

Aus dem Lehrstuhl für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

Einfluss der Begleitmedikation auf das Patientenoutcome in einer
populationsbasierten Kopf-Hals-Melanom-Kohorte

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Susanne Gloria Patricia Schimnitz

2025

Aus dem Lehrstuhl für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Einfluss der Begleitmedikation auf das Patientenoutcome in einer
populationsbasierten Kopf-Hals-Melanom-Kohorte

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Gloria Patricia Schimnitz

2025

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

Prof. Dr. Dr. Sebastian Haferkamp

16. Juli 2025

Widmung

(aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Das maligne Melanom	4
1.1.1 Lokalisation des malignen Melanoms	5
1.1.2 Kopf-Hals Melanome	6
1.1.3 Ätiologie und Epidemiologie des malignen Melanoms	11
1.1.4 Klinik des malignen Melanoms	12
1.1.5 Diagnostik des malignen Melanoms	12
1.1.6 Primärtherapie und Nachsorge des malignen Melanoms	13
1.1.7 Adjuvante Therapie des malignen Melanoms	14
1.2 Berücksichtigte Grunderkrankungen – Ein Überblick	16
1.2.1 Tumorerkrankungen	17
1.2.2 Diabetes Mellitus	18
1.3 Besondere Betrachtung der Begleitmedikation	20
1.3.1 Begleitmedikation bei malignen Erkrankungen – Prognostische Überlegungen	20
1.3.2 Begleitmedikation beim malignen Melanom	20
1.3.2.1 Metformin	20
1.3.2.2 NSAIDs (Aspirin)	21
1.3.2.3 Statine	22
1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	23
2 Patientenkollektiv und Methoden	24
2.1 Patientenauswahl	24
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs	24
2.3 Datengrundlage	25
2.4 Statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Das Patientenkollektiv	27
3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung	27
3.1.2 Charlson Comorbiditätsindex (CCI)	28
3.1.3 BMI	28
3.1.4 Begleiterkrankungen und Dauermedikation mit ASS und Statinen	29
3.1.5 Diabetes und Metformin	30
3.2 Tumoreigenschaften des Patientenkollektivs	31

3.2.1	Lage des Tumors	31
3.2.2	Histo-pathologische Subtypenverteilung des Tumors	32
3.2.3	Ulzerationen des Tumors	33
3.2.4	Tumordicke und Sicherheitsabstand	34
3.2.5	UICC-Stadium und TNM-Klassifikation	35
3.2.6	Neck Dissection und adjuvante Therapie	37
3.3	Überlebenszeitanalyse und Rezidivraten	38
3.3.1	Univariate Analyse in Abhängigkeit einer Diabeteserkrankung und Metformin-Dauermedikation	38
3.3.2	Multivariate Analyse zum Vergleich unterschiedlicher Kollektive	39
4	Diskussion	43
4.1	Methodik und Fragestellung	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse	43
4.2.1	Diabetes und Krebsrisiko	44
4.2.2	Metformin und sein kanzeroprotektiver Effekt	46
4.2.3	Metformin und seine Wirkung auf das maligne Melanom	49
4.2.4	Aspirin und sein kanzeroprotektiver Effekt	53
4.2.5	Aspirin und seine Wirkung auf das maligne Melanom	54
4.2.6	Statine und ihr kanzeroprotektiver Effekt	55
4.2.7	Statine und ihre Wirkung auf das Maligne Melanom	56
5	Schlussfolgerung	57
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis	59
8	Anhang	68
8.1	Abbildungsverzeichnis	68
8.2	Kurvenverzeichnis	68
8.3	Tabellenverzeichnis	68
	Danksagung	70
	Lebenslauf	71
	Eidesstattliche Versicherung	73

Abkürzungsverzeichnis

MM	malignes Melanom
KHM	Kopf-Hals-Melanom
TUDOK	Tumorzentrum Regensburg
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
DM1	Diabetes Typ 1
DM2	Diabetes Typ 2
DM	Diabetes Mellitus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA
RFS	rezidiv-freies Überleben
OAS	Gesamtüberleben
SNB	Sentinellymphknotenbiopsie
RKI	Robert-Koch-Institut
NSAIDS	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
COX	Cyclooxygenase
ASS	Acetylsalicylsäure Aspirin
ASA-Score	American Society of Anaesthesiologists-Score
Abb.	Abbildung
KI	Konfidenzintervall
HR	Hazard Ratio
AMPK	Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase

