit bei 6 Monaten (KI 4,8-7,2; Log-Rang: $p = 0,0002$), bei einer Erhöhung der LDH um mindestens 2 ULN lag das mediane Überleben bei 3 Monaten (KI 1,5-4,5; Log-Rang: $p = 0,0001$).

Auch im Chemotherapie-Kollektiv führten erhöhte LDH-Spiegel zu einem Anstieg des Sterberisikos (Tabelle 24). Die medianen Überlebenszeiten unter normwertigen LDH-Spiegeln und unter erhöhter LDH um 1 bis < 2 ULN bzw. ≥ 2 ULN betragen 18 Monate (KI 10,3-25,7), 6 Monate (4,5-7,5) und 2 Monate (KI 0,5-3,5; Log-Rang: Gesamtvergleich: $p = 0,0029$, normwertig und 1 bis < 2 ULN: $p = 0,0132$, normwertig und > 2 ULN: $p = 0,0032$).

Die Risikoverhältnisse unter zielgerichteter Therapie sind der Tabelle 24 zu entnehmen. Bei zwei Patienten mit einer LDH von 1 bis < 2 ULN war die ermittelte Hazard Ratio nicht signifikant ($p = 0,0972$). Das mediane OS war für eine normwertige LDH aufgrund von 54,5% zensierten Fällen nicht bestimmbar, bei 1 bis < 2 ULN lag das mediane OS bei 6 Monaten (KI 1,7-10,3), bei ≥ 2 ULN bei 4 Monaten (KI 2,5-5,5).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
LDH (A)		
Normwertig	Referenz	
1 bis < 2 ULN	2,35 (1,43-3,87)	0,0007
≥ 2 ULN	3,04 (1,68-5,5)	0,0002
LDH (C)		
Normwertig	Referenz	
1 bis < 2 ULN	2,02 (1,06-3,86)	0,0330
≥ 2 ULN	3,57 (1,59-7,99)	0,0020
LDH (Z)		
Normwertig	Referenz	
1 bis < 2 ULN	2,53 (0,85-7,55)	0,0972
≥ 2 ULN	3,88 (1,25-12,02)	0,0191

Tabelle 24: Univariate Analyse: Einfluss der Laktatdehydrogenase auf das OS. LDH = Laktatdehydrogenase; ULN = Obere Normwertgrenze; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie.

Ergebnisse

Exemplarisch sind die Überlebenskurven der Chemotherapie-Patienten in der Abbildung 12 dargestellt.

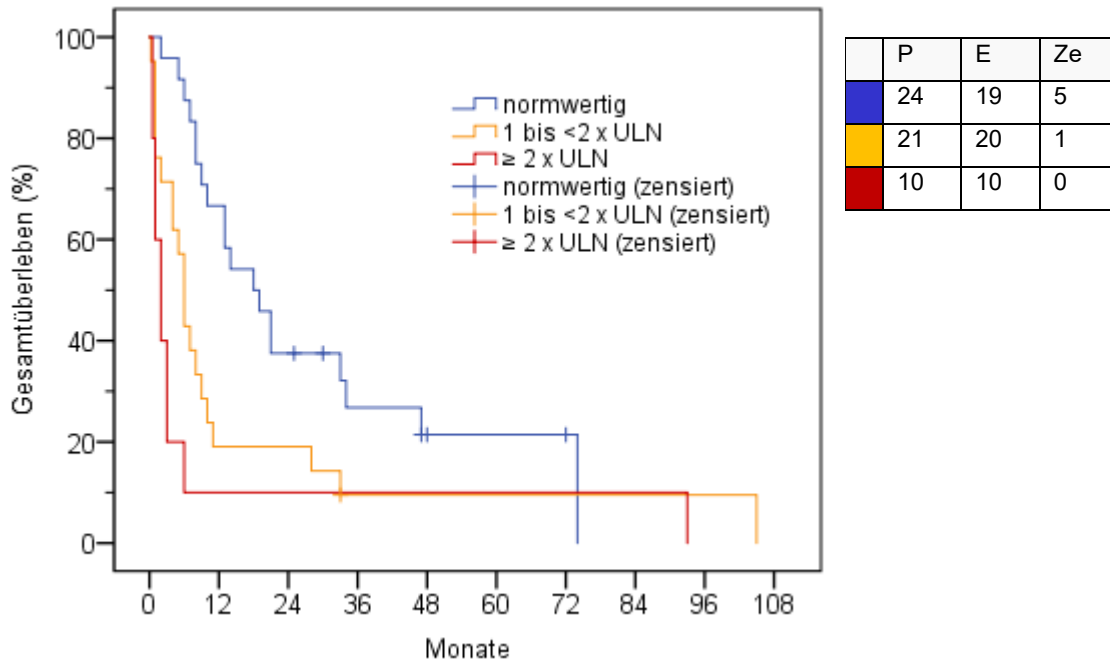


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des OS der Chemotherapie-Patienten – abhängig vom LDH-Level. LDH = Laktatdehydrogenase, ULN = Upper Limit of normal, P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensurierungen, blau = normwertige LDH, orange = 1 bis < 2 ULN, rot = ≥ 2 ULN.

3.3.3.8 S 100-B

Patienten mit normalen S100-B-Spiegeln hatten ein medianes OS von 18 Monaten (KI 7,1-28,9). Das OS nach erhöhten Werten vor der Primärtherapie maß 6 Monate (KI 4,0-8,0; Log-Rang: $p = 0,0123$). Erhöhte Werte des Proteins S100-B führten zu einem Anstieg des Sterberisikos (Tabelle 25). Bei den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, zeigte sich diesbezüglich lediglich ein Trend ($p = 0,0957$). Die medianen Überlebenszeiten betragen 14 Monate (KI 4,3-23,7) für normale S100-B-Werte und 6 Monate (KI 2,3-9,7) für erhöhte S100-B-Werte (Log-Rang: $p = 0,084$).

Ergebnisse

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
S100-B (A)		
Normwertig	Referenz	
Erhöht	1,86 (1,12-3,09)	0,0166
S100-B (C)		
Normwertig	Referenz	
Erhöht	1,75 (0,91-3,38)	0,0957

Tabelle 25: Univariate Analyse: Einfluss des S100-B auf das OS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie.

3.3.3.9 CRP

Patienten mit erhöhtem CRP (ab 10 mg/l) hatten ein höheres Risiko zu versterben (Tabelle 26). Dies galt bei Betrachtung aller Patienten und der Chemotherapie-Patienten. Patienten mit zielgerichteter Therapie zeigten einen dahingehenden Trend (p = 0,0686).

Das mediane OS der Subgruppe mit mindestens 10 mg/l zählte 4 Monate (KI 1,5-6,5), bei Werten unter 10 mg/l betrug das OS 13 Monate (KI 8,7-17,3; Log-Rang: p = 0,0143).

Die mediane Überlebensdauer der Chemotherapie-Patienten mit erhöhten CRP-Werten unterschied sich mit 3 Monaten (KI 0-6,5) von den Patienten mit niedrigeren CRP-Werten, die ein medianes OS von 13 Monaten (KI 6,0-20,0) aufwiesen (Log-Rang: p = 0,0375).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
CRP (A)		
< 10 mg/l	Referenz	
≥ 10 mg/l	1,74 (1,1-2,76)	0,0187
CRP (C)		
< 10 mg/l	Referenz	
≥ 10 mg/l	1,83 (1,01-3,31)	0,0463
CRP (Z)		
< 10 mg/l	Referenz	
≥ 10 mg/l	2,41 (0,94-6,21)	0,0686

Tabelle 26: Univariate Analyse: Einfluss des C-reaktiven Proteins auf das OS. CRP = C-reaktives Protein; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie; Z = zielgerichtete Therapie.

3.3.3.10 Leukozyten

Leukozyten-Spiegel ab 10.000/ μ l gingen mit einem kürzeren medianen OS einher. Die mediane Überlebenszeit bei Leukozyten unter 10.000/ μ l lautete 11 Monate (KI 6,3-15,7), bei mehr Leukozyten 4 Monate (KI 0-12,2; Log-Rang: $p = 0,0007$).

Für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, lautete das mediane OS bei ≥ 10.000 Leukozyten/ μ l 2 Monate (KI 0,2-3,8). Patienten mit weniger Leukozyten hatten ein medianes OS von 10 Monaten (KI 5,6-14,4; Log-Rang: $p = 0,0024$). Die Risikoverhältnisse sind in der Tabelle 27 ersichtlich.

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Leukozyten (A)		
< 10.000/ μ l	Referenz	
$\geq 10.000/\mu$ l	2,18 (1,36-3,52)	0,0013
Leukozyten (C)		
< 10.000/ μ l	Referenz	
$\geq 10.000/\mu$ l	2,54 (1,34-4,8)	0,0007

Tabelle 27: Univariate Analyse: Einfluss der Leukozyten auf das OS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie.

Die Überlebenskurven der Patienten mit Chemotherapie in Abhängigkeit vom Leukozytenspiegel ist in Abbildung 13 zu erkennen.

Ergebnisse

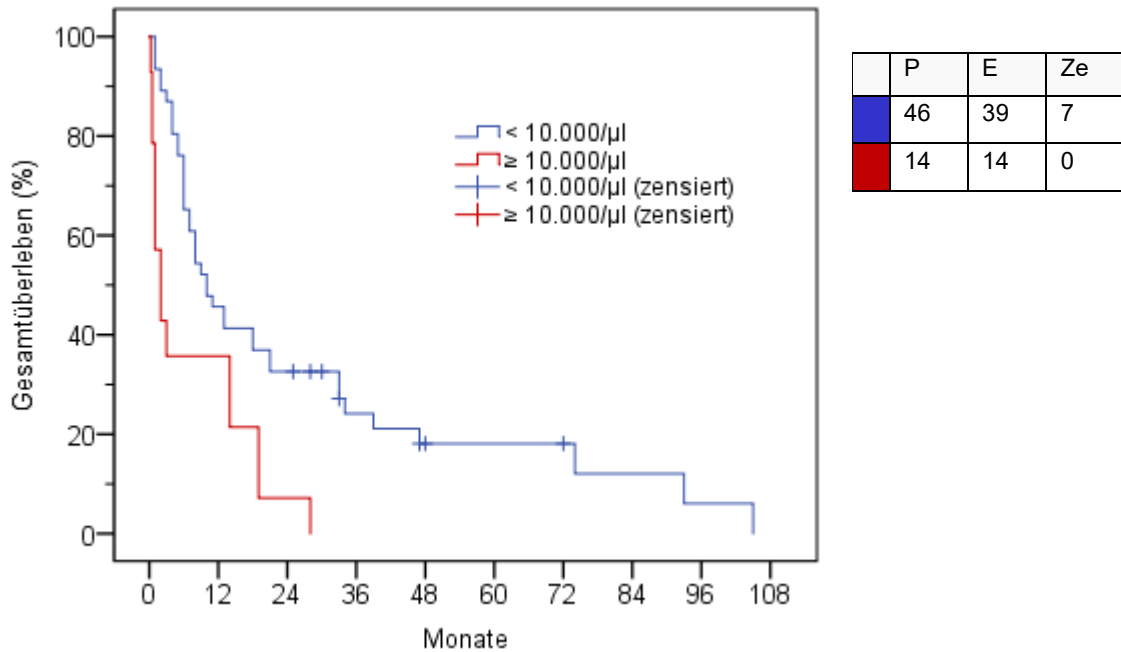


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des OS der Chemotherapie-Patienten – abhängig von den Leukozyten. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensurierungen, blau = < 10.000 Zellen/µl, rot = ≥ 10.000 Zellen/µl.

3.3.3.11 Neutrophile

Neutrophilen-Werte ab 7.500/µl wirkten sich negativ auf das Sterberisiko aus (Tabelle 28). Die medianen Überlebenszeiten bei ≥ 7.500 Zellen/µl bzw. < 7.500 Zellen/µl betragen 4 (KI 2,4-5,6) und 13 Monate (KI 7,7-18,3; Log-Rang: p = 0,0012), bei Betrachtung aller Patienten. Unter Chemotherapie betrug das OS im Median 1 Monat (KI 0-2,3) bzw. 10 Monate (KI 4,1-15,8; Log-Rang: p < 0,0001).

Faktor (Subgruppe)	HR (95% KI)	p-Wert
Neutrophile (A)		
< 7.500/µl	Referenz	
≥ 7.500/µl	2,73 (1,43-5,2)	0,0023
Neutrophile (C)		
< 7.500/µl	Referenz	
≥ 7.500/µl	8,9 (3,31-23,95)	< 0,0001

Tabelle 28: Univariate Analyse: Einfluss der neutrophilen Granulozyten auf das OS. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; A = Alle Patienten; C = Chemotherapie.

3.3.3.12 Ansprechen

Sprach die Primärtherapie an, überlebte der Patient im Median 74 Monate (KI 24,6-123,4). War dies nicht der Fall, betrug das mediane OS 9 Monate (KI 6,1-11,9; Log-Rang: $p < 0,0001$). Die Überlebenskurven des Gesamtkollektivs sind der Abbildung 14 zu entnehmen. Im Chemotherapie-Kollektiv standen sich 47 Monate (KI 13,6-80,4) und 8 Monate (KI 5,3-10,7) gegenüber (Log-Rang: $p = 0,0076$). Beim Ansprechen einer zielgerichteten Therapie betrug das OS 20 Monate (KI 12,3-27,7), beim fehlenden Ansprechen 4 Monate (KI 3,2-4,8; Log-Rang: $p < 0,0001$). Die Berechnung war für Patienten mit Immuntherapie nicht möglich, da lediglich 1 Patient ein Ansprechen zeigte und dieser Fall zensiert worden war. Das Kollektiv der bestrahlten Patienten war zu klein ($n < 5$).

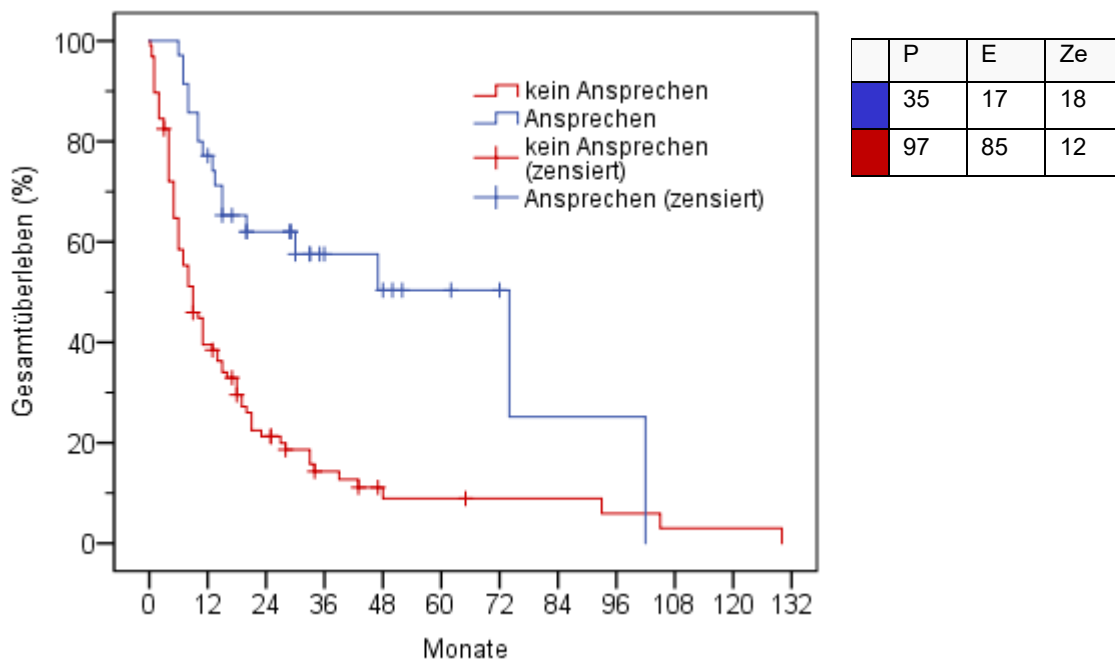


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des OS des Gesamtkollektivs – abhängig vom Therapieansprechen. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierungen, blau = Ansprechen, rot = kein Ansprechen.

3.3.4 Kurze Zusammenfassung

Zusammenfassend ist in Tabelle 29 aufgelistet, welche Variablen die Endpunkte in der univariaten Analyse beeinflussten. Die Art der Therapie führte zu unterschiedlichem Ansprechen und Gesamtüberleben. Der ECOG-PS nahm wesentlich Einfluss auf das Ansprechen, PFS und OS bei Patienten mit zielgerichteter Therapie (Z). Bei Betrachtung aller Patienten (A) zeigten das PFS und OS eine Abhängigkeit vom ECOG-PS, während bei Chemotherapie-Patienten (C) nur das OS vom ECOG-PS der Patienten abhängig war.

Ergebnisse

Nach selbem Prinzip ist die restliche Tabelle zu interpretieren, wobei die Immuntherapie-Patienten mit einem „I“ und die operierten Patienten mit einem „O“ gekennzeichnet wurden.