1 Einleitung

1.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom (MM) der Haut wird als maligne Neoplasie melanozytären Ursprungs eingeordnet. [1]

Melanozytäre Tumore lassen sich je nach ihrem Erscheinungsbild einteilen. Hierbei zählen Superfiziell-spreitende Melanome, Lentigo maligna Melanome, Desmoplastische Melanome und Noduläre Melanome zu den häufigsten Formen. [2] Neben den vier Subtypen erweist sich das kaum oder unpigmentierte Amelanotische Melanom als Sonderform des MM. [3]

Klinische Relevanz erlangt das MM nicht zuletzt durch seine ungebrochen hohe Inzidenz: So rangiert das MM in Deutschland auf Platz fünf der häufigsten soliden malignen Tumorentitäten. [4]

Obwohl es weniger als 5% aller Diagnosen maligner Hauttumore betrifft, ist hier das MM für die meisten Todesfälle verantwortlich. Auch wenn die Mehrzahl an Primärtumoren durch Exzision entfernt werden kann, hat das metastasierte Melanom nach wie vor eine reduzierte Prognose. [5]

Die Inzidenz dieser Erkrankung ist in den vergangenen Jahren global deutlich gestiegen. Dabei begründet sich die hohe Letalität gerade durch die hohe Metastasierungsrate. [6]

Die Tumorentwicklung des MM wird nach Clark als ein zweiphasiger Prozess beschrieben: Dabei verläuft die erste radiäre Wachstumsphase (Radial Growth Phase RGP) horizontal in der Basalschicht der Epidermis. Da diese RGP-Melanome noch nicht in die Dermis ragen, können sie noch nicht metastasieren. Allerdings durchdringen die Melanozyten in der zweiten vertikalen Wachstumsphase (Vertical Growth Phase VGP) die Basalmembran und wachsen infiltrativ, damit besitzt das MM die Möglichkeit Metastasen zu bilden. Eine Ausnahme macht hierbei häufig das rein vertikal wachsende noduläre Melanom. [7-9]

Die Metastasierung des MM kann sowohl lymphogen (loko-regional), aber auch hämatogen als Fernmetastase erfolgen. Dabei treten sie als Satelliten- oder In-Transit-Metastasen, als regionale Lymphknotenmetastasen oder beispielsweise in der Lunge, Nebennieren, Dünndarm, Leber und Gehirn als Fernmetastasen in Erscheinung. [4, 9-11]

Davon sind in etwa 50% der Erstmetastasierungen regionale Lymphknotenmetastasen, knapp 22% entsprechen den kutanen Satelliten- oder In-Transitmetastasen und circa 28% treten als Fernmetastasen auf. [11, 12]

Der zeitliche Verlauf einer Metastasierung unterscheidet sich aufgrund beteiligter Risikofaktoren. Dazu zählen neben dem Alter, das Geschlecht und die anatomische Lage des Tumors. [13]

Durch seine hohe Metastasierungsrate ist das MM für 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. [4,14]

Die Diagnose des MM erfolgt nach histo-pathologischen Kriterien, wodurch man dieses von benignen Nävi unterscheidet.

Neben Ulzerationen, Tumordicke nach Breslow und Anzahl der Mitosen, ist klinisch die ABCDE-Regel für die Diagnostik entscheidend. Durch diese Regel werden suspekte Hautläsionen anhand alphabetischer Punkte mit einem Dermaskop untersucht. Dazu zählen die Asymmetrie des Aufbaus und eine unscharfe Begrenzung, welche auf ein infiltratives und invasives Wachstum hinweisen können. Hinzu kommt eine auffallende inhomogene Coloration, welche sich je nach Subtyp meist durch eine dunklere Pigmentierung vom benignen Nävus (Muttermal) abzeichnet. Als weiteres Malignitätskriterium ist ein Durchmesser über 6mm, sowie eine gegebenenfalls zeitlich rasche Entwicklung in den vergangenen 1-3 Monaten zu erwähnen. [4, 6, 15, 16]