Faktor	Ansprechen	PFS	OS
Therapie	ja		ja
ECOG-PS	Z	A, Z	A, C, Z
Primarius		A	
Klinischer Subtyp		A	
M-Stadium			A, C, Z
M im M-Stadium- bestimmenden Organ	A, Z	A	A, Z
Anzahl met. Organe	Z	A, C, I, O, Z	A, C, Z
Symptome		A, C, Z	A, C, Z
LDH	A, C	A, C	A, C, Z
S100-B			A
CRP	A, Z	A, C	A, C
Leukozyten		A, C	A, C
Neutrophile		C	A, C

Tabelle 29: Signifikante Faktoren bezüglich des Ansprechens, PFS und OS in der univariaten Analyse. PFS = Progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; M = Metastasen; met. = metastasiert; LDH = Laktatdehydrogenase; CRP = C-reaktives Protein, A = Alle Patienten, C = Chemotherapie, I = Immuntherapie, O = Metastasektomie, Z = zielgerichtete Therapie.

3.4 Multivariate Analyse

3.4.1 Ansprechen

Die Berechnungen erfolgten mit und ohne die Therapien als eigenständigem Faktor (Tabelle 30, Tabelle 31), da zu erwarten war, dass zwischen den Therapieregimes

Ergebnisse

Unterschiede im Ansprechen bestehen. Ohne die Therapie zu berücksichtigen, wurden zunächst die Anzahl der Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs, LDH und CRP in die multivariate binär logistische Regression gebracht. Als unabhängige prädiktive Variablen stellten sich die Metastasenanzahl im M-Stadium-bestimmenden Organ (OR 3,86; KI 1,22-12,19; $p = 0,0211$) sowie das CRP dar (OR 0,24; KI 0,08-0,75; $p = 0,0143$).

Variable	Anzahl der Patienten	OR (95%-KI)	p-Wert
Anzahl Anzahl MT M-best. Org.			
< 3	20	3,86 (1,22-12,19)	0,0211
≥ 3	57	Referenz	
CRP			
< 10mg/l	38	Referenz	
≥ 10mg/l	39	0,24 (0,08-0,75)	0,0143

Tabelle 30: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens (ohne Therapien). OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; CRP = C-reaktives Protein; MT M-best. Org. = Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs.

Unter Hinzunahme der einzelnen Therapiegruppen wurden LDH (OR 0,19; KI 0,06-0,62; $p = 0,0054$) und die Therapie als unabhängige Variablen aufgezeigt. Mit der zielgerichteten Therapie als Referenz ergab sich für die Chemotherapie ein Chancenverhältnis von 0,12 (KI 0,04-0,38; $p = 0,0004$) und für die Immuntherapie Werte von 0,03 (KI 0,003-0,35; $p = 0,0046$). Für die Strahlentherapie war kein signifikanter Unterschied zur Referenzgruppe ersichtlich.

Variable	Anzahl der Patienten	OR (95%-KI)	p-Wert
Therapien			
Chemotherapie	53	0,12 (0,04-0,38)	0,0004
Bestrahlung	3	1,07 (0,07-16,39)	0,9590
Immuntherapie	11	0,03 (0,003-0,35)	0,0046
Zielgerichtete Therapie	27	Referenz	
LDH			
normal	46	Referenz	
erhöht	48	0,19 (0,06-0,62)	0,0054

Tabelle 31: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens (mit Therapie). OR = Odds Ratio; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase.

Ergebnisse

Für die Chemotherapie-Gruppe war eine multivariate Analyse aufgrund nur eines signifikanten Prädiktors (LDH) nicht möglich.

Unter den Patienten mit Immuntherapie zeigte sich nur ein Fall eines Ansprechens, und das Kollektiv der Bestrahlungstherapie war mit 5 Patienten zu klein.

Bei den Patienten mit zielgerichteter Therapie wurde von den beeinflussenden Variablen aus der Univarianzanalyse (CRP, metastasierte Organe, Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ, ECOG) das CRP als einziger unabhängiger prädiktiver Faktor (OR 0,1; KI 0,01-0,74; $p = 0,0241$) ermittelt.

Variable	Anzahl der Patienten	OR (95%-KI)	p-Wert
CRP			
< 10mg/l	40	Referenz	
≥ 10mg/l	42	0,1 (0,01-0,74)	0,0241

Tabelle 32: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens unter zielgerichteter Therapie. OR = Odds Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; CRP = C-reaktives Protein.

3.4.2 PFS

Aufgenommen in die Analyse aller Patienten wurden die Anzahl der Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs, Primarius (MUP ja/ nein), die Anzahl metastasierter Organe, symptomatische Metastasen, LDH, CRP und Leukozyten.

Unabhängige prädiktive Variablen waren die Anzahl von Metastasen befallener Organe und das CRP (Tabelle 33). Mit jeder Erhöhung des CRPs um eine Einheit stieg das Progressionsrisiko um 0,5% (HR 1,005; KI 1,001-1,009; $p = 0,0089$). Das Risiko eines Progresses erhöhte sich mit jedem zusätzlichen befallenen Organ um 31% (HR 1,31; KI 1,07-1,61; $p = 0,0088$).

Faktor	Anzahl Patienten	HR (95%-KI)	p-Wert
Anzahl mt. Organe kontinuierlich	78	1,31 (1,07-1,61)	0,0088
CRP kontinuierlich	78	1,005 (1,001-1,009)	0,0089

Tabelle 33: Multivariate Analyse – PFS: Prädiktive Faktoren aller Patienten. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; CRP = C-reaktives Protein; mt. = metastasierte.

Ergebnisse

In die multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit Chemotherapie wurden die Faktoren Anzahl metastasierter Organe, symptomatische Metastasen, LDH, CRP und Leukozyten aufgenommen. Als einziger signifikanter prädiktiver Faktor ergab sich die LDH mit einem Risikoanstieg bei erhöhten Werten (Tabelle 34). Bei 7 Patienten mit „LDH \geq 2 ULN“ gab es kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,1548$).

Faktor	Anzahl Patienten	HR (95%-KI)	p-Wert
LDH			
normwertig	24	Referenz	
1 bis <2 ULN	21	2,17 (1,17-4,02)	0,0138
\geq 2 ULN	7	1,95 (0,78-4,91)	0,1548
normwertig	24	Referenz	
erhöht	28	2,12 (1,19-3,77)	0,0110

Tabelle 34: Multivariate Analyse – PFS: Prädiktive Faktoren unter Chemotherapie.
LDH = Laktatdehydrogenase; HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall.

In die Multivarianzanalyse der prädiktiven Faktoren des Therapieerfolges mit zielgerichteter Therapie wurden das Vorhandensein symptomatischer Metastasen und die Anzahl metastasierter Organe eingeschlossen. Nur die Anzahl metastasierter Organe war als unabhängige Variable anzusehen (Tabelle 35).

Faktor	Anzahl Patienten	HR (95%-KI)	p-Wert
Anzahl metastasierter Organe kontinuierlich	28	1,87 (1,32-2,64)	0,0004

Tabelle 35: Multivariate Analyse – PFS: Prädiktive Faktoren unter zielgerichteter Therapie.
HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall.

Sowohl bei der Immuntherapie als auch bei einer OP blieb nur die Anzahl metastasierter Organe als unabhängiger prädiktiver Faktor. Die Risiko-Quotienten bei kontinuierlicher Variable lauteten unter Immuntherapie (16 Patienten) 4,66 (KI 1,67-13,01; $p = 0,0033$) und bei OP (21 Patienten) 2,54 (KI 1,2-5,37; $p = 0,0146$).

3.4.3 OS

Multivariate Analysen konnten für das gesamte Patientenkollektiv, die Patienten mit Chemotherapie und für die Patienten mit zielgerichteter Therapie vorgenommen werden.

Ergebnisse

Nach Eingabe der verbliebenen Variablen stellten sich symptomatische Metastasen als einziger unabhängiger Prognosefaktor in diesem Kollektiv heraus (Tabelle 36). Patienten ohne Symptome hatten ein um über 67% gesenktes Risiko zu versterben (HR 0,33; KI 0,22-0,49; $p < 0,0001$).

Faktor	Anzahl Patienten	HR (95%-KI)	p-Wert
Symptomatische Metastasen			
ja	50	Referenz	
nein	80	0,33 (0,22-0,49)	< 0,0001

Tabelle 36: Multivariate Analyse: Unabhängige Prognosefaktoren aller Patienten. HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall.

Im Chemotherapie-Kollektiv konnten drei Prädiktoren ermittelt werden (Tabelle 37): Es lag ein Überlebensvorteil bei asymptomatischen Metastasen vor (HR 0,35; KI 0,16-0,77; $p = 0,0089$). Eine LDH-Erhöhung führte zu einem höheren Risiko zu versterben (1 bis < 2 ULN: HR 1,99; KI 1,02-3,88; $p = 0,0448$; ≥ 2 ULN: HR 4,05 (KI 1,34-12,18; $p = 0,0130$). Dies galt auch für Leukozyten-Spiegel ab 10.000/ μ l (HR 2,28; KI 1,06-4,9; $p = 0,0347$).

Faktor	Anzahl Patienten	HR (95%-KI)	p-Wert
Symptomatische Metastasen			
ja	19	Referenz	
nein	31	0,35 (0,16-0,77)	0,0089
LDH			
normwertig	22	Referenz	
1 bis <2 ULN	20	1,99 (1,02-3,88)	0,0448
≥ 2 ULN	8	4,05 (1,34-12,18)	0,0130
Leukozyten			
< 10.000/ μ l	39	Referenz	
$\geq 10.000/\mu$ l	11	2,28 (1,06-4,9)	0,0347

Tabelle 37: Multivariate Analyse: Unabhängige Prognosefaktoren (Chemotherapie). HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; ULN = Upper Limit of normal.

Als unabhängige Prädiktoren ergaben sich für die Patienten unter zielgerichteter Therapie LDH (1 bis < 2ULN: HR 1,08; KI 0,33-3,57; $p = 0,8957$; ≥ 2 ULN: HR 5,23; KI 1,57-17,45; $p = 0,0071$), das M-Stadium (M1a-c vs. M1d: HR 0,21; KI 0,08-0,55; $p = 0,0017$) und die

Ergebnisse

Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ (HR 0,19; KI 0,05-0,7; p = 0,0126). Dies ist in Tabelle 38 dargestellt.

Faktor	Anzahl Patienten	HR (95%-KI)	p-Wert
M-Stadium			
M1a-c	20	0,21 (0,08-0,55)	0,0017
M1d	11	Referenz	
Anzahl MT des M-Stadium- bestimmenden Organs			
< 3	7	0,19 (0,05-0,7)	0,0126
≥ 3	24	Referenz	
LDH			
normwertig	11	Referenz	0,8957
1 bis <2 ULN	11	1,08 (0,33-3,57)	
≥ 2 ULN	9	5,23 (1,57-17,45)	

Tabelle 38: Multivariate Analyse – OS: Prognostische Faktoren bei zielgerichteter Therapie.
HR = Hazard Ratio; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase;
ULN = Upper Limit of normal; MT = Metastasen.

4 Diskussion

Trotz stetiger Weiterentwicklung der Therapie des metastasierten Melanoms bleibt die Prognose häufig infaust. In Studien konnten bereits diverse prognostische und prädiktive Faktoren ermittelt werden. Dennoch fehlte bisher ein Leitfaden für den Kliniker, mit dessen Hilfe Aussagen über das wahrscheinliche Ansprechen, das PFS oder OS nach der Erstlinientherapie getroffen werden können. Anhand der ermittelten Ergebnisse wurde daher folgenden Fragestellungen nachgegangen:

Welche Faktoren beeinflussen das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, das PFS oder das OS? Unterscheiden sich die Prädiktoren zwischen den Therapiegruppen? Welche Variablen können bisher gebräuchliche Prognosefaktoren ergänzen? Ergeben sich Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Ausprägungen der Prädiktoren?

Da zu erwarten war, dass sich das Ansprechen der Therapieregimes aufgrund divergierender Ansatzpunkte unterscheidet, wurde die multivariate Analyse für das gesamte Patientenkollektiv sowohl ohne als auch mit den Therapien als eigenständiger Faktor durchgeführt. Nahm man die Therapiegruppen in die Analyse auf, konnten die LDH und die Therapie als unabhängige Prädiktoren ermittelt werden. Bei Ausschluss der Therapien stellten sich die Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ sowie das CRP als unabhängige prädiktive Variablen dar.

Nur ein Viertel aller Patienten sprach auf die Erstlinientherapie an. Beim Großteil war eine progressive Erkrankung zu beobachten. Lediglich unter zielgerichteter Therapie konnte eine ORR von über 50% erreicht werden. Die Chemotherapie, als am häufigsten angewandte Therapieform, führte zu nicht zufriedenstellenden Ansprechraten. Signifikant unterschied sich das Therapieansprechen der Chemo- und Immuntherapie von der zielgerichteten Therapie. Im Vergleich zur zielgerichteten Therapie ergaben sich sowohl für die Chemotherapie als auch die Immuntherapie deutlich niedrigere Chancen auf ein Ansprechen. Häufig wird in der Literatur bei Patienten mit einer DTIC-Chemotherapie von einer ORR unter 10% berichtet (Chapman et al., 2011; Hauschild et al., 2012; McArthur et al., 2014). Doch können auch, ähnlich wie in dieser Arbeit, bis zu 14% erreicht werden (Robert et al., 2015b). Das Ansprechen der zielgerichteten Therapie dieser Arbeit ist mit den Ergebnissen verschiedener Studien vergleichbar, in denen durch eine Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren eine ORR von über 60% und durch Monotherapien mit BRAF-Inhibitoren eine ORR von 50 bis 57% erreicht wurde (Hauschild et al., 2012; Long et al., 2014, 2016a; McArthur et al., 2014; Robert et al., 2015a). Die Immuntherapie führte wider Erwarten zu einer sehr geringen ORR unter 10%, die unter der ORR der Chemotherapie-Patienten lag. Von den Patienten mit Immuntherapie zeigte nur

ein Patient ein Ansprechen. Dieser erhielt Interferon. Jedoch war das Immuntherapie-Kollektiv relativ klein ($n = 17$) und heterogen, da mit der Verwendung von Vakzinen, IFN und Ipilimumab sehr unterschiedliche Therapien zum Einsatz kamen. Der geringe Anteil der Ipilimumab-Patienten ($n = 9$) ist damit zu begründen, dass historisch bedingt die Möglichkeiten der Immuntherapie beschränkt waren und Ipilimumab für einige Patienten noch nicht zugänglich war. Im Gegensatz zu dem gänzlich fehlenden Ansprechen dieses Patientenkollektivs unter Ipilimumab wird von diversen Autoren eine 11%ige ORR beschrieben (Hodi et al., 2010; Wolchok et al., 2010; Dummer et al., 2015; Postow et al., 2015). Dagegen konnten in Studien unter PD-1-Antikörpern Ansprechraten von bis zu 44% und mit der Kombination von PD-1- und CTLA-4-Antikörpern sogar 58% erreicht werden (Schachter et al., 2017; Wolchok et al., 2017). Schließlich schnitten die Patienten mit Radiotherapie in dieser Arbeit vergleichsweise gut ab (ORR = 40%). Allerdings sind die Ergebnisse bei der sehr kleinen Gruppe äußerst kritisch zu bewerten.

In der Regressionsanalyse wurde deutlich, dass die Chance auf ein Therapieansprechen bei einer erhöhten prätherapeutischen LDH schlechter ist als bei normalen Werten. Dies konnte sowohl für das gesamte Kollektiv als auch für die Chemotherapie-Patienten bestimmt werden. Da im Chemotherapie-Kollektiv in der univariaten Analyse nur die LDH als Prädiktor ermittelt wurde, war hier keine multivariate Analyse möglich. Der negative Einfluss der LDH auf das Ansprechen stimmt mit den Ergebnissen diverser Arbeiten überein (Deichmann et al., 1999; Agarwala et al., 2009; Khoja et al., 2016).

Die Anzahl der von Metastasen befallenen Organe zeigte, anders als beim PFS, in der multivariaten Analyse keinen Einfluss auf das Therapieansprechen. Nur in der univariaten Betrachtung der Patienten mit zielgerichteter Therapie stellte die Variable einen signifikanten Prädiktor des Ansprechens dar. Bedeutsamer schien die Anzahl der Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ(-system) zu sein. Es wurde eine höhere Ansprechraten bei weniger als 3 Metastasen deutlich. Während der Literaturrecherche konnten keine Arbeiten gefunden werden, die diese Variable als Prädiktor für ein Therapieansprechen benennen. Beschrieben wird dagegen der Einfluss des Metastasen-Volumens auf das Gesamtüberleben (Panasiti et al., 2013). Aufgrund der Ergebnisse sollte in Betracht gezogen werden, die Metastasen-Anzahl im M-Stadium-bestimmenden Organ(-system) als Prädiktor für ein Therapieansprechen vermehrt zu berücksichtigen.

Im gesamten Kollektiv war ein CRP unter 10 mg/l im Vergleich zu darüberliegenden Werten mit einer besseren Ansprechraten assoziiert. Fang und Kollegen zeigen ein erhöhtes CRP als Marker für eine progrediente Erkrankung sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien auf (Fang et al., 2015). Die prädiktive Eigenschaft des CRPs wird in der Literatur vor allem im Rahmen von Immuntherapien beschrieben. Der CRP-Spiegel kann z. B. entscheidend für das Ansprechen von CTLA-4-Inhibitoren sein (Marshall et al., 2010;

Krajsová et al., 2015). Bei zu wenig Patienten und vorhandenen Daten kann über die Immuntherapie-Gruppe in dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden. Es ist aber ein Trend deutlich, dass bei den Chemotherapie-Patienten CRP-Werte ab 10 mg/l zu einem schlechteren Ansprechen führen.

Als prädiktive Faktoren für das Ansprechen einer zielgerichteten Therapie (BRAF- und/ oder MEK-Inhibitor) wurden aus der Literatur z. B. die LDH, der ECOG-Status und das Vorliegen von Hirnmetastasen ermittelt (Sosman et al., 2012; Larkin et al., 2014b; Ugurel et al., 2015). Davon war in dieser Arbeit nur der ECOG-Status signifikant und dies nur in der univariaten Analyse. Die multivariate Analyse zeigte hingegen wie beim gesamten Kollektiv das CRP als unabhängigen Prädiktor auf. Dabei gingen erhöhte Werte mit einem schlechteren Therapieansprechen einher. Es fehlen aber Studien, die diesen Effekt für eine zielgerichtete Therapie zeigen. Das akute-Phase-Protein ist relativ unspezifisch, da es unabhängig von der Tumorerkrankung auch bei inflammatorischen Geschehen erhöht sein kann. Wenn letzteres ausgeschlossen ist, sollte in Erwägung gezogen werden, dem CRP als prädiktiven Faktor im Rahmen einer zielgerichteten Therapie mehr Bedeutung beizumessen.

Der Abbildung 15 ist zu entnehmen, wie die Anzahl der Metastasen im M-Stadiumbestimmenden Organ, das CRP und die LDH neben der Therapiewahl das Ansprechen auf die Erstlinientherapie beeinflussen. Bei Betrachtung aller Patienten sind alle drei Faktoren relevant. Das Ansprechen einer Chemotherapie wird von der LDH bestimmt, das Ansprechen einer zielgerichteten Therapie vom CRP.

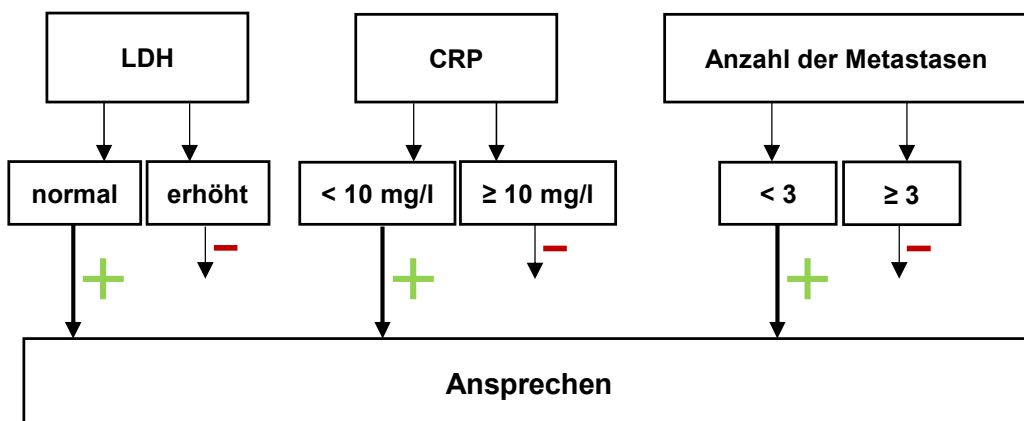


Abbildung 15: Einfluss auf das Ansprechen: Die LDH, das CRP und die Anzahl der Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ beeinflussen neben der Therapieart das Ansprechen der Erstlinientherapie. „+“ = Besseres Ansprechen; „-“ = Schlechteres Ansprechen. LDH = Laktatdehydrogenase; CRP = C-reaktives Protein.

Diskussion

Von Interesse ist, welche Therapien bei erhöhten CRP- oder LDH-Spiegeln oder vermehrten Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ am besten geeignet scheinen. Da nur multivariate Analysen für die Chemo- und zielgerichtete Therapie möglich waren und diese keine gemeinsamen Prädiktoren bezüglich des Ansprechens aufzeigten und die Therapie an sich schon das Ansprechen beeinflusste, ließ sich diesbezüglich kein Vergleich durchführen.

Der zweite Endpunkt, der besprochen werden sollte, ist das PFS. Unter zielgerichteter Therapie war das mediane PFS mit 4,1 Monaten am längsten. Es folgte die Metastasektomie mit 3,6 Monaten. Die PFS-Intervalle nach Bestrahlung, Chemotherapie und Immuntherapie waren am kürzesten und lagen relativ nah beieinander (2,5; 2,8 und 2,7 Monate). Im Vergleich der Therapieregimes untereinander ergab sich kein signifikanter Unterschied im PFS. Die Dauer der PFS-Intervalle lässt vermuten, dass eine Immuntherapie, die aktuell einen wichtigen Bestandteil in der Therapie des metastasierten Melanoms darstellt, keinen Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie bringen würde bzw. dass eine Chemotherapie genauso gut ist. Etwa die Hälfte der Patienten mit Immuntherapie erhielt einen CTLA-4-Inhibitor. Jedoch war das Kollektiv sehr klein und durch das Zusammenfassen von Patienten mit Ipilimumab, Vakzinierung und Interferon-Gabe äußerst heterogen, sodass keine Aussage zum PFS getroffen werden kann.

Das ermittelte mediane PFS von 2,7 Monaten unter Immuntherapie gleicht den Ergebnissen der Arbeit von Hodi et al., in welcher sowohl das PFS unter Ipilimumab als auch unter Vakzinierung betrachtet wird (Hodi et al., 2010). Hingegen konnten unter Ipilimumab-Therapie sogar PFS-Intervalle mit einer Länge von 3,7 bis 4,4 Monaten ermittelt werden (Postow et al., 2015; Ferrucci et al., 2016). Deutlich längere PFS-Intervalle von bis zu 6,5 Monaten wurden für PD-1-Antikörper ermittelt (Schachter et al., 2017).

Da etwas mehr als 75% der Patienten mit Chemotherapie Dacarbazin erhielten, wurde das PFS vor allem mit Studien verglichen, in denen selbiges Medikament verwendet wurde. So ähnelt das mediane PFS von 2,8 Monaten den Ergebnissen anderer Arbeiten (Hauschild et al., 2012; Robert et al., 2015b) und ist etwas länger als von Chapman et al. und McArthur et al. beschrieben (Chapman et al., 2011; McArthur et al., 2014).

Patienten mit einer Metastasektomie hatten im Median ein PFS von 3,6 Monaten. Dies ist im Vergleich zu berichteten PFS-Intervallen von 10 bis 14 Monaten (Chua et al., 2010, 2012) relativ kurz. Andererseits kommt das Ergebnis den von Neuman et al. bestimmten 5 Monaten PFS nach Metastasektomie sehr nah (Neuman et al., 2007). Die Aussagekraft des ermittelten PFS nach Metastasektomie ist begrenzt, da der Erfolg unter anderem von technischen Parametern und vom Operateur abhängig ist.

Diskussion

Das Kollektiv, welches eine Bestrahlung erhielt, war sehr klein ($n = 8$; PFS nur von 50% bekannt). Darum konnte hier keine Auswertung vorgenommen werden.

Die Ergebnisse unter zielgerichteter Therapie lassen einen Vorteil gegenüber der Chemotherapie vermuten. Unter zielgerichteter Therapie war das mediane PFS mit 4,7 Monaten im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen zwar am längsten, aber andere Arbeiten zeigen deutlich bessere Ergebnisse mit bis zu 11 Monaten, unabhängig vom Einsatz von Mono- oder Kombitherapien (Larkin et al., 2014a; Long et al., 2014, 2016a; McArthur et al., 2014; Robert et al., 2015a). Jedoch werden ähnliche PFS-Werte für BRAF- bzw. MEK-Inhibitor-Monotherapien berichtet (Chapman et al., 2011; Flaherty et al., 2012; Hauschild et al., 2012). Der Großteil der Patienten unter zielgerichteter Therapie erhielt, bedingt durch den damaligen Forschungsstand, vor allem BRAF-Inhibitoren. MEK-Inhibitoren oder eine Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor oder sonstigem Proteinkinase-Inhibitoren kamen deutlich seltener zum Einsatz. Laut da Silveira Nogueira Lima et al. ist das PFS im Vergleich zu Patienten mit Chemotherapie verlängert, wenn die Therapie aus einer Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren oder nur aus einem BRAF-Inhibitor besteht. Unter der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren zeigen sich dabei die besten Erfolge (da Silveira Nogueira Lima et al., 2017).

In der multivariaten Analyse des PFS aller Patienten stellten sich die Anzahl von Metastasen befallener Organe sowie das CRP als unabhängige Prädiktoren dar. Mit jedem zusätzlichen befallenen Organ stieg das Risiko eines Progresses um 31% ($p = 0,0088$). Anders als beim Therapieansprechen ergaben sich signifikante Ergebnisse nur bei kontinuierlicher Betrachtung des CRPs anstatt einer Kategorisierung (CRP: < 10 mg/l vs. ≥ 10 mg/l). Mit jeder Erhöhung des CRPs um eine Einheit stieg das Progressionsrisiko um 0,5% ($p = 0,0089$). Dabei ist die Aussagekraft statistisch eingeschränkt, da das Risikoverhältnis und das Konfidenzintervall sehr nah bei „1“ liegen. Im Rahmen der Literaturrecherche konnte kein Zusammenhang zum PFS ausgemacht werden. Bisher wurde eher ein Einfluss auf das Ansprechen und das OS besprochen (Krajsová et al., 2015; Nakamura et al., 2016). Zudem ist das CRP ein Parameter, der kurzfristigen Schwankungen unterliegen kann, die unabhängig vom tumorösen Geschehen sein können.

Die Anzahl metastasierter Organe stellte außerdem bei Metastasektomie, Immuntherapie und zielgerichteter Therapie einen signifikanten Prädiktor dar. Auch Long et al. benennen einen negativen Einfluss auf das PFS bei zielgerichteter Therapie, bei multiplem Organbefall (Long et al., 2016a). Für die Immuntherapie und Metastasektomie mangelt es an Arbeiten, die den Einfluss auf das PFS bestätigen. Eher wird die Anzahl betroffener Organe als Prognosefaktor für das OS beschrieben (Rastrelli et al., 2014a; Diem et al., 2015; Krajsová et al., 2015). Bei den Chemotherapie-Patienten war die Anzahl metastasierter Organe lediglich in der univariaten Analyse signifikant. Ein Einfluss der

betroffenen Organe bei Patienten mit Chemotherapie wird auch von Panasiti et al. benannt (Panasiti et al., 2013).

Den Regressions-Analysen war zu entnehmen, dass bei zunehmender Organbeteiligung vor allem bei der Immuntherapie mit einem erhöhten Progressionsrisiko zu rechnen ist, gefolgt von der Metastasektomie. Der negative Einfluss auf das PFS unter zielgerichteter Therapie war weniger ausgeprägt, sodass eine zielgerichtete Therapie beim Vorhandensein entsprechender Mutationen bei multiplem Organbefall die geeignetste Therapie zu sein scheint.

Der einzige unabhängige Prädiktor des PFS, der aus der Multivarianzanalyse der Chemotherapie-Patienten hervorging, war die LDH. Erhöhte LDH-Werte bedingten ein größeres Progressionsrisiko. Der negative Einfluss der LDH ist bekannt (Schmidt et al., 2007) und auch in früheren Krankheitsstadien zu erkennen (Henry et al., 2013). Entgegen den Erwartungen (Larkin et al., 2014b; Menzies et al., 2015; Ugurel et al., 2015; Long et al., 2016a) beeinflusste die LDH in dieser Studie das PFS unter zielgerichteter Therapie nicht signifikant in der multivariaten Analyse. Es war aber ein Trend zu erkennen, dass auch hier ein ähnlicher Effekt wie unter Chemotherapie bestand. Im Rahmen der Literaturrecherche konnten nicht viele Arbeiten zum Thema LDH und PFS unter Chemotherapie gefunden werden. Die Autoren berichten häufiger von einem Einfluss auf das OS (siehe unten). Die unabhängigen Prädiktoren sind in der Abbildung 16 zusammengefasst. Dabei ist die Anzahl der betroffenen Organe für das Gesamtkollektiv, Patienten mit Immun- oder zielgerichteter Therapie oder Metastasektomie entscheidend. Die LDH bestimmt das PFS der Chemotherapie-Patienten. Das CRP beeinflusst das PFS des Gesamtkollektivs.

Diskussion

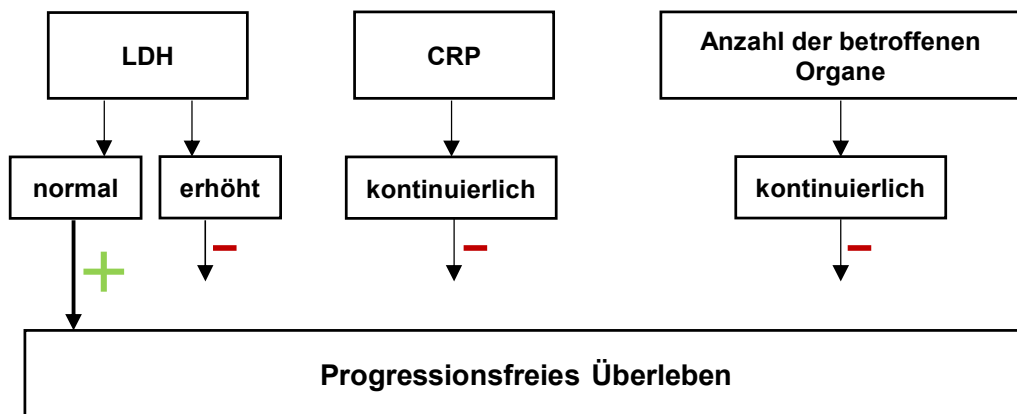


Abbildung 16: Einfluss auf das PFS: Die LDH, das CRP und die Anzahl der von Metastasen befallenen Organe beeinflussen das PFS. „+“ = Längeres PFS; „-“ = Kürzeres PFS. PFS = Progressionsfreies Überleben; LDH = Laktatdehydrogenase; CRP = C-reaktives Protein.

Das Vorhandensein symptomatischer Metastasen zeigte in der univariaten PFS-Analyse einen negativen Einfluss auf das PFS. Litten die Patienten an Symptomen, war ihr Progressionsrisiko erhöht. Dies galt sowohl für das gesamte Kollektiv als auch für Patienten mit Chemotherapie und zielgerichteter Therapie. Da symptomatische Metastasen mit einem schlechteren Allgemeinzustand der Patienten einhergehen, lassen sich die Ergebnisse mit der Arbeit von Long, Grob et al. vergleichen, welche von einem kürzeren PFS bei schlechterem Allgemeinzustand der Patienten berichten (Long et al., 2016a).

In der univariaten Analyse wurde zudem ein Anstieg des Progressionsrisikos unter Chemotherapie deutlich, wenn die Patienten mehr als 10.000 Leukozyten/ μl oder mehr als 7.500 Neutrophile/ μl aufwiesen, wobei die Neutrophilen einen Großteil der Leukozyten ausmachen. Für die multivariate Analyse wurden daher nur die Leukozyten verwendet, die sich nicht als signifikanter Prädiktor herausstellten. Die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen den Leukozyten oder Neutrophilen und dem PFS unter Chemotherapie ist spärlich. Beschrieben wird zum Beispiel ein kürzeres PFS, wenn Patienten mit Biochemotherapie Leukozytenspiegel von mehr als 10.000 Zellen/ μl haben (Schmidt et al., 2007). Die symptomatischen Metastasen und Leukozyten könnten vermehrt als Hilfestellung für die Einschätzung des zu erwartenden PFS unter Chemo- bzw. zielgerichteter Therapie genutzt werden. Da die Symptome keinen unabhängigen Prädiktor in der multivariaten Analyse darstellten, wird kein möglicher Vorteil bei der Therapieentscheidung bei symptomatischen Metastasen beschrieben.

Symptome und Leukozyten scheinen für die Prognose des OS von größerer Bedeutung zu sein, weil sie auch im Rahmen der multivariaten Analyse unabhängige Faktoren darstellten.

Diskussion

Das Gesamtüberleben stellt den entscheidenden Endpunkt dar. Beeinflussbar durch diverse Faktoren kann die Dauer des OS stark variieren. Das mediane OS betrug in dieser Arbeit 11 Monate und ist damit länger als die sieben bis acht Monate, die in einigen Studien beschrieben werden (Barth et al., 1995; Brand et al., 1997; Palmer et al., 2011; Wasif et al., 2011; Luen et al., 2015). Dies könnte damit erklärt werden, dass etwa 65% der Patienten weniger als 3 befallene Organe vor Beginn der Primärtherapie hatten. Die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 46,5% bzw. 30,5%. Ähnliche Ergebnisse mit einem medianen OS von 10 Monaten und einer 1-JÜR von 41% werden von Tas beschrieben, der 66 Melanom-Patienten im Stadium IV untersuchte (Tas, 2012).

Patienten mit einer Chemotherapie hatten ein medianes OS von 9 Monaten. Dies gleicht den Ergebnissen anderer Autoren (Robert et al., 2011; McArthur et al., 2014; Meckbach et al., 2014). Die Überlebensraten nach 6 bzw. 12 Monaten von 60,9% bzw. 42,2% sind ebenso mit der Literatur vergleichbar (Chapman et al., 2011; Robert et al., 2015b).