Diese Regel ermöglicht es, durch den erworbenen Dermatoskopiepunktswert (DPW) melanozytäre Hautveränderungen zu beurteilen. Ab einem Wert über 5,45 kann man mit einer hohen Malignitätswahrscheinlichkeit rechnen. [16]

Laut Schätzung des Robert-Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2017 22.900 Menschen an einem MM in Deutschland. [4]

1.1.1 Lokalisation des malignen Melanoms

Wie bereits erwähnt, entsteht das MM in der Regel aus Melanozyten der Epidermis oder Dermis. Der Tumor kann jedoch auch aus Melanozyten anderer Regionen hervorgehen, wie z.B. der Mundschleimhaut, der oberen Magen-Darmschleimhaut, der Genitalschleimhaut, dem Uvealtrakt der Augen und der Leptomeninge der Meningen. [2, 17]

Eine retrospektive Analyse der Jahre 2010-2014 ergibt bei der Diagnostik des Primärtumors einen Altersdurchschnitt von 62 Jahren. Beim Geschlechtervergleich

zeigt sich, dass bei Frauen das MM vor allem an unteren Extremitäten (v.a. Schienbeine) und bei Männern am Torso (v.a. Rücken) auftritt. Auffallend ist dabei das Alter. Bei jüngeren Patienten ist das MM an unteren Extremitäten aufzufinden, wohingegen bei Älteren die Kopf-Hals-Region eher betroffen ist. [18]

Abbildung 1: Anatomische Hauptregionen

Das Diagramm zeigt die anatomischen Hauptregionen des menschlichen Körpers. Es besteht aus drei Hauptteilen: einer Vorderansicht, einer Rückansicht und zwei Porträts (eines einer Frau und eines Mannes). Die Vorderansicht zeigt die Regionen Kopf und Nacken, Rumpf (Vordere Seite des Thorax, Abdomen, Rücken), Obere Extremitäten (Oberarme, Unterarm und Handgelenk oberhalb des Processus styloideus) und Untere Extremitäten (Oberschenkel, Bein und Knöchel oberhalb des Malleolus). Die Rückansicht zeigt die Regionen Kopf und Nacken, Rumpf (Rücken), Obere Extremitäten (Oberarme, Unterarm und Handgelenk oberhalb des Processus styloideus) und Untere Extremitäten (Oberschenkel, Bein und Knöchel oberhalb des Malleolus). Die Porträts zeigen die Regionen Kopf und Nacken (Skalp, Stirn, Schläfen, Ohren, Nacken) und die Regionen Rumpf (Augenlid, Nase, Wangen, Bereiche um Mund und Kinn).

Wichtigste anatomische Regionen

	Kopf und Nacken	Rumpf	Obere Extremitäten	Untere Extremitäten	Hände	Füße
Periphere Region	Skalp Stirn Schläfen Ohren Nacken	Vordere Seite des Thorax Abdomen Rücken	Oberarme Unterarm und Handgelenk (oberhalb des Processus styloideus)	Oberschenkel Bein und Knöchel (oberhalb des Malleolus)	Finger (mit Ausnahme des subungualen Bereichs) Subungualer Bereich Handfläche Handrücken und Handgelenk	Zehen (mit Ausnahme des subungualen Bereichs) Subungualer Bereich Fußsohle Fußrücken und Knöchel
Zentrale Region	Augenlid Nase Wangen Bereiche um Mund und Kinn					

Grafik und Tabelle entnommen aus:
 „Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients Gender and Age
 (Stanienda-Sokół, K., et al Asian Pac J Cancer Prev, 2017).