Auch die Patienten mit Immuntherapie hatten ein medianes OS von 9 Monaten. Dabei ist das Ergebnis, wie bereits beim PFS beschrieben, auf Grund der therapeutischen Heterogenität und Größe des Kollektivs nicht aussagekräftig. Unter dem CTLA-4-Inhibitor werden in der Literatur OS-Intervalle von 5 bis zu 10 Monaten benannt (Hodi et al., 2010; Krajsová et al., 2015; Ferrucci et al., 2016; Zaragoza et al., 2016). Das mediane OS der 9 Patienten mit Ipilimumab lag sogar bei 43 Monaten. Dabei war allerdings mehr als die Hälfte des ohnehin schon kleinen Kollektivs zensiert. Unter der Hinzunahme von PD-1-Antikörpern wiederum wird in Studien eine Überlegenheit des OS gegenüber der Monotherapie mit CTLA-4-Antikörpern beschrieben (Schachter et al., 2017; Wolchok et al., 2017). Nach einer Bestrahlung betrug das OS 5 Monate. Aufgrund der kleinen Subgruppe wurde auf einen literarischen Vergleich verzichtet. Unter zielgerichteter Therapie war das mediane OS mit 8 Monaten vergleichsweise kurz. Von anderen Autoren werden OS-Intervalle von bis zu 17 Monaten unter BRAF-Inhibition und von bis zu 26 Monaten beim Einsatz einer BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie aufgezeigt (McArthur et al., 2014; Robert et al., 2015a; Long et al., 2016a). Die 6-Monats, 1- bzw. 2-Jahres-ÜLR ergaben 57,6%, 39,4% und 25,3% und sind, unabhängig von der Verabreichung von Mono- oder Kombinationstherapien, ebenso deutlich niedriger als in anderen Arbeiten beschrieben (Chapman et al., 2011; Long et al., 2014, 2016a; Robert et al., 2015a). Im Durchschnitt hatten Patienten mit zielgerichteter Therapie mehr betroffene Organe als die restlichen Patienten (2,12 vs. 2,58 Organe), was das niedrige mediane OS erklären könnte. Das mediane Gesamtüberleben nach einer Metastasektomie war mit 21 Monaten mit Abstand am längsten. Diverse Arbeiten bestätigen den positiven Einfluss einer Metastasektomie auf das OS. Es werden mediane Überlebenszeiten von 12 bis 21 Monaten angegeben (Petersen et al., 2007; Chua et al., 2010; Wasif et al., 2011; Leung et al., 2012), während Ollila et al. sogar ein medianes OS

Diskussion

von 49 Monaten nach Metastasektomie im Gastrointestinaltrakt beschreiben (Ollila et al., 1996).

Beim prognostischen Vergleich der Therapieregimes in der univariaten Überlebenszeitanalyse dieser Arbeit ergab sich nur bei der Gegenüberstellung der operierten Patienten mit den Chemotherapie-Patienten eine Reduktion des Sterberisikos. Wasif et al. ermittelten einen ähnlichen Vorteil beim Vergleich von operierten mit nicht operierten Patienten (Wasif et al., 2011). Da Silveira Nogueira Lima et al. machen hingegen einen Vorteil moderner Systemtherapien gegenüber einer Chemotherapie deutlich. Dabei sind die Metastasektomien nicht eingeschlossen. Durch die Kombinationstherapie mit MEK- und BRAF-Inhibitoren oder BRAF-Inhibitoren allein oder einem PD-1-Inhibitor haben die Patienten eine bessere Prognose als unter einer Chemotherapie (da Silveira Nogueira Lima et al., 2017). Auch andere Autoren zeigen den prognostischen Vorteil von BRAF-Inhibitoren gegenüber einer Chemotherapie auf (Chapman et al., 2011; McArthur et al., 2014). Der positive Effekt moderner Systemtherapeutika gegenüber der Chemotherapie konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Jedoch erhielt kein Patient in der Erstlinientherapie einen PD-1-Inhibitor und mit Ausnahme der Chemotherapie waren die einzelnen Therapiegruppen in einer relativ geringen Anzahl vertreten.

Lange Überlebenszeiten von operierten Patienten sind generell aufgrund eines Selektionsbias kritisch zu betrachten. Prognostische Faktoren der Patienten sind ausschlaggebend für die Entscheidung zu einer primären Metastasektomie. Es werden eher Patienten in einem guten Allgemeinzustand operiert, deren Metastasenausdehnung auf solitäre Herde beschränkt ist. Zudem werden in den dazu veröffentlichten Daten lediglich bestimmte Patientensubgruppen untersucht. Schließlich mangelt es bisher an randomisierten Studien zur Metastasektomie (Weide et al., 2012). Wahrscheinlich führt die operative Reduktion der Tumorlast zu einer günstigen Ausgangssituation für folgende Systemtherapien.

In der multivariaten Analyse des Gesamtüberlebens aller Patienten war das Vorhandensein symptomatischer Metastasen der einzige unabhängige Prognosefaktor. Symptomfreie Patienten hatten ein um 67% gesenktes Risiko zu versterben. Während Patienten mit symptomatischen Metastasen ein medianes OS von 4 Monaten und eine 1-Jahres-ÜLR von 20% hatten, betrug das OS der symptomfreien Patienten 19 Monate und die 1-Jahres-ÜLR 60,6%. Einige Autoren beschreiben ein erhöhtes Sterberisiko bei höherem ECOG-PS bzw. schlechtem Allgemeinzustand (Ryan et al., 1993; Manola et al., 2000; Eigentler et al., 2011; Joosse et al., 2013). Die Benennung symptomatischer Metastasen erscheint im Klinikalltag im Vergleich zum ECOG-Status als praktikabler, da die Symptome leicht in der Anamnese zu erheben sind. Der Einfluss von symptomatischen Metastasen auf das Gesamtüberleben

Diskussion

wird im Gegensatz zum ECOG-PS in der Literatur kaum beschrieben. Tessier et al. berichten von einem schlechteren Outcome bei symptomatischen Kolonmetastasen (Tessier et al., 2003). McLoughlin et al. benennen einen negativen prognostischen Einfluss von symptomatischen pulmonalen Metastasen, wobei diese generell nur selten Symptome verursachen (McLoughlin et al., 2008). Da im Vergleich zum Symptomstatus bei deutlich weniger Patienten der ECOG-Status erhoben werden konnte, war in dieser Arbeit keine direkte, aussagekräftige Gegenüberstellung möglich.

Die LDH als einer der wichtigsten Prognosefaktoren zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das OS aller Patienten, unterlag jedoch in der multivariaten Analyse augenscheinlich der Bedeutung des Vorhandenseins symptomatischer Metastasen. Das Sterberisiko bei erhöhten LDH-Werten um 1 bis < 2 ULN war höher als bei normalen LDH-Spiegeln und stieg nochmals bei einer LDH-Erhöhung um ≥ 2 ULN an. Schmidt et al. beschreiben für Patienten mit Biochemotherapie ein kürzeres OS bei erhöhter LDH, einem ECOG-PS ab 1, oder mehr als 10.000 Leukozyten/ μ l bzw. mehr als 7.500 Neutrophilen/ μ l (Schmidt et al., 2007). Für die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurden diese Variablen als unabhängige Prognosefaktoren bestätigt: In der multivariaten Analyse gingen das Vorhandensein symptomatischer Metastasen sowie erhöhte LDH- und Leukozytenspiegel mit einem schlechteren OS einher. Die LDH vor Beginn einer Chemotherapie war somit als einzige untersuchte Variable sowohl für das Ansprechen auf die Therapie als auch das PFS und OS relevant. Verglichen mit normalen LDH-Spiegeln führten Erhöhungen von 1 bis < 2 ULN zu einer Verdopplung des Sterberisikos, während ≥ 2 ULN zu einer Vervierfachung des Risikos führten. Die LDH wird als Prognosefaktor bereits häufig in der Literatur beschrieben und ist seit 2001 ein Teil des AJCC-Klassifikationssystem. Dort ist die LDH entscheidend für die Stadieneinteilung des metastasierten Melanoms, da sich erhöhte LDH-Spiegel deutlich negativ auf das Gesamtüberleben auswirken (Balch et al., 2001, 2009; Egberts et al., 2008). Dies trifft laut Ergebnissen einiger Studien auch für Patienten mit Chemotherapie zu (Agarwala et al., 2009; Joosse et al., 2013; Panasiti et al., 2013; Meckbach et al., 2014). Es ist bisher nicht klar, ob eine erhöhte LDH-Konzentration für einen aggressiven Krankheitsverlauf spricht oder ob die LDH direkt das Tumorwachstum oder das Therapieansprechen beeinflusst (Long et al., 2016a).

Ein weiterer Prognosefaktor ist der prätherapeutische Allgemeinzustand. Geht es dem Patienten gut, wirkt sich dies positiv auf das OS aus (Presant et al., 1982; Balch et al., 1983; Joosse et al., 2013). So stellten asymptomatische Metastasen in dieser Arbeit nicht nur für das Gesamtkollektiv, sondern auch für die Patienten mit Chemotherapie einen unabhängigen Prognosefaktor dar und führten bei den Chemotherapie-Patienten zu einer Risikoreduktion. In der univariaten Analyse war ein ähnlicher Effekt auch für Patienten mit

Diskussion

zielgerichteter Therapie zu beobachten. Die Symptome setzten sich dort aber nicht als unabhängiger Prognosefaktor in der multivariaten Analyse durch. Das Vorhandensein symptomatischer Metastasen kann, wie bereits erwähnt, im Zusammenhang mit einem schlechteren Allgemeinzustand gesehen werden und könnte, bei einfacher Erhebung durch die Anamnese, den ECOG-Score bezüglich der Prognoseeinschätzung des OS ersetzen. Unabhängig vom Therapieregime könnte der Faktor für die Einschätzung der Prognose des Patienten von Nutzen sein. Es ist davon auszugehen, dass beim Vorliegen von Symptomen die Krankheit fortgeschrittener ist als bei asymptomatischen Patienten. Diesbezüglich wäre eine Korrelationsuntersuchung vom Volumen der Metastasen und den Symptomen vorteilhaft.

Ein prognostischer oder prädiktiver Wert der Leukozyten mit den dazugehörigen zellulären Subgruppen ist am ehesten im Rahmen einer Immuntherapie zu erwarten. Beispielsweise wirken sich erhöhte Neutrophilen-Spiegel negativ auf die Prognose unter der Gabe von Ipilimumab aus (Valpione et al., 2015; Ferrucci et al., 2016). Die Leukozyten zeigten in dieser Arbeit hingegen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit nach einer Immuntherapie. Allerdings konnten nur 12 Patienten in die Berechnungen eingeschlossen werden. Das Chemotherapie-Kollektiv stellte die einzige therapeutische Gruppe dar, in der hinreichend Daten vorhanden waren. In der multivariaten Analyse offenbarte sich der Leukozyten-Spiegel vor einer Chemotherapie als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des OS. Hohe Leukozyten-Zahlen ab 10.000 Zellen/ μ l gingen mit einem schlechteren medianen OS einher. Ein ähnlicher Effekt wurde auch in der univariaten Berechnung bezüglich des Gesamtkollektivs erkannt. Wie bereits erwähnt, wurden die Neutrophilen bei ungenügender Datenlage nicht in die multivariate Analyse aufgenommen. Es zeigte sich aber in der univariaten Analyse aller Patienten und der Chemotherapie-Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Neutrophilen-Zahl. Eine Neutrophilie, im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion, wurde unabhängig vom Therapieregime bei einigen Krebsentitäten bereits als negativer Prognosefaktor ermittelt (Donskov, 2013) und auch für Melanompatienten bestätigt (Schmidt et al., 2007). Da auch bezüglich des PFS bei Chemotherapie ein Einfluss zu erkennen war, sollte in Erwägung gezogen werden, den Leukozyten und speziell neutrophilen Granulozyten nicht nur in der Immuntherapie, sondern auch im Rahmen einer Chemotherapie eine größere prognostische und prädiktive Bedeutung zukommen zu lassen.

Als unabhängige Prädiktoren des OS unter zielgerichteter Therapie präsentierten sich die LDH, das Vorliegen von zentralnervösen Metastasen und die Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ(-system). Verglichen mit normalen LDH-Spiegeln ergab sich hier erst ein signifikanter Anstieg des Sterberisikos bei LDH-Werten ab 2 ULN. Die LDH besitzt als Prognosefaktor im Stadium IV einen hohen Stellenwert. Auch andere

Autoren berichten für Patienten mit zielgerichteter Therapie von einem negativen Einfluss einer erhöhten LDH auf das OS. Der Effekt ist sowohl für erhöhte LDH-Werte vor einer Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Long et al., 2016a, 2016b), als auch im Rahmen einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor zu beobachten (Fennira et al., 2014; Larkin et al., 2014b; Gummadi et al., 2015; Rutkowski et al., 2015; Ugurel et al., 2015).

Die besonders schlechte Prognose der Melanom-Patienten mit zentralnervöser Beteiligung führte in der aktuellen 8. AJCC-Klassifikation zur Einführung des neuen Stadium M1d (Gershenwald et al., 2017). Entgegen der Erwartung, dass dieses Stadium in jeder therapeutischen Subgruppe von Bedeutung ist, konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Einfluss auf das OS in der multivariaten Analyse nur für die zielgerichtete Therapie nachgewiesen werden. Bei den Patienten im Stadium M1d mit Chemotherapie ließ sich diesbezüglich ein Trend erkennen ($p = 0,0948$), dass Hirnmetastasen mit einem kürzeren OS einhergehen. Dies ist eventuell mit der niedrigen Patientenzahl ($n = 12$) zu erklären. Ergebnisse diverser Autoren bestätigen den prognostischen Wert von Hirnmetastasen im Rahmen einer Chemotherapie (Meckbach et al., 2014) oder zielgerichteten Therapie (Fennira et al., 2014; Larkin et al., 2014b; Del Vecchio et al., 2015). Bei nur zwei OP-Patienten mit Hirnmetastasen und keinem Patienten mit zerebraler Metastasierung unter Immuntherapie wurde der fehlende Einfluss auf das OS in diesen Subgruppen ebenso den niedrigen Fallzahlen zugeschrieben.

In der Literatur wird außerdem das Stadium M1c bei einer zielgerichteten Therapie als prognostisch ungünstig benannt (Long et al., 2016a). Nach der AJCC-Definition von 2009 beinhaltet dieses auch die Hirnmetastasen. Unter BRAF-Inhibition wird ein prognostischer Vorteil niedrigerer M-Stadien (M1a) benannt (Larkin, Del Vecchio, et al, 2014). Einige Autoren negieren einen Überlebensnachteil bei Hirnmetastasen zu Beginn einer zielgerichteten Therapie (Dummer et al., 2014; Gummadi et al., 2015; Rutkowski et al., 2015). Der Effekt von BRAF-Inhibitoren auf Hirnmetastasen soll nicht schlechter sein, als auf extrazerebrale Metastasen (Dummer et al., 2014).

Die prognostische Sonderstellung der zerebralen Metastasen kann unter anderem mit einer besonderen Biologie erklärt werden. So führt der VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) zu einer Hyperpermeabilität der Blut-Hirn-Schranke und zu dem besonders schnellen Wachstum der Hirnmetastasen, während Connexine eine frühe Gefäßmitbenutzung und Extravasation von Tumorzellen bedingen. Als weiteres bedeutendes Molekül ist die Heparanase zu nennen, die eine besondere Invasivität der Tumorzellen im Gehirn verursacht (Cohen et al., 2016).

Bezüglich der Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ waren weniger als drei Metastasen prognostisch vorteilhaft. Ein Überlebensvorteil bei nur wenigen

Diskussion

Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ unter zielgerichteter Therapie wird auch in der Literatur beschrieben. Unter anderem gilt dieser beim Vorhandensein von maximal drei Hirnmetastasen (Fennira et al., 2014). Der Einfluss der Metastasenanzahl im Gehirn als M-Stadium-bestimmendes Organ wird auch für andere Therapieregimes benannt (Staudt et al., 2010; Eigentler et al., 2011). Patienten mit Lungenmetastasen profitieren im Gegensatz zu einer disseminierten Metastasierung hinsichtlich des medianen OS von solitären Herden, wobei diese Patienten eher für eine Metastasektomie ausgewählt wurden und durch die Operabilität einen Vorteil hatten (Neuman et al., 2007; Petersen et al., 2007). Auch bei Metastasen des Gastrointestinaltraktes beeinflusst die Anzahl der Herde das Gesamtüberleben (Chua et al., 2010).

Somit ergeben sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach zielgerichteter Therapie keine neuen Prognosefaktoren. Die LDH scheint unabhängig vom Therapieregime eine bedeutende Rolle zu besitzen. Sie wurde sowohl für die Chemotherapie als auch für die zielgerichtete Therapie als unabhängiger Faktor ermittelt. Die medianen Überlebenszeiten bei einer um 1 bis < 2 ULN erhöhten LDH waren bei zielgerichteter und Chemotherapie gleich. Bei einer Erhöhung der LDH um mindestens 2 ULN war das mediane OS unter zielgerichteter Therapie 2 Monate länger, sodass die Empfehlung geäußert werden könnte, bei einer LDH-Erhöhung ab 2 ULN die zielgerichtete Therapie einer Chemotherapie vorzuziehen, während bei einer geringer ausgeprägten Erhöhung Chemo- und zielgerichtete Therapie gleich gut geeignet scheinen. Da die LDH für die weiteren Therapiegruppen in der multivariaten Analyse nicht entscheidend war, konnte diesbezüglich kein Vergleich durchgeführt werden.

Generell ist die LDH der einzige Faktor, der für alle Endpunkte Relevanz zeigte. Dies bestätigt die Rolle der LDH als einer der wichtigsten und am häufigsten untersuchten Prognosefaktoren in der Literatur (Deichmann et al., 1999; Manola et al., 2000; Agarwala et al., 2009; Weide et al., 2012).

In der Abbildung 17 sind die unabhängigen Prädiktoren für das Gesamtüberleben nochmals zusammengefasst. Die Symptome sind dabei für das OS des Gesamt- und Chemotherapie-Kollektivs entscheidend. Die LDH wiederum beeinflusst das OS unter Chemo- und zielgerichteter Therapie. Für letztere ist zudem die Anzahl der Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ ein Prognosefaktor. Der Leukozytenspiegel bestimmt das OS der Chemo-Patienten und die Hirnmetastasen das OS unter zielgerichteter Therapie.

Diskussion

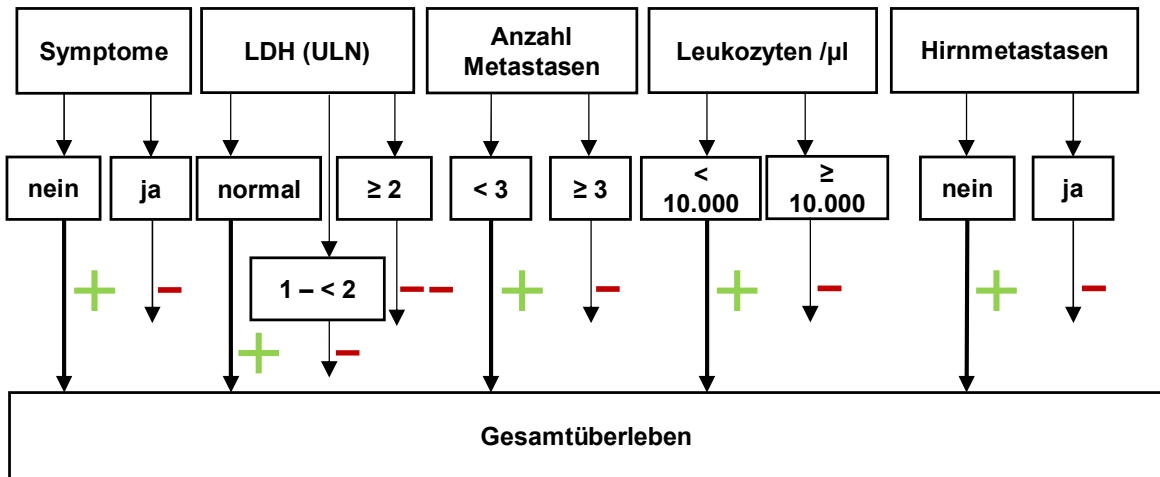


Abbildung 17: Einfluss auf das OS: Das Vorhandensein symptomatischer Metastasen, die LDH, die Anzahl der Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ, der Leukozytenspiegel und Hirnmetastasen beeinflussen laut multivariater Analyse das OS: „+“ = Längeres OS; „-“ = Kürzeres OS; LDH = Laktatdehydrogenase; ULN = Upper Limit of normal.

Die Anzahl der von Metastasen befallenen Organe wird von einigen Autoren als Prognosefaktor bezüglich des OS benannt (Balch et al., 1983; Meyer et al., 2000; Rastrelli et al., 2014a). In der multivariaten Analyse dieser Arbeit stellte die Variable keinen unabhängigen Prognosefaktor dar. Nur in der univariaten Betrachtung beeinflusste die Anzahl der Organe das OS aller Patienten, der Chemotherapie-Patienten und der Patienten mit zielgerichteter Therapie. So scheint die Anzahl der metastasierten Organe hinsichtlich des PFS mehr Aussagekraft zu besitzen.

Für Melanom-Patienten kann das CRP als prognostischer Marker in allen Stadien herangezogen werden. Vorteilhaft für das Überleben sind CRP-Werte unter 10 mg/l (Fang et al., 2015). Während sich das CRP in der multivariaten Analyse als prädiktiver Faktor für das Ansprechen und PFS des gesamten Kollektivs herausstellte, besaß es nur in der univariaten Analyse eine prognostische Bedeutung für das OS aller Patienten und der Patienten mit Chemotherapie, wo Werte ab 10 mg/l mit schlechteren Überlebenschancen einhergingen. Für die zielgerichtete Therapie zeigte sich diesbezüglich ein Trend ($p = 0,0686$). Das Kollektiv mit Immuntherapie war bei einer zu geringen Fallzahl nicht auszuwerten. Man hätte erwarten können, dass das CRP vor allem bei Ipilimumab-Gabe entscheidend für das OS sei (Krajsová et al., 2015). Weitere Autoren zeigen, dass ein erhöhtes CRP vor Therapiebeginn mit PD1- oder CTLA4-Antikörpern im Zusammenhang mit einem schlechteren Gesamtüberleben steht (Nakamura et al., 2016). Laut Marshall et al. profitieren Patienten mit einem niedrigen CRP hinsichtlich des Überlebens von einer

Diskussion

CTLA-4-Antikörper-Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie. Bei erhöhten CRP-Werten sollte es sich gegensätzlich verhalten (Marshall et al., 2010).

Das M-Stadium bzw. das Vorhandensein von Hirnmetastasen zeigten keinen Einfluss auf das Ansprechen oder progressionsfreie Überleben, nur auf das Gesamtüberleben. Dies steht im Kontrast zu anderen Arbeiten, in denen bezüglich des PFS und des Ansprechens bei Systemtherapie ein Vorteil des Stadiums M1a und ein Nachteil des Stadiums M1c oder explizit der Patienten mit Hirnmetastasen benannt wird (Schmidt et al., 2007; Larkin et al., 2014b; Ferrucci et al., 2016; Khoja et al., 2016).

Für die Patienten mit Immuntherapie konnte nur ein prädiktiver Wert der Anzahl metastasierter Organe bezüglich des progressionsfreien Überlebens ermittelt werden. Andere bekannte Prädiktoren wurden nicht bestätigt. So konnte kein Einfluss der LDH auf die drei Endpunkte Ansprechen, PFS und OS nachgewiesen werden (Krajsová et al., 2015; Long et al., 2016a; Nakamura et al., 2016). Bei nur 17 Patienten, für die nicht alle Daten vorhanden waren, war dies aber nicht aussagekräftig. Auch für die Eosinophilen und Lymphozyten ergab sich kein signifikanter Einfluss, wobei keiner der Patienten bei einer der beiden Zellreihen erhöhte Werte aufwies. Erhöhte Werte werden mit einem schlechteren Ansprechen oder Gesamtüberleben in Verbindung gebracht (Nakamura et al., 2016).

Entgegen der Annahme, dass das S100-B als Prognosefaktor auf einer Ebene mit dem LDH zu sehen ist (Weide et al., 2012), oder sogar aussagekräftiger ist als die LDH (Egberts et al., 2008), zeigte ein erhöhtes S100-B nur in der univariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs eine signifikante Erhöhung des Sterberisikos. Im Chemotherapie-Kollektiv war diesbezüglich nur ein Trend ersichtlich ($p = 0,0957$). Die Analyse des PFS ergab keine signifikanten Ergebnisse. Es zeigte sich auch hier nur ein Trend, dass ein erhöhtes S100-B zu einem größeren Progressionsrisiko bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs führt ($p = 0,0675$). Hinsichtlich des Therapieansprechens war ebenso kein prädiktiver Wert des S100-B zu erkennen, während Smit et al. von höheren Ansprechraten unter normalem S100-B berichten (Smit et al., 2005). Die S100-B-Werte sind von diversen Störfaktoren abhängig. So können Funktionsstörungen von Leber oder Niere, ZNS-Schäden und die Probenlagerung die Werte beeinflussen. Einige Patienten hatten zudem trotz ausgeprägter Metastasierung normale S100-B-Spiegel, während bis zu 5% gesunder Patienten habituell oder durch UV-Strahlung erhöhte Spiegel aufweisen können (Szeimies et al., 2010). Dies sollte bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Faktoren, die weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse das Ansprechen, PFS oder OS beeinflussten, sind im Folgenden aufgelistet: Alter, Geschlecht, BMI,

Diskussion

Nikotinkonsum, Zweitmalignom, Ulzeration, Mutationsstatus, Fernmetastasen-freies Intervall, Lymphozyten, eosinophile Granulozyten.

Einige, aus der Literatur bekannte, prädiktive und prognostische Faktoren wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Für den Erfolg einer Ipilimumab-Therapie können beispielsweise Monozyten, myeloide Suppressorzellen oder CD4+CD25+FOXP3+-regulatorische T-Zellen entscheidend sein (Nakamura et al., 2016). Des Weiteren wurde die Tumor-Verdopplungs-Zeit, die Länge des krankheitsfreien Intervalls (Rastrelli et al., 2014), die Tumordicke des Primarius (Luen et al., 2015), das Volumen der Metastasen (Panasiti et al., 2013) sowie weitere zirkulierende Entzündungsmediatoren (Jiang et al., 2015) und das MIA (Deichmann et al., 1999; Tas et al., 2004) außenvorgelassen.

Schließlich sollten wichtige Einschränkungen dieser Arbeit benannt bzw. wiederholt werden. Der erste Patient, der im Rahmen der Analyse eingeschlossen wurde, war 1989 im inoperablen Stadium IIIC oder IV, der letzte Patient 2014. Somit bestand zeitbedingt ein Unterschied in den gegebenen Therapiemöglichkeiten. Aktuelle Therapeutika, wie z. B. PD-1-Antikörper, waren kein Bestandteil der Erstlinientherapie der untersuchten Patienten. PD-1-Antikörper wurden nur im Rahmen der Sekundärtherapie verabreicht. Das Patientenkollektiv stammte zudem aus einer Zeit, in der die zielgerichtete Therapie vor allem aus einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor bestand. Dies wurde mittlerweile von einer Kombinationstherapie mit einem MEK-Inhibitor abgelöst.

Nach Unterteilung des Kollektivs in die Therapiegruppen entstanden zum Teil sehr kleine Subgruppen. Einige Variablen zeigten einen Trend bezüglich des Einflusses auf Ansprechen, PFS und OS, wurden aber nicht benannt, da die Subgruppen zu klein waren ($n < 5$). Durch den Zusammenschluss verschiedener Medikamente zu einer Therapiegruppe entstanden generell relativ heterogene Kollektive. Homogenere Gruppen wären besser geeignet gewesen, waren jedoch aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht möglich. Auch die fehlenden Werte pro Variable waren unregelmäßig verteilt, was zu einer Ergebnisverzerrung geführt haben könnte.

Bei geringen Fallzahlen für Immuntherapie, OP und Bestrahlung ergaben sich vor allem signifikante Faktoren für die Chemo- und zielgerichtete Therapie. Dort unterschieden sich die Prädiktoren, mit Ausnahme der LDH bei der Analyse des Gesamtüberlebens. Die Frage, ob sich die einflussnehmenden Faktoren zwischen den Therapiegruppen unterscheiden, war nur begrenzt zu beantworten. Lediglich zwischen der zielgerichteten Therapie und der Chemotherapie konnten Vergleiche durchgeführt werden. Jedoch waren auch hier die Patientenzahlen unausgewogen. Deutlich mehr Patienten bekamen eine Chemotherapie (64 vs. 33 Patienten). Zudem wurde die Studie nicht prospektiv, randomisiert gestaltet.

Darum war ein direkter Vergleich zwischen den Therapiegruppen in der Aussagekraft eingeschränkt.

4.1 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei der Betrachtung der ermittelten prädiktiven Faktoren bezüglich des Therapieansprechens war von Interesse, welche Therapien bei erhöhten CRP- bzw. LDH-Spiegeln oder vermehrten Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ(-system) am geeignetsten sind. Da nur multivariate Analysen für die Chemo- und zielgerichtete Therapie möglich waren und diese keine gemeinsamen Prädiktoren für das Ansprechen aufwiesen und die Therapie an sich schon für das Ansprechen entscheidend war, lässt sich keine konkrete Therapieempfehlung für die jeweiligen Variablenausprägungen treffen. Hervorzuheben sind aber das CRP für die Prädiktion des Ansprechens einer zielgerichteten Therapie sowie die Metastasen-Anzahl im M-Stadium-bestimmenden Organ(-system), welche als Prädiktor für das Gesamtkollektiv ersichtlich ist.

Es sollte in Erwägung gezogen werden, diesen Faktoren künftig im Klinikalltag für die Einschätzung eines Therapieansprechens mehr Bedeutung zukommen zu lassen. Dem CRP stünde entgegen, dass das Protein sehr unspezifisch ist und schnellen Schwankungen unterliegen kann.

Hinsichtlich des PFS lässt sich eine Therapieempfehlung in Abhängigkeit von der Anzahl der von Metastasen befallenen Organe aussprechen, da sich für die Kollektive mit Metastasektomie, Immuntherapie und zielgerichteter Therapie ein signifikanter Einfluss darstellte und die medianen PFS-Intervalle verglichen werden konnten. Bei zunehmender Organbeteiligung ist das Progressionsrisiko insbesondere bei der Immuntherapie erhöht, gefolgt von der Metastasektomie. Der negative Einfluss auf das PFS unter einer zielgerichteten Therapie scheint weniger ausgeprägt, sodass eine zielgerichtete Therapie beim Vorhandensein entsprechender Mutationen bei multiplem Organbefall die Therapie der Wahl zu sein scheint. Für die Immuntherapie und Metastasektomie mangelt es bisher an Arbeiten, die den Einfluss dieser Variable auf das PFS bestätigen.

Für das CRP ist kein Vergleich verschiedener Therapien möglich, da die Variable nur für das Gesamtkollektiv eine Signifikanz aufweist. Aufgrund der mangelnden Literatur bezüglich des Einflusses des CRPs auf das PFS könnte dieser Variable mehr Bedeutung zugeschrieben werden, allerdings ist das Protein, wie bereits erwähnt, sehr unspezifisch.

Die LDH als bedeutender prädiktiver Faktor wurde für das Chemotherapie-Kollektiv bestätigt. Jedoch gilt dies nicht für andere Therapiegruppen, sodass von keinem Vorteil durch eine andere Therapieentscheidung ausgegangen werden kann.

Das Vorhandensein symptomatischer Metastasen und vermehrter Leukozyten könnte für die Einschätzung des zu erwartenden PFS unter Chemo- bzw. zielgerichteter Therapie von

Diskussion

Nutzen sein. Dabei waren diese Faktoren nur in der univariaten Analyse relevant. Vermehrte Leukozyten bzw. Neutrophile zeigen einen negativen Einfluss auf das Progressionsrisiko unter Chemotherapie. Dies ist ebenso für symptomatische Metastasen bei Patienten mit Chemo- oder zielgerichteter Therapie erkenntlich. Für das OS scheinen Symptome und Leukozyten aber einen größeren Einfluss zu besitzen als für das PFS.

Für das OS offenbarten sich fünf Prognosefaktoren: Zerebrale Metastasen, die Anzahl der Metastasen im M-Stadium bestimmenden Organ(-system), symptomatische Metastasen, Leukozyten sowie die LDH beeinflussen unabhängig das OS der Melanompatienten.

Unter zielgerichteter Therapie haben die Patienten mit Hirnmetastasen eine signifikant schlechtere Prognose. Obwohl generell Patienten im Stadium M1d eine kürzere Überlebenszeit zugesprochen wird, konnte dies für die Chemotherapie-Patienten nur in der univariaten Analyse bestätigt werden. Eventuell ist dies im Zusammenhang mit einer niedrigen Patientenzahl zu sehen. Oder der Einfluss ist unter Chemotherapie nicht so ausgeprägt wie unter zielgerichteter Therapie. Bei einer ansonsten außerordentlich schlechten Prognose der Patienten im Stadium M1d kann davon ausgegangen werden, dass noch ein weiterer Forschungsbedarf für geeignete Therapiemodalitäten und -sequenzen besteht.

Der einzige prognostische gemeinsame Nenner mehrerer Therapien war in dieser Arbeit die LDH, welche für das OS nach Chemo- und zielgerichteter Therapie entscheidend war. Bei einer Erhöhung der LDH um mindestens 2 ULN wurde anhand des medianen OS ein Überlebensvorteil unter zielgerichteter Therapie im Vergleich zur Chemotherapie deutlich. Darunterliegende Werte ließen die Therapien in Hinsicht auf das OS gleichwertig erscheinen.

In der univariaten Analyse zeigten auch die Neutrophilen einen deutlichen Effekt auf das OS. Die weißen Blutkörperchen werden vor allem als Prognosefaktor im Rahmen einer Immuntherapie besprochen, sind aber auch unter einer Chemotherapie einflussnehmend. Die Leukozyten bzw. Neutrophilen sollten als Prognosefaktor für das OS bei Chemotherapie im Klinikalltag etabliert sein. Doch ist auch hier zu beachten, dass die Leukozyten im Rahmen entzündlicher Prozesse stark schwanken können.

Auffällig war, dass das OS bei den Patienten mit Metastasektomie mit 21 Monaten sehr lang war. Wenn es technisch möglich ist, primär eine R0-Resektion vorzunehmen, so sollte diese einer Systemtherapie vorgezogen werden. Inkomplette Metastasektomien sollten nur in palliativen Situationen durchgeführt werden. Der beste Ansatz wäre vermutlich eine komplette Metastasektomie mit einer anschließenden Systemtherapie (Ollila et al., 2011). Daher ist eine enge Zusammenarbeit von Chirurgen und Onkologen empfehlenswert. Fernmetastasen sollten so früh wie möglich erkannt werden, damit die Anzahl der

Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ und die Anzahl betroffener Organe gering ist.