1.1.2 Kopf-Hals Melanome

Ca. 20% aller diagnostizierten MM sind im Kopf-Hals-Bereich zu finden. [2]

Hierbei zeigen sich unterschiedlichste klinische Verläufe, welche nicht zuletzt stark vom histologischen Subtyp abhängen. [19]

Die Ursache für eine vermeintlich schlechtere Prognose von Kopf-Hals-Melanomen (KHM) ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Im Fokus steht allerdings die Bedeutung der anatomischen Komplexität des Kopf-Hals-Bereiches. Durch die

Vielfältigkeit des lymphatischen Systems erweist sich eine vollständige chirurgische Sanierung der befallenen Lymphknoten als Herausforderung. [19-21]

Ein wichtiger prognostischer Faktor für den loko-regionären Befall ist daher die Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB), die die Komplexität des individuellen Lymphabflusses berücksichtigt und letztlich auch Einfluss auf eine gegebenenfalls anstehende adjuvante Therapie nimmt. [22]

Ursprünglich wurde sie als zusätzliche Therapiemaßnahme angewendet. Mittlerweile ist die SLNB in der Diagnostik, wie auch Therapie aufgrund ihrer Genauigkeit in der Frühdiagnostik lymphogener Metastasen nicht mehr wegzudenken. [23]

Für den prognostischen Verlauf dieser Tumorerkrankung ist dabei das daraus resultierende Biopsieergebnis entscheidend. [24]

Um das Ausmaß einer solchen Erkrankung einschätzen zu können, verwendet man die TNM-Klassifikation. Durch die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) und AJCC (American Joint Committee on Cancer) lassen sich tumorspezifisch entscheidende Merkmale in die jeweilige Gruppierung einteilen. [25]

Somit erweist sich diese Klassifikation als internationale Grundlage zur Einordnung eines Tumors. [4]

Die TNM-Klassifikation beschreibt die anatomische Entwicklung des Tumors in drei Kriterien. T steht für die Ausbreitung des Primärtumors. N dokumentiert das Vorhandensein oder Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen. Und M steht für Metastasierung. Die Ausbreitung des Tumors wird durch das Hinzufügen von Ziffern verdeutlicht. Hinzu kommt die Unterteilung in eine klinische Klassifikation (cTNM) und postoperative histo-pathologische Klassifikation (pTNM). [25]

Die folgenden Tabellen stammen aus der aktuellen Leitlinie von 2020 und sollen einen Überblick des Stagings verschaffen. [26, 27]

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom entnommen aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürretiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0.8mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0.8mm	mit Ulzeration
	0.8 mm – 1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0–2.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	>1.0–2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0–2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	mit Ulzeration

Tabelle 2: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten- Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N3c	Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

Tabelle 3: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):

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

Tabelle 4: Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):

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

Als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren erweist sich die Tumordicke nach Breslow, da mit zunehmender Dicke die Wahrscheinlichkeit für eine okkulte regionale Metastasierung steigt. [4, 24, 28]

Bei Melanomen der Gesichtshaut und des Ohrs sind hinzukommend auch das Geschlecht und das Alter des Patienten von Bedeutung. [28]

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben eines KHM ist die Prognose einer zervikalen Lymphknotenmetastasierung entscheidend. Nach Ettl et al. 2014. zählt dazu die Diagnose des Subtyps, die anatomische Lage, sowie Tumordicke, Ulzeration und Invasionstiefe. Die Studie verweist auch darauf, dass Tumore des Gesichts und der vorderen Kopfhaut in die Lymphknoten des Halses und der Ohrspeicheldrüse metastasieren, wohingegen sich Tumore der hinteren Kopfhaut und des Halses auch in die Nackenregion ausbreiten. [19]

1.1.3 Ätiologie und Epidemiologie des malignen Melanoms

Die Ätiologie des MM ist von vielen Faktoren abhängig. Zu ihnen zählen genetische Voraussetzungen, UV-Exposition, heller Hauttyp (Typ I und II) und Rasse. [4, 29]

Während für die Karzinogenese bei anderen Hauttumoren, wie beispielsweise dem Basaliom und dem Plattenepithelkarzinom eine chronische kumulative Sonnenexposition entscheidend ist, schadet beim MM vor allem eine kurzzeitige intensive UV-Belastung, hier insbesondere intermittierende UV-Exposition und schwere Sonnenbrände in Kindheit und Jugend. [30, 31]

Zu weiteren konstitutionellen Risikofaktoren zählen große kongenitale Nävi. [32]