Mit Ausnahme der symptomatischen Metastasen, die bisher in der Literatur wenig beschrieben worden sind, zeigte sich generell keine neue Variable. Wichtige bekannte einflussnehmende Parameter wie das S100-B konnten nicht bestätigt werden. Der Stellenwert von Basis-Laborparametern wie der LDH, dem CRP und der Leukozyten ist deutlich. Als bedeutendster Parameter erwies sich die LDH, obwohl das Enzym relativ unspezifisch ist. Die LDH vor einer Chemotherapie war als einziger Faktor für alle Endpunkte relevant und hat somit sowohl prognostischen als auch prädiktiven Wert.

Für den Kliniker kann bei der Komplexität der Erkrankung die Entwicklung eines Scores hilfreich sein, welcher auf relevanten prognostischen und prädiktiven Faktoren beruht, um für jeden Patienten individuell die bestmögliche Therapie auswählen zu können. Dafür müssten die Patienten in künftigen Studien randomisiert auf verschiedenen Therapien zugeführt werden, um eine klare Aussage treffen zu können, welche klinischen Variablen für eine bestimmte Therapie von Vorteil wären. Dies ist aber ethisch schwer zu vertreten. Die in dieser Arbeit ermittelten Variablen können eine Grundlage für die Bildung eines solchen Scores bilden. Die Suche nach spezifischen prädiktiven Faktoren sollte stetig fortgeführt werden, da auch beim Einsatz moderner Therapeutika die Prognose der Patienten noch immer nicht zufriedenstellend ist. Eine Arbeit von Lee et al. brachte beispielsweise hervor, dass zirkulierende Tumor-DNA ein Prädiktor für das Ansprechen von PD1-Antikörpern sowie für das PFS und OS ist und sogar der LDH überlegen sein kann (Lee et al., 2017). Ein nächster Biomarker, der noch weiterer Untersuchung bedarf, sind die Eosinophilen. Eosinophile Granulozyten beeinflussen laut aktueller Arbeiten den Erfolg einer CTLA-4-Antikörper-Therapie (Ferrucci et al., 2017; Moreira et al., 2017). Neben der Suche nach Prognosefaktoren sollte auch der Kombinationsmöglichkeit verschiedener Therapiemodalitäten weiter nachgegangen werden, wie dem Zusammenspiel von Bestrahlung und Immuncheckpoint-Inhibitoren (Escorcia et al., 2017) oder einer zielgerichteten Therapie. Letzteres ist Bestandteil der CombiRT-Studie (CombiRT, 2015). Auch die zeitliche Abfolge mehrerer Systemtherapien ist Gegenstand aktueller Studien, wie z. B. die ImmunoCobiVem-Studie, in der die Sequenztherapie mit MEK-/ BRAF-Inhibitoren und PD-L1-Antikörpern untersucht wird (ImmunoCobiVem, 2016).

5 Zusammenfassung

Trotz der vielfältigen Therapieoptionen und der Kenntnis von prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie der LDH oder dem Metastasen-Stadium, bleibt die Prognose des metastasierten Melanoms infaust. Es besteht ein hoher Bedarf nach einem „Leitfaden“ für den Kliniker, mit dem bereits die Erstlinientherapie für den Patienten bestmöglich angepasst werden kann.

Vor diesem Hintergrund wurden retrospektiv Daten von 147 Patienten mit metastasiertem Melanom, die in der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck im Zeitraum von 2005 bis 2015 in Behandlung waren, ausgewertet. Dabei sollte festgestellt werden, welche Faktoren die drei Endpunkte Ansprechen auf die Erstlinientherapie (1), progressionsfreies Überleben (2) und Gesamtüberleben (3) beeinflussen, ob sich diese Faktoren zwischen einzelnen Therapiegruppen unterscheiden und ob weitere, neue Prognosefaktoren existieren. Dabei wurden die Therapiegruppen Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie, Metastasektomie und zielgerichtete Therapie analysiert.

Mittels binär logistischer Regression, Kaplan-Meier Verfahren und Cox-Reggressionsanalysen wurde der Einfluss der Faktoren auf die genannten Endpunkte für das Gesamtkollektiv und die verschiedenen Therapiegruppen analysiert.

Das M-Stadium beeinflusst im großen Maße die Prognose der Patienten. Als neuer Faktor wurde daher die Anzahl der Metastasen in dem Organ(-system) betrachtet, welches das jeweilige M-Stadium definiert. Dabei konnte ermittelt werden, dass dieser Faktor das Therapieansprechen signifikant beeinflusst. Außerdem ging ein erhöhtes C-reaktives Protein mit einem schlechteren Ansprechen unter einer zielgerichteten Therapie einher.

Bei der Gegenüberstellung der Therapiegruppen bezüglich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich kein signifikanter Vorteil einer bestimmten Therapie. Ein Vorteil für die zielgerichtete Therapie gegenüber einer Immuntherapie oder Metastasektomie war aber ersichtlich, wenn die Patienten einen multiplen Organbefall vorwiesen.

Mit einem erhöhten Progressionsrisiko unter Chemo- und zielgerichteter Therapie gingen außerdem symptomatische Metastasen einher, die den Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status aufgrund der einfacheren Erhebung im Rahmen der Einschätzung eines Therapieerfolges ablösen könnten.

Hervorzuheben ist, dass die Bedeutung von Basislaborparametern wie der Laktatdehydrogenase bestätigt werden konnte. Interessant dabei war, dass ein Überlebensvorteil einer zielgerichteten Therapie im Vergleich zur Chemotherapie erst bei einer deutlich erhöhten LDH bestand. War die LDH nur mäßig erhöht, erschienen diese beiden Therapiegruppen im Gesamtüberleben als gleichwertig.

Zusammenfassung

Schließlich war ein langes Überleben der Patienten nach Metastasektomie im Vergleich zu den übrigen Therapiegruppen zu bemerken. Bei operablen Metastasen wäre daher der beste Ansatz einer Primärtherapie eine initiale komplette Metastasektomie mit einer anschließenden Systemtherapie (Ollila et al., 2011).

Die in dieser Arbeit ermittelten Faktoren können die Grundlage für weitere Studien oder einen Score darstellen, mit dessen Hilfe sich die Therapie optimieren ließe, sodass die Patienten in Zukunft bessere Überlebenschancen erlangen können.

6 Literaturverzeichnis

Abbaspour Babaei, M., Kamalidehghan, B., Saleem, M., Zaman Huri, H., Ahmadipour, F. (2016). Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells. *Drug Des. Devel. Ther.* 10, 2443–2459.

Agarwala, S. S., Keilholz, U., Gilles, E., Bedikian, A. Y., Wu, J., Kay, R., Stein, C. A., Itri, L. M., Suci, S., Eggermont, A. M. M. (2009). LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 45, 1807–1814.

Balch, C. M., Buzaid, A. C., Soong, S.-J., Atkins, M. B., Cascinelli, N., Coit, D. G., Fleming, I. D., Gershenwald, J. E., Houghton Jr, A., Kirkwood, J. M., McMasters, K. M., Mihm, M. F., Morton, D. L., Reintgen, D. S., Ross, M. I., Sober, A., Thompson, J. A., Thompson, J. F. (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 19, 3635–3648.

Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S.-J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., Buzaid, A. C., Cochran, A. J., Coit, D. G., Ding, S., Eggermont, A. M., Flaherty, K. T., Gimotty, P. A., Kirkwood, J. M., McMasters, K. M., Mihm, M. C., Morton, D. L., Ross, M. I., Sober, A. J., Sondak, V. K. (2009). Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol.* 27, 6199–6206.

Balch, C. M., Soong, S., Murad, T. M., Smith, J. W., Maddox, W. A., Durant, J. R. (1983). A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J. Clin. Oncol.* 1, 126–134.

Barth, A., Wanek, L. A., Morton, D. L. (1995). Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 181, 193–201.

Batus, M., Waheed, S., Ruby, C., Petersen, L., Bines, S. D., Kaufman, H. L. (2013). Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions. *Am. J. Clin. Dermatol.* 14, 179–194.

Boniol, M., Autier, P., Boyle, P., Gandini, S. (2012). Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 345, URL: <http://doi.org/10.1136/bmj.e4757> (Tag des Zugriffs: 28.12.2017).

Brand, C., Ellwanger, U., Stroebel, W., Meier, F., Schlagenhauß, B., Rassner, G., Garbe, C. (1997). Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 79, 2345-2353.

Bucheit, A. D., Syklawer, E., Jakob, J. A., Bassett, R. L., Curry, J. L., Gershenwald, J. E., Kim, K. B., Hwu, P., Lazar, A. J., Davies, M. A. (2013). Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patients with metastatic melanoma: Specific BRAF/NRAS Mutations in Melanoma. *Cancer* 119, 3821–3829.

Bühl, A. (2016). *SPSS 23 - Einführung in die moderne Datenanalyse*, Pearson, Hallbergmoos, 15. Auflage.

Buzaid, A. C., Agarwala, S. S., Hauschild, A., Atkins, M. (2014). Algorithm for the management of metastatic cutaneous melanoma. *Chin. Clin. Oncol.* 3: 32-41.

Literaturverzeichnis

- Carlino, M. S., Haydu, L. E., Kakavand, H., Menzies, A. M., Hamilton, A. L., Yu, B., Ng, C. C., Cooper, W. A., Thompson, J. F., Kefford, R. F., O'Toole, S. A., Scolyer, R. A., Long, G. V. (2014). Correlation of BRAF and NRAS mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in metastatic melanoma. *Br. J. Cancer* 111, 292–299.
- Carvajal, R. D. (2011). KIT as a Therapeutic Target in Metastatic Melanoma. *JAMA* 305, 2327.
- Chang, A. E., Karnell, L. H., Menck, H. R. (1998). The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 83, 1664–1678.
- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S. J., Sosman, J. A., Kirkwood, J. M., Eggermont, A. M. M., Dreno, B., Nolop, K., Li, J., Nelson, B., Hou, J., Lee, R. J., Flaherty, K. T., McArthur, G. A. (2011). Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N. Engl. J. Med.* 364, 2507–2516.
- Chua, T. C., Saxena, A., Morris, D. L. (2010). Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann. Acad. Med. Singap.* 39, 634.
- Chua, T. C., Scolyer, R. A., Kennedy, C. W., Yan, T. D., McCaughan, B. C., Thompson, J. F. (2012). Surgical Management of Melanoma Lung Metastasis: An Analysis of Survival Outcomes in 292 Consecutive Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 19, 1774–1781.
- Cohen, J. V., Tawbi, H., Margolin, K. A., Amravadi, R., Bosenberg, M., Brastianos, P. K., Chiang, V. L., de Groot, J., Glitza, I. C., Herlyn, M., Holmen, S. L., Jilaveanu, L. B., Lassman, A., Moschos, S., Postow, M. A., Thomas, R., Tsiouris, J. A., Wen, P., White, R. M., Turnham, T., Davies, M. A., Kluger, H. M. (2016). Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res.* 29, 627–642.
- CombiRT (2015). Radiotherapy & Combi in Metastatic Melanoma (CombiRT). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392871> (Tag des Zugriffs: 24.02.2018).
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M. J., Bottomley, W., Davis, N., Dicks, E., Ewing, R., Floyd, Y., Gray, K., Hall, S., Hawes, R., Hughes, J., Kosmidou, V., Menzies, A., Mould, C., Parker, A., Stevens, C., Watt, S., Hooper, S., Wilson, R., Jayatilake, H., Gusterson, B. A., Cooper, C., Shipley, J., Hargrave, D., Pritchard-Jones, K., Maitland, N., Chenevix-Trench, G., Riggins, G. J., Bigner, D. D., Palmieri, G., Cossu, A., Flanagan, A., Nicholson, A., Ho, J. W. C., Leung, S. Y., Yuen, S. T., Weber, B. L., Seigler, H. F., Darrow, T. L., Paterson, H., Marais, R., Marshall, C. J., Wooster, R., Stratton, M. R., Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949-954.
- De Hertog, S. A., Wensveen, C. A., Bastiaens, M. T., Kielich, C. J., Berkhout, M. J., Westendorp, R. G., Vermeer, B. J., Bavinck, J. N. B. (2001). Relation between smoking and skin cancer. *J. Clin. Oncol.* 19, 231–238.
- Deichmann, M., Benner, A., Bock, M., Jäckel, A., Uhl, K., Waldmann, V., Näher, H. (1999). S100-Beta, Melanoma-Inhibiting Activity, and Lactate Dehydrogenase Discriminate Progressive From Nonprogressive American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 17, :1891-1896.

- Del Vecchio, M., Ascierto, P. A., Mandalà, M., Sileni, V. C., Maio, M., Di Guardo, L., Simeone, E., Queirolo, P. (2015). Vemurafenib in BRAFV600 mutated metastatic melanoma: a subanalysis of the Italian population of a global safety study. *Future Oncol. Lond. Engl.* 11, 1355–1362.
- DeLancey, J. O., Hannan, L. M., Gapstur, S. M., Thun, M. J. (2011). Cigarette smoking and the risk of incident and fatal melanoma in a large prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 22, 937–942.
- Diem, S., Kasenda, B., Martin-Liberal, J., Lee, A., Chauhan, D., Gore, M., Larkin, J. (2015). Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur. J. Cancer* 51, 2785–2791.
- Donato, R., Cannon, B. R., Sorci, G., Riuzzi, F., Hsu, K., Weber, D. J., Geczy, C. L. (2013). Functions of S100 Proteins. *Curr. Mol. Med.* 13, 24–57.
- Donskov, F. (2013). Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin. Cancer Biol.* 23, 200–207.
- Dummer, R., Goldinger, S. M., Turtshi, C. P., Eggmann, N. B., Michielin, O., Mitchell, L., Veronese, L., Hilfiker, P. R., Felderer, L., Rinderknecht, J. D. (2014). Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur. J. Cancer* 50, 611–621.
- Dummer, R., Schadendorf, D., Ascierto, P. A., Larkin, J., Lebbé, C., Hauschild, A. (2015). Integrating first-line treatment options into clinical practice: what's new in advanced melanoma? *Melanoma Res.* 25, 461–469.
- Egberts, F., Pollex, A., Egberts, J.-H., Kaehler, K. C., Weichenthal, M., Hauschild, A. (2008). Long-Term Survival Analysis in Metastatic Melanoma: Serum S100B Is an Independent Prognostic Marker and Superior to LDH. *Onkologie* 31, 380–384.
- Eigentler, T. K., Figl, A., Krex, D., Mohr, P., Mauch, C., Rass, K., Bostroem, A., Heese, O., Koelbl, O., Garbe, C., Schadendorf, D. (2011). Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 117, 1697–1703.
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45, 228–247.
- Escorcía, F. E., Postow, M. A., Barker, C. A. (2017). Radiotherapy and Immune Checkpoint Blockade for Melanoma: A Promising Combinatorial Strategy in Need of Further Investigation. *Cancer J.* 23, 32–39.
- Fang, S., Wang, Y., Sui, D., Liu, H., Ross, M. I., Gershenwald, J. E., Cormier, J. N., Royal, R. E., Lucci, A., Schacherer, C. W., Gardner, J. M., Reveille, J. D., Bassett, R. L., Wang, L.-E., Wei, Q., Amos, C. I., Lee, J. E. (2015). C-Reactive Protein As a Marker of Melanoma Progression. *J. Clin. Oncol.* 33, 1389–1396.
- Fennira, F., Pagés, C., Schneider, P., Sidina, I., Viguier, M., Basset-Seguín, N., Madjlissi-Ezra, N., Madelaine, I., Bagot, M., Battistella, M., Porcher, R., Mourah, S., Lebbé, C. (2014). Vemurafenib in the French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort: a single-centre trial. *Melanoma Res.* 24, 75–82.

Ferrucci, P. F., Ascierto, P. A., Pigozzo, J., Del Vecchio, M., Maio, M., Antonini Cappellini, G. C., Guidoboni, M., Queirolo, P., Savoia, P., Mandalá, M., Simeone, E., Valpione, S., Altomonte, M., Spagnolo, F., Cocorocchio, E., Gandini, S., Giannarelli, D., Martinoli, C. (2016). Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann. Oncol.* 27, 732–738.

Ferrucci, P. F., Gandini, S., Cocorocchio, E., Pala, L., Baldini, F., Mosconi, M., Cappellini, G. C. A., Albertazzi, E., Martinoli, C. (2017). Baseline relative eosinophil count as a predictive biomarker for ipilimumab treatment in advanced melanoma. *Oncotarget* 8, 79809–79815.

Flaherty, K. T., Robert, C., Hersey, P., Nathan, P., Garbe, C., Milhem, M., Demidov, L. V., Hassel, J. C., Rutkowski, P., Mohr, P., Dummer, R., Trefzer, U., Larkin, J. M. G., Utikal, J., Dreno, B., Nyakas, M., Middleton, M. R., Becker, J. C., Casey, M., Sherman, L. J., Wu, F. S., Ouellet, D., Martin, A.-M., Patel, K., Schadendorf, D. (2012). Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 367, 107–114.

Fogarty, G. B., Hong, A. (2014). Radiation therapy for advanced and metastatic melanoma: Therapies for Melanoma. *J. Surg. Oncol.* 109, 370–375.

Garbe, C., Leiter, U., Ellwanger, U., Blaheta, H.-J., Meier, F., Rassner, G., Schittek, B. (2003). Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100B, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer* 97, 1737–1745.

Garbe, C. (2006). *Management des Melanoms*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 113 & 389.

Garbe, C., Terheyden, P., Keilholz, U., Kölbl, O., Hauschild, A. (2008). Therapie des Melanoms. *Dtsch. Ärztebl.*, 845–851.

Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty, K. T., Balch, C. M., Thompson, J. F. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* 67, 472–492.

Ghanem, G., Loir, B., Morandini, R., Sales, F., Lienard, D., Eggermont, A., Lejeune, F. (2001). On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *Int. J. Cancer* 94, 586–590.

Goldinger, S. M., Murer, C., Stieger, P., Dummer, R. (2013). Targeted therapy in melanoma – the role of BRAF, RAS and KIT mutations. *Eur. J. Cancer Suppl.* 11, 92–96.

Grant, W. B. (2008). Skin aging from ultraviolet irradiance and smoking reduces risk of melanoma: epidemiological evidence. *Anticancer Res.* 28, 4003–4008.

Gulley, J. L., Rajan, A., Spigel, D. R., Iannotti, N., Chandler, J., Wong, D. J., Leach, J., Edenfield, W. J., Wang, D., Grote, H. J. (2017). Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 18, 599–610.

Gummadi, T., Zhang, B. Y., Valpione, S., Kim, C., Kottschade, L. A., Mittapalli, R. K., Chiarion-Sileni, V., Pigozzo, J., Elmquist, W. F., Dudek, A. Z. (2015). Impact of BRAF mutation and BRAF inhibition on melanoma brain metastases: *Melanoma Res.* 25, 75–79.

Hauschild, A., Grob, J.-J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Kaempgen, E. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 380, 358–365.

Henry, L., Fabre, C., Guiraud, I., Bastide, S., Fabbro-Peray, P., Martinez, J., Lavabre-Bertrand, T., Meunier, L., Stoeber, P.-E. (2013). Clinical use of p-proteasome in discriminating metastatic melanoma patients: Comparative study with LDH, MIA and S100B protein: Plasmatic Proteasomes and Malignant Melanoma. *Int. J. Cancer* 133, 142–148.

Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J. M., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbé, C., Peschel, C., Quirt, I., Clark, J. I., Wolchok, J. D., Weber, J. S., Tian, J., Yellin, M. J., Nichol, G. M., Hoos, A., Urban, W. J. (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 363, 711–723.

ImmunoCobiVem (2016). Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma (ImmunoCobiVem). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902029> (Tag des Zugriffs: 30.12.2017).

Jakob, J. A., Bassett, R. L., Ng, C. S., Curry, J. L., Joseph, R. W., Alvarado, G. C., Rohlf, M. L., Richard, J., Gershenwald, J. E., Kim, K. B., Lazar, A. J., Hwu, P., Davies, M. A. (2012). NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 118, 4014–4023.

Jiang, H., Gebhardt, C., Umansky, L., Beckhove, P., Schulze, T. J., Utikal, J., Umansky, V. (2015). Elevated chronic inflammatory factors and myeloid-derived suppressor cells indicate poor prognosis in advanced melanoma patients. *Int. J. Cancer* 136, 2352–2360.

Jones, M. S., Torisu-Itakura, H., Flaherty, D. C., Schoellhammer, H. F., Lee, J., Sim, M.-S., Faries, M. B. (2016). Second Primary Melanoma: Risk Factors, Histopathologic Features, Survival, and Implications for Follow-Up. *Am. Surg.* 82, 1009–1013.

Josse, A., Collette, S., Suci, S., Nijsten, T., Patel, P. M., Keilholz, U., Eggermont, A. M. M., Coebergh, J. W. W., de Vries, E. (2013). Sex Is an Independent Prognostic Indicator for Survival and Relapse/Progression-Free Survival in Metastasized Stage III to IV Melanoma: A Pooled Analysis of Five European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Oncol.* 31, 2337–2346.

Kaufman, H. L., Russell, J., Hamid, O., Bhatia, S., Terheyden, P., D'Angelo, S. P., Shih, K. C., Lebbé, C., Linette, G. P., Milella, M., Brownell, I., Lewis, K. D., Lorch, J. H., Chin, K., Mahnke, L., von Heydebreck, A., Cuillerot, J.-M., Nghiem, P. (2016). Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17, 1374–1385.

Khoja, L., Atenafu, E. G., Templeton, A., Qye, Y., Chappell, M. A., Saibil, S., Hogg, D., Butler, M. O., Joshua, A. M. (2016). The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma. *Cancer Med.* 5, 2792–2799.

Krajsová, I., Arenberger, P., Lakomý, R., Kubala, E., Březinová, I., Poprach, A., Šťastný, M., Mužík, J., Melichar, B. (2015). Long-term Survival with Ipilimumab: Experience from a National Expanded Access Program for Patients with Melanoma. *Anticancer Res.* 35, 6303–6310.

Lampert, T., Kroll, L. E., Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2014). Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung, GBE kompakt 2, Berlin, 1-13.

Larkin, J., Ascierto, P. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Maio, M., Mandalá, M., Demidov, L., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., de la Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Sovak, M. A., Chang, I., Choong, N., Hack, S. P., McArthur, G. A., Ribas, A. (2014a). Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 371, 1867–1876.

Larkin, J., Del Vecchio, M., Ascierto, P. A., Krajsova, I., Schachter, J., Neyns, B., Espinosa, E., Garbe, C., Sileni, V. C., Gogas, H. (2014b). Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* 15, 436–444.

Lee, C. C., Faries, M. B., Wanek, L. A., Morton, D. L. (2009). Improved Survival for Stage IV Melanoma From an Unknown Primary Site. *J. Clin. Oncol.* 27, 3489–3495.

Lee, J. H., Long, G. V., Boyd, S., Lo, S., Menzies, A. M., Tembe, V., Guminski, A., Jakrot, V., Scolyer, R. A., Mann, G. J., Kefford, R. F., Carlino, M. S., Rizos, H. (2017). Circulating tumour DNA predicts response to anti-PD1 antibodies in metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* 28, 1130–1136.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), (2018). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.0, AWMF Registernummer: 032/024OL, URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (Tag des Zugriffs: 10.05.2018).

Leung, A. M., Hari, D. M., Morton, D. L. (2012). Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J.* 18, 176–184.

Lo, J. A., Fisher, D. E. (2014). The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science* 346, 945–949.

Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Grob, J. J., Chiarion Sileni, V., Lebbe, C., Mandalá, M., Millward, M., Arance, A., Bondarenko, I., Haanen, J. B. A. G., Hansson, J., Utikal, J., Ferraresi, V., Kovalenko, N., Mohr, P., Probachai, V., Schadendorf, D. (2014). Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 371, 1877–1888.

Long, G. V., Grob, J.-J., Nathan, P., Ribas, A., Robert, C., Schadendorf, D., Lane, S. R., Mak, C., Legenne, P., Flaherty, K. T. (2016a). Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 17, 1743–1754.

Long, G. V., Weber, J. S., Infante, J. R., Kim, K. B., Daud, A., Gonzalez, R., Sosman, J. A., Hamid, O., Schuchter, L., Cebon, J., Kefford, R. F., Lawrence, D., Kudchadkar, R., Burris, H. A., Falchook, G. S., Algazi, A., Lewis, K., Puzanov, I., Ibrahim, N., Sun, P., Cunningham, E., Kline, A. S., Del Buono, H., McDowell, D. O., Patel, K., Flaherty, K. T. (2016b). Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600–Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J. Clin. Oncol.* 34, 871–878.

- Long, G. V., Flaherty, K. T., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Chiarion-Sileni, V., Lebbe, C., Mandalá, M., Millward, M., Arance, A., Bondarenko, I., Haanen, J. B. A. G., Hansson, J., Utikal, J., Ferraresi, V., Mohr, P., Probachai, V., Schadendorf, D., Nathan, P., Robert, C., Ribas, A., Davies, M. A., Lane, S. R., Legos, J. J., Mookerjee, B., Grob, J.-J. (2017). Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann. Oncol.* 28, 1631–1639.
- Luen, S., Wong, S. W., Mar, V., Kelly, J. W., McLean, C., McArthur, G. A., Haydon, A. (2015). Primary Tumor Thickness is a Prognostic Factor in Stage IV Melanoma: A Retrospective Study of Primary Tumor Characteristics. *Am. J. Clin. Oncol.* 41, 90-94.
- Luke, J. J., Ott, P. A. (2015). PD-1 pathway inhibitors: The next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget* 6, 3479–3492.
- Mai, R., Zhou, S., Zhong, W., Rong, S., Cong, Z., Li, Y., Xie, Q., Chen, H., Li, X., Liu, S. (2015). Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 6, 28502-28512.
- Malvi, P., Chaube, B., Singh, S., Mohammad, N., Pandey, V., Vijayakumar, M. V., Radhakrishnan, R. M., Vanuopadath, M., Nair, S. S., Nair, B. G., Bhat, M. K. (2016). Weight control interventions improve therapeutic efficacy of dacarbazine in melanoma by reversing obesity-induced drug resistance. *Cancer Metab.* 4.
- Manola, J., Atkins, M., Ibrahim, J., Kirkwood, J. (2000). Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *J. Clin. Oncol.* 22, 3782–3793.
- Marshall, M. A., Ribas, A., Huang, B. (2010). Evaluation of baseline serum C-reactive protein (CRP) and benefit from tremelimumab compared to chemotherapy in first-line melanoma. *J. Clin. Oncol.* 28, 2609–2609.
- Martens, A., Wistuba-Hamprecht, K., Foppen, M. G., Yuan, J., Postow, M. A., Wong, P., Romano, E., Khammari, A., Dreno, B., Capone, M., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., Maio, M., Schilling, B., Sucker, A., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Eigentler, T. K., Martus, P., Wolchok, J. D., Blank, C., Pawelec, G., Garbe, C., Weide, B. (2016). Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin. Cancer Res.* 22, 2908–2918.
- McArthur, G. A., Chapman, P. B., Robert, C., Larkin, J., Haanen, J. B., Dummer, R., Ribas, A., Hogg, D., Hamid, O., Ascierto, P. A., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Lorigan, P., Lebbé, C., Jouary, T., Schadendorf, D., O'Day, S. J., Kirkwood, J. M., Eggermont, A. M., Dréno, B., Sosman, J. A., Flaherty, K. T., Yin, M., Caro, I., Cheng, S., Trunzer, K., Hauschild, A. (2014). Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 15, 323–332.
- McLoughlin, J. M., Zager, J. S., Sondak, V. K., Berk, L. B. (2008). Treatment options for limited or symptomatic metastatic melanoma. *Cancer Control* 15, 239-247.
- McQuade, J. L., Daniel, C. R., Hess, K. R., Mak, C., Wang, D. Y., Rai, R. R., Park, J. J., Haydu, L. E., Spencer, C., Gershenwald, J. E., Sosmann, J. A., Schadendorf, D., Grob, J.-J., Flaherty, K. T., Ribas, A., Kirkwood, J. M., Long, G. V., Johnson, D. B., Menzies, A. M., Davies, M. A. (2018). Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* 19, 310–322.

Meckbach, D., Keim, U., Richter, S., Leiter, U., Eigentler, T. K., Bauer, J., Pflugfelder, A., Büttner, P., Garbe, C., Weide, B. (2014). BRAF-V600 Mutations Have No Prognostic Impact in Stage IV Melanoma Patients Treated with Monochemotherapy. *PLoS ONE* 9, e89218.

Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., Scheidt-Nave, C. (2013). Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 786–794.

Menzies, A. M., Wilmott, J. S., Drummond, M., Lo, S., Lyle, M., Chan, M. M. K., Thompson, J. F., Guminski, A., Carlino, M. S., Scolyer, R. A., Kefford, R. F., Long, G. V. (2015). Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors: Predictors of Melanoma BRAF Inhibitor Outcome. *Cancer* 121, 3826–3835.

Mercer, K., Pritchard, C. (2003). Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim. Biophys. Acta* 1653, 25–40.

Meyer, T., Merkel, S., Goehl, J., Hohenberger, W. (2000). Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 89, 1983-1991.

Moreira, A., Leisgang, W., Schuler, G., Heinzerling, L. (2017). Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy* 9, 115–121.

Nakamura, Y., Kitano, S., Takahashi, A., Tsutsumida, A., Namikawa, K., Tanese, K., Abe, T., Funakoshi, T., Yamamoto, N., Amagai, M. (2016). Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget* 7, 77404-77415.

Neuman, H. B., Patel, A., Hanlon, C., Wolchok, J. D., Houghton, A. N., Coit, D. G. (2007). Stage-IV Melanoma and Pulmonary Metastases: Factors Predictive of Survival. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 2847–2853.

Nowossadeck, E. (2012). Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 109, 151-157.

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., Carbone, P. P. (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5, 649–655.

Ollila, D. W., Essner, R., Morton, D. L. (1996). Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch. Surg.* 131, 979–980.

Ollila, D. W., Gleisner, A. L., Hsueh, E. C. (2011). Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma: Surgery, Stage IV Metastatic Melanoma. *J. Surg. Oncol.* 104, 420–424.

Palmer, S. R., Erickson, L. A., Ichetovkin, I., Knauer, D. J., Markovic, S. N. (2011). Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clin. Proc.* 86, 981–990.

Panasiti, V., Curzio, M., Roberti, V., Lieto, P., Devirgiliis, V., Gobbi, S., Naspi, A., Coppola, R., Lopez, T., di Meo, N., Gatti, A., Trevisan, G., Londei, P., Calvieri, S. (2013). Metastatic Volume: An Old Oncologic Concept and a New Prognostic Factor for Stage IV Melanoma Patients. *Dermatology* 227, 55–61.

- Petersen, R., Hanish, S., Haney, J. (2007). Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 133, 104-110.
- Petrelli, F., Cabiddu, M., Coinu, A., Borgonovo, K., Ghilardi, M., Lonati, V., Barni, S. (2015). Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol.* 54, 961–970.
- Platz, A., Egyhazi, S., Ringborg, U., Hansson, J. (2008). Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol. Oncol.* 1, 395–405.
- Pollack, L. A., Li, J., Berkowitz, Z., Weir, H. K., Wu, X.-C., Ajani, U. A., Ekwueme, D. U., Li, C., Pollack, B. P. (2011). Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J. Am. Acad. Dermatol.* 65, S78.e1-S78.e10.
- Postow, M. A., Chesney, J., Pavlick, A. C., Robert, C., Grossmann, K., McDermott, D., Linette, G. P., Meyer, N., Giguere, J. K., Agarwala, S. S., Shaheen, M., Ernstoff, M. S., Minor, D., Salama, A. K., Taylor, M., Ott, P. A., Rollin, L. M., Horak, C., Gagnier, P., Wolchock, J. D., Hodi, F. S. (2015). Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 372, 2006–2017.
- Presant, C. A., Bartolucci, A. A., Southeastern Cancer Study Group (1982). Prognostic Factors in Metastatic Malignant Melanoma. *Cancer* 49, 2192–2196.
- Rastrelli, M., Tropea, S., Pigozzo, J., Bezzon, E., Campana, L. G., Stramare, R., Alaibac, M., Rossi, C. R. (2014a). Melanoma m1: diagnosis and therapy. *In Vivo* 28, 273–285.
- Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R., Alaibac, M. (2014b). Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo* 28, 1005–1011.
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 364, 2517–2526.
- Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., Lichinitser, M., Dummer, R., Grange, F., Mortier, L., Chiarion-Sileni, V., Drucis, K., Krajsova, I., Hauschild, A., Lorigan, P., Wolter, P., Long, G. V., Flaherty, K., Nathan, P., Ribas, A., Martin, A.-M., Sun, P., Crist, W., Legos, J., Rubin, S. D., Little, S. M., Schadendorf, D. (2015a). Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N. Engl. J. Med.* 372, 30–39.
- Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J. C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocho, E., Savage, K. J., Hernberg, M. M., Lebbé, C., Charles, J., Mihalciou, C., Chiarion-Sileni, V., Mauch, C., Cognetti, F., Arance, A., Schmidt, H., Schadendorf, D., Gogas, H., Lundgren-Eriksson, L., Horak, C., Sharkey, B., Waxman, I. M., Atkinson, V., Ascierto, P. A. (2015b). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* 372, 320–330.
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., Ibrahim, N., Ebbinghaus, S., Ribas, A. (2015c). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 372, 2521–2532.
- Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2015). Malignes Melanom der Haut in Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin, 10. Ausgabe, 62-65.