Eine Fall-Kontroll-Studie belegt, dass das Melanomrisiko stark mit der Anzahl an Nävi korreliert. Dabei kann auch ein Zusammenhang zwischen dem Risiko an einem MM zu erkranken und Veränderungen von Nävi, wie beispielsweise einem Durchmesser von mehr als 7 mm, Farbvariationen und unregelmäßige seitliche Umrisse aufgezeigt werden. [33]

Des Weiteren können Nävi als mögliches Vorläufer-Stadium des MM in Erscheinung treten. [34]

Eine genetische Prädisposition (autosomal dominante Vererbung) kann als weiterer Risikofaktor genannt werden. So sind auch bei 5-12% der Erkrankten, eine familiäre Anhäufung von Melanomerkrankungen zu erkennen. [35]

Das individuelle Hautkrebsrisiko ist unter anderem vom Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) abhängig. Dieser wird von den Melanozyten exprimiert und beeinflusst damit

das individuelle Erscheinungsbild der Haut- und Haarfarbe. Dadurch besteht für Hellhäutige und Rothaarige ein erhöhtes Risiko an einem MM zu erkranken. [36, 37] Maligne Entartungen entstehen meistens durch Mutationen von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen, die das Tumorstwachstum fördern. [32]

1.1.4 Klinik des malignen Melanoms

Das MM zeigt sich meist als bräunliche, rötlich-bläuliche, schwärzliche, oder grau-weißliche, in vielen Fällen auch asymmetrische Hautveränderung. Anhand ihres Wachstumsmusters lassen sich die vier unter 1.1 erwähnten Haupttypen unterscheiden. [32]

Das klinische Erscheinungsbild ist somit vielfältig, häufig tritt es pigmentiert aber auch als pinke bis rötliche Läsion in Erscheinung. Somit ist eine Unterscheidung zu benignen Hautveränderungen häufig erschwert. [17]

Als Grundlage für eine anstehende Therapie erweist sich die in 1.1.2 erklärte TNM-Klassifikation des AJCC und die UICC-Stadien, die das histo-pathologische Ausmaß des Tumors veranschaulichten.

Azzola et al. verweist in seiner Studie auf die Bedeutung der Mitoserate, welche sich als weiterer ausschlaggebender Prognosefaktor neben Ulzerationen des MM erweist. [38]

Weitere Risikofaktoren sind laut aktueller Leitlinie von 2020, abgesehen von Tumordicke und Ulzeration, das Auffinden von Tumorzellen in peritumoralen Lymphgefäßen, die Positivität eines Wächterlymphknotens, sowie das Alter der Patienten. [4]

1.1.5 Diagnostik des malignen Melanoms

Vorsorgeuntersuchungen zeigten in den vergangenen Jahren, dass die Früherkennung der malignen Befunde einen fundamentalen Einfluss auf das spätere Langzeitüberleben hat. Dabei steht die in 1.1. erläuterte ABCDE-Regel im Fokus der Diagnostik.

Insbesondere Patienten mit Nävi sind dazu angehalten, Veränderungen rechtzeitig zu erkennen. [39]

Generell ist dazu zu sagen, dass jegliche Farb- und Größenveränderung, spontane Blutungen, Nässen und Juckreiz einen Malignitätsverdacht hervorrufen. [40]

Heutzutage können solche Hautläsionen durch digitale Dermatoskopie (SDD) detektiert werden, wodurch sich Vorteile nicht zuletzt sogar hinsichtlich des Outcomes ergeben. [41]

Hinzukommend erleichtert die konfokale Lasermikroskopie (CLSM) das Unterscheiden von MM, Nävi und pigmentierten Läsionen. Bei bestehendem Malignitätsverdacht muss zur Diagnosesicherung der Tumor in seiner Gesamtheit histo-pathologisch beurteilt werden. Dabei wird nach aktueller Leitlinie von 2020 für die Primär-Exzision je nach Tumordicke ein Sicherheitsabstand von bis zu 2 cm empfohlen, wobei man sich hingegen bei in Situ-Melanomen nach dem histo-pathologischen Befund richtet. Die operative Tumorentfernung ist derzeit die einzige kurative Behandlungsmodalität eines MM, dessen histo-pathologischer Befund maßgeblich für Therapieverlauf ist. Je nach Ergebnis entscheidet sich dann der anschließende Behandlungsablauf. Bei R1 (mikroskopischer Residualtumor) und R2 (makroskopischer Residualtumor) wird im Hinblick auf eine (Fern-)Metastasierung eine erneute Resektion empfohlen. Lymphogene Metastasen und ggf. das Vorliegen von Fernmetastasen sind mit einer schlechten Prognose verbunden. Durch interdisziplinäre Tumorkonferenzen wird dabei individuell die Therapie auf den Patienten abgestimmt. [4, 14]