- Robert Koch-Institut (Hrsg.), Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Castell, S., Deleré, Y., Fiebig, J., Grabow, D., Jordan, S., Kaatsch, P., Kraywinkel, K., Multmeier, J., Nowossadeck, E., Poethko-Müller, C., Prütz, F., Rattay, P., Schönfeld, I., Spix, C., Starker, A., Tenckhoff, B., Wienecke, A., Wolf, U. (2016). Malignes Melanom der Haut (C43) und nichtmelanotischer Hautkrebs (C44) in Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Berlin, 53-56.
- Rochet, N. M., Kottschade, L. A., Grotz, T. E., Porrata, L. F., Markovic, S. N. (2015). The Prognostic Role of the Preoperative Absolute Lymphocyte Count and Absolute Monocyte Count in Patients With Resected Advanced Melanoma: *Am. J. Clin. Oncol.* 38, 252–258.
- Rutkowski, P., Kozak, K., Mackiewicz, J., Krzemieniecki, K., Nawrocki, S., Wasilewska-Teśluk, E., Kwinta, Ł., Wysocki, P., Kosela-Paterczyk, H., Świtaj, T. (2015). The outcomes of Polish patients with advanced BRAF-positive melanoma treated with vemurafenib in a safety clinical trial. *Współczesna Onkol.* 4, 280–283.
- Ryan, L., Kramar, A., Borden, E. (1993). Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 71, 2995–3005.
- Sandru, A., Voinea, S., Panaitescu, E., Blidaru, A. (2014). Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J. Med. Life* 7, 572-576.
- Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., Arance, A., Grob, J.-J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M. (2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* 390, 1853–1862.
- Schadendorf, D., Ugurel, S., Schuler-Thurner, B., Nestle, F. O., Enk, A., Bröcker, E.-B., Grabbe, S., Rittgen, W., Edler, L., Sucker, A., Zimpfer-Rechner, C., Berger, T., Kamarashev, J., Burg, G., Jonuleit, H., Tüttenberg, A., Becker, J. C., Keikavoussi, P., Kämpgen, E., Schuler, G. (2006). Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann. Oncol.* 17, 563–570.
- Schmidt, H., Suci, S., Punt, C. J. A., Gore, M., Kruit, W., Patel, P., Lienard, D., von der Maase, H., Eggermont, A. M. M., Keilholz, U. (2007). Pretreatment Levels of Peripheral Neutrophils and Leukocytes As Independent Predictors of Overall Survival in Patients With American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: Results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. *J. Clin. Oncol.* 25, 1562–1569.
- Da Silveira Nogueira Lima, J. P., Georgieva, M., Haaland, B., de Lima Lopes, G. (2017). A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med.* 6, 1143–1153.
- Singh, B. P., Salama, A. K. S. (2016). Updates in Therapy for Advanced Melanoma. *Cancers* 8, URL: <http://www.mdpi.com/2072-6694/8/1/17> (Tag des Zugriffs: 15.01.2016).
- Smit, L. H. M., Korse, C. M., Hart, A. A. M., Bonfrer, J. M. G., Haanen, J. B. A. G., Kerst, J. M., Nieweg, O. E., de Gast, G. C. (2005). Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 41, 386–392.
- Sosman, J. A., Kim, K. B., Schuchter, L., Gonzalez, R., Pavlick, A. C., Weber, J. S., McArthur, G. A., Hutson, T. E., Moschos, S. J., Flaherty, K. T., Hersey, P., Kefford, R., Lawrence, D., Puzanov, I., Lewis, K. D., Amaravadi, R. K., Chmielowski, B., Lawrence, H. J., Shyr, Y., Ye, F., Li, J., Nolop, K. B., Lee, R. J., Joe, A. K., Ribas, A. (2012). Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N. Engl. J. Med.* 366, 707–714.

Staudt, M., Lasithiotakis, K., Leiter, U., Meier, F., Eigentler, T., Bamberg, M., Tatagiba, M., Brossart, P., Garbe, C. (2010). Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br. J. Cancer* 102, 1213–1218.

Stevens, G., McKay, M. J. (2006). Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 7, 575-583.

Stokes, W. A., Lentsch, E. J. (2014). Age is an independent poor prognostic factor in cutaneous head and neck melanoma: Prognosis of Age in Cutaneous H&N Melanoma. *The Laryngoscope* 124, 462–465.

Szeimies, R.-M., Hauschild, A., Garbe, C., Kaufmann, R., and Landthaler, M. (2010). Tumoren der Haut - Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 300 & 434-437.

Tas, F. (2012). Metastatic Behavior in Melanoma: Timing, Pattern, Survival, and Influencing Factors. *J. Oncol.* 647684, URL: <http://doi.org/10.1155/2012/647684> (Tag des Zugriffs: 09.05.2017).

Tas, F., Yasasever, V., Duranyildiz, D., Camlica, H., Ustuner, Z., Aydiner, A., Topuz, E. (2004). Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 27, 225–228.

Terheyden, P. (2012). Neue Therapiemöglichkeiten des metastasierten Melanoms. *Aktuelle Dermatol.* 38, 243–247.

Terheyden, P., Tilgen, W., Hauschild, A. (2008). Recent aspects of medical care of malignant melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 6, 868–880.

Tessier, D. J., McConnell, E. J., Young-Fadok, T., Wolff, B. G. (2003). Melanoma metastatic to the colon: case series and review of the literature with outcome analysis. *Dis. Colon Rectum* 46, 441–447.

TRIOLOGY (2016). A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908672> (Tag des Zugriffs: 31.12.2017).

Tsang, N. M., Pai, P. C., Chuang, C. C., Chuang, W. C., Tseng, C. K., Chang, K. P., Yen, T. C., Lin, J. D., Chang, J. T. C. (2016). Overweight and obesity predict better overall survival rates in cancer patients with distant metastases. *Cancer Med.* 5, 665-675.

Ugurel, S., Loquai, C., Kähler, K., Hassel, J., Berking, C., Zimmer, L., Haubitz, I., Satzger, I., Müller-Brenne, T., Mikhaimer, N. C., Becker, J. C., Kilian, K. J., Schadendorf, D., Heinzerling, L., Kaatz, M., Utikal, J., Göppner, D., Pföhler, C., Pflugfelder, A., Mössner, R., Gutzmer, R. (2015). A multicenter DeCOG study on predictors of vemurafenib therapy outcome in melanoma: pretreatment impacts survival. *Ann. Oncol.* 26, 573–582.

Valpione, S., Martinoli, C., Fava, P., Mocellin, S., Campana, L. G., Quaglino, P., Ferrucci, P. F., Pigozzo, J., Astrua, C., Testori, A., Chiarion-Sileni, V. (2015). Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 51, 2086–2094.

Vijuk, G., Coates, A. S. (1998). Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: a retrospective matched cohort study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 9, 419–422.

Warren, G. W., Kasza, K. A., Reid, M. E., Cummings, K. M., Marshall, J. R. (2013). Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int. J. Cancer* 132, 401–410.

Literaturverzeichnis

Wasif, N., Bagaria, S. P., Ray, P., Morton, D. L. (2011). Does metastasectomy improve survival in patients with stage IV melanoma? a cancer registry analysis of outcomes. *J. Surg. Oncol.* 104, 111–115.

Weide, B., Elsässer, M., Büttner, P., Pflugfelder, A., Leiter, U., Eigentler, T. K., Bauer, J., Witte, M., Meier, F., Garbe, C. (2012). Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br. J. Cancer* 107, 422–428.

Weide, B., Richter, S., Büttner, P., Leiter, U., Forschner, A., Bauer, J., Held, L., Eigentler, T. K., Meier, F., Garbe, C. (2013). Serum S100B, Lactate Dehydrogenase and Brain Metastasis Are Prognostic Factors in Patients with Distant Melanoma Metastasis and Systemic Therapy. *PLoS ONE* 8, e81624.

Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C. L., Lao, C. D., Wagstaff, J., Schadendorf, D., Ferrucci, P. F., Smylie, M., Dummer, R., Hill, A., Hogg, D., Haanen, J., Carlino, M. S., Bechter, O., Maio, M., Marquez-Rodas, I., Guidoboni, M., McArthur, G., Lebbé, C., Ascierto, P. A., Long, G. V., Cebon, J., Sosman, J., Postow, M. A., Callahan, M. K., Walker, D., Rollin, L., Bhore, R., Hodi, F. S., Larkin, J. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 377, 1345–1356.

Wolchok, J. D., Neyns, B., Linette, G., Negrier, S., Lutzky, J., Thomas, L., Waterfield, W., Schadendorf, D., Smylie, M., Guthrie, T. (2010). Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 11, 155–164.

Zaragoza, J., Caille, A., Beneton, N., Bens, G., Christiann, F., Maillard, H., Machet, L. (2016). High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br. J. Dermatol.* 174, 146–151.

7 Anhänge

Klinisches Staging				Pathologisches Staging			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
					T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
	T2a	N0	M0				
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0				
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0				
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Jedes T	≥ N1	M0	IIIA	T1a/b-T2a	N1a/ N2a	M0
				IIIB	T0	N1b, N1c	M0
					T1a/b-T2a	N1b/c / N2b	M0
					T2b/ T3a	N1a-N2b	M0
				IIIC	T0	N2b/c /	M0
					T1a-T3a	N3b/c	M0
					T3b/T4a	N2c/ N3a-c	M0
					T4b	≥ N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1	IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 39: Staging des Melanoms (Gershenwald et al., 2017).

Anhänge



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Patrick Terheyden
Klinik für Dermatologie und Venerologie
im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-168A
Datum: 16. Mai 2017

Prädiktive Faktoren bei der Therapie des metastasierten Melanoms Ihr Schreiben vom 11. Mai 2017

Sehr geehrter Herr Dr. Terheyden,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Abbildung 18: Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Anhänge

Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte	
Therapie	
Bestrahlung/ OP & Bestrahlung	5,4% (n = 8)
Chemotherapie	43,5% (n = 64)
Immuntherapie	11,6% (n = 17)
OP	17,0% (n = 25)
Zielgerichtete Therapie	22,4% (n = 33)
Alter in Jahren	
Median (Spannweite)	65 (26-90)
Mittelwert	62,7
≤ 65	51,7% (n = 76)
> 65	48,3% (n = 71)
Geschlecht	
Weiblich	42,9% (n = 63)
Männlich	57,1% (n = 84)
Body-Mass-Index (BMI) in kg/ m²	
Median (Spannweite)	25,65 (17,24-48,68)
Mittelwert	27,01
Unter-/ Normalgewicht	38,8% (n = 57)
Übergewicht	57,1% (n = 84)
Fehlende Werte	4,1% (n = 6)
Nikotin	
Ja	19,7% (n = 29)
Nein/ Ex-Raucher	64,6% (n = 95)
Fehlende Werte	15,6% (n = 23)
Zweitmalignom	
Ja	29,3% (n = 43)
Nein	70,7% (n = 104)
Fehlende Werte	73,5% (n = 108)

Anhänge

Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte	
ECOG-PS	
0	29,9% (n = 44)
1	16,3% (n = 24)
2	4,1% (n = 6)
3	3,4% (n = 5)
4	2,7% (n = 4)
Fehlende Werte	43,5% (n = 64)
Primärlokalisierung	
Kopf & Hals	12,9% (n = 19)
Obere Extremität	15,6% (n = 23)
Untere Extremität	26,5% (n = 39)
Stamm	32,7% (n = 48)
MUP	8,8% (n = 13)
Sonstige	3,4% (n = 5)
Klinischer Subtyp	
NM	26,5% (n = 39)
SSM	25,9% (n = 38)
ALM	9,5% (n = 14)
MUP	8,8% (n = 13)
Sonstige	5,4% (n = 8)
Fehlende Werte	23,8% (n = 35)
Ulzeration	
Ja	29,9% (n = 44)
Nein	53,1% (n = 78)
Fehlende Werte	17,0% (n = 25)
cKIT-Mutation	
Ja	2,0% (n = 3)
Nein	40,8% (n = 60)

Anhänge

Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte	
Fehlende Werte	57,1% (n = 84)
BRAF-Mutation	
Ja	32,7% (n = 48)
Davon V600	89,6% (n = 43)
Nein	32,7% (n = 48)
Fehlende Werte	34,7% (n = 51)
NRAS-Mutation	
Ja	6,1% (n = 9)
Nein	29,3% (n = 43)
Fehlende Werte	64,6% (n = 95)
Fernmetastasen-freies Intervall	
Median (Spannweite) in Monaten	27,0 (1-260)
Mittelwert in Monaten	46,2
≤ 1 Jahr	19,0% (n = 28)
> 1 Jahr	59,9% (n = 88)
Fehlende Werte	21,1% (n = 31)
M-Stadium	
M1a	22,4% (n = 33)
M1b	24,5% (n = 36)
M1c	30,6% (n = 45)
M1d	21,8% (n = 32)
Fehlende Werte	0,7% (n = 1)
Anzahl der Metastasen des M-Stadium-bestimmenden Organs	
< 3	27,9% (n = 41)
≥ 3	71,4% (n = 105)
Fehlende Werte	0,7% (n = 1)
Anzahl befallener Organe	
Median (Spannweite)	2 (1-9)
Mittelwert	2,29

Anhänge

Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte	
< 3	64,6% (n = 95)
≥ 3	34,7% (n = 51)
Fehlende Werte	0,7% (n = 1)
Symptomatische Metastasen	
Ja	34,7% (n = 51)
Nein	54,4% (n = 80)
Fehlende Werte	10,9% (n = 16)
Laktatdehydrogenase in U/l	
Median (Spannweite)	253 (108-3877)
Mittelwert	445,74
Normwertig	35,4% (n = 52)
1 bis < 2 ULN	24,5% (n = 36)
≥ 2 ULN	14,3% (n = 21)
Fehlende Werte	25,9% (n = 38)
S100-B in ng/ml	
Median (Spannweite)	0,25 (0,03-70000)
Mittelwert	731,61
Normwertig	21,8% (n = 32)
Erhöht	43,5% (n = 64)
Fehlende Werte	34,7% (n = 51)
C-reaktives Protein in mg/l	
Median (Spannweite)	12,8 (0,3-292)
Mittelwert	42,6
< 10	29,3% (n = 43)
≥ 10	32,7% (n = 48)
Fehlende Werte	38,1% (n = 56)
Leukozyten/ µl	
Median (Spannweite)	7985 (2810-26890)

Anhänge

Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte	
Mittelwert	8596,8
< 10.000	66,0% (n = 97)
≥ 10.000	18,4% (n = 27)
Fehlende Werte	15,6% (n = 23)
Lymphozyten/ µl	
Median (Spannweite)	1410 (140-4302)
Mittelwert	1412,5
< 1.100	23,8% (n = 35)
≥ 1.100	47,6% (n = 70)
Fehlende Werte	28,6% (n = 42)
Neutrophile/ µl	
Median (Spannweite)	5391 (1363-22830)
Mittelwert	5695,2
< 7.500	51,0% (n = 75)
≥ 7.500	9,5% (n = 14)
Fehlende Werte	39,5% (n = 58)
Eosinophile/ µl	
Median (Spannweite)	123 (0-490)
Mittelwert	145,7
< 50	7,5% (n = 11)
≥ 50	59,2% (n = 87)
Fehlende Werte	33,3% (n = 49)

Tabelle 40: Deskriptive Statistik der Variablen und Fehlende Werte. NM = Noduläres Melanom; SSM = Superfiziell spreitendes Melanom; ALM = Akral-lentiginöses Melanom; MUP = Melanom mit unbekanntem Primarius.

Anhänge

Variable (Subgruppe)	Anzahl Patienten	OR (KI)	p-Wert
Therapien			
Bestrahlung	5	0,47 (0,07-3,26)	0,4450
Chemo	62	0,12 (0,04-0,33)	< 0,0001
Immun	17	0,04 (0,01-0,38)	0,0045
Zielgerichtet	29	Referenz	
Bestrahlung	5	3,93 (0,57-26,88)	0,1635
Chemo	62	Referenz	
Immun	17	0,37 (0,04-3,13)	0,360
Zielgerichtet	29	8,34 (3,0-23,19)	< 0,0001
Zielgerichtet	29	8,5 (3,26-22,18)	< 0,0001
Rest	84	Referenz	
ECOG-PS (Z)			
0	14	7,33 (1,11-48,26)	0,0382
1-4	9	Referenz	
M im M-Stadium best. Organ (A)			
< 3	29	3,4 (1,37-8,48)	0,0086
≥ 3	83	Referenz	
M im M-Stadium best. Organ (Z)			
< 3	9	9,78 (1,02-93,5)	0,0478
≥ 3	20	Referenz	
Anzahl met. Organe (Z)			
< 3	17	6,5 (1,26-33,58)	0,0255
≥ 3	12	Referenz	
LDH (A)			
normal	46	Referenz	
erhöht	48	0,36 (0,14-0,92)	0,0319
LDH (C)			
normal	24	Referenz	
erhöht	29	0,07 (0,01-0,62)	0,0170
CRP (A)			
< 10mg/l	38	Referenz	
≥ 10 mg/l	40	0,243 (0,08-0,72)	0,0102
CRP (Z)			
< 10 mg/l	11	Referenz	
≥ 10 mg/l	10	0,1 (0,01-0,74)	0,0241

Tabelle 41: Signifikante Variablen aus Univariater Analyse bezüglich des Ansprechens. A = Alle; C = Chemotherapie; Z = Zielgerichtete Therapie; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; M = Metastasen; Met = metastasiert; LDH = Laktatdehydrogenase; CRP = C-reaktives Protein.

8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Terheyden für die gute Betreuung und die Überlassung des Themas.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Zillikens für die Ermöglichung dieser Dissertation an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie in Lübeck und die Bereitstellung der Patientenakten.

Frau Prof. König aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik möchte ich meinen Dank bezüglich der Geduld und ausführlichen statistischen Beratung aussprechen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Ozan Angün, Ozan Haase und Victoria Grätz für die umfassende Betreuung und bei Jenny Koop, für nette Stunden im Studienzentrum.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Freund Max bedanken, die mir in den vergangenen Jahren eine große Stütze waren.

9 Lebenslauf



Persönliche Angaben

Name	Livia Somodi
Geburtsdatum	14.01.1991
Geburtsort	Rostock

Akademische Ausbildung

2012 - 2018	Dissertation in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität Lübeck Doktorvater: PD Dr. med. Patrick Terheyden
Seit 01/2018	Assistenzärztin im Zentrum für Venen- und Dermatochirurgie, Krankenhaus Tabea, Hamburg
10/2009 - 11/2016	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
11/2016	3. Staatsexamen, Note: sehr gut
10/2015	2. Staatsexamen, Note: gut
09/2011	1. Staatsexamen, Note: gut
11/2015 - 10/2016	Praktisches Jahr Innere Medizin, DRK Krankenhaus Ratzeburg Chirurgie, Luzerner Kantonspital, Schweiz & Sana Kliniken Lübeck Gynäkologie, Westküstenklinikum Heide
09/2012 - 01/2013	ERASMUS-Semester, Semmelweis Universität in Budapest