1.1.6 Primärtherapie und Nachsorge des malignen Melanoms

Nach Bestätigung des Malignitätsverdachts eines MM erfolgt die Therapie nach aktueller Leitlinie.

Wie bereits unter 1.1.5. erwähnt, ist die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit eine vollständige Exzision der verdächtigen Hautläsion. Dabei ist eine frühzeitige Diagnose je nach Ausmaß des Tumorstadiums ausschlaggebend für den Eingriff. [38, 42]

Nach aktueller Leitlinie wird unter Berücksichtigung der Tumordicke ein Sicherheitsabstand von 1 cm bei pT1 und pT2 Tumoren gewählt. Bei pT3 und pT4 Tumoren hingegen werden 2 cm empfohlen.

Allerdings ist dies aus anatomischen beziehungsweise ästhetischen Gesichtspunkten im Kopf-Hals-Bereich oft nur schwer zu realisieren.

Eine ggf. anstehende Folgetherapie ist abhängig vom histo-pathologischen Resektionsergebnis (R0, R1 oder R2). Bei einer unzureichenden Exzision mit R1 oder R2 wird im Hinblick auf eine Rezidiv- oder Metastasierungsgefahr eine erneute Resektion angestrebt. Ist bereits eine lymphogene Ausbreitung vorhanden, wird im

Kopf-Hals-Bereich eine selektive Neck Dissection (SND) vorgenommen. Falls eine Ausdehnung notwendig ist, kann laut aktueller Leitlinie von 2020 diese durch eine modifiziert radikale Neck Dissection, eine superfizielle Parotidektomie oder durch eine radikale Neck Dissection erweitert werden. Wird dabei keine R0 Resektion erreicht, sollte anschließend eine additive Strahlentherapie angeraten werden. Im Falle einer Inoperabilität, wird in einer interdisziplinärer Tumorkonferenz und in Absprache mit dem Patienten ein individuelles Behandlungskonzept aufgestellt. Bei bereits bestehenden Fernmetastasen ist keine kurative Therapie durch eine R0-Resektion möglich. Wohingegen je nach Ausmaß bei einer R1- oder R2-Resektion die Entfernung des Wächterlymphknotens oder eine Neck Dissection mit ggf. anschließender Strahlentherapie indiziert ist. Ab einem Tumorstadium IB wird jedem Patienten eine SLNB angeraten. [4, 14]

1.1.7 Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

Ist der Tumor bereits zu weit fortgeschritten oder es liegt eine Metastasierung vor, muss zusätzlich zur Tumorentfernung eine weiterführende Therapieoption erfolgen. Laut aktueller Leitlinie von 2020 wird nach einer Lymphadenektomie, bei lymphogenen Rezidiven oder wenn mehr als drei Lymphknoten befallen waren, eine additive Radiotherapie empfohlen. Ebenso bei bestehendem Kapseldurchbruch oder einer diagnostizierten Lymphknotenmetastase mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm. Allerdings ist der positive Einfluss einer postoperativen Radiotherapie auf die Überlebenszeit bisher noch nicht belegt. [4, 14]

Eine adjuvante medikamentöse Therapie zur Verlängerung des Gesamtüberlebens wird unter Berücksichtigung der Lebensqualität empfohlen.

Als Immuntherapie zählt seit vielen Jahren Interferon alpha. Sein Einsatz wird allerdings wegen der hohen Toxizität und Dosierung mittlerweile kontrovers diskutiert. [43]

Laut aktueller Leitlinie von 2020 kann Interferon alpha ab Stadium IIB/IIC angeboten werden. [44]

Seit 2011 gibt es acht neu zugelassene Medikamente für eine zielgerichtete oder immunologische Krebstherapie des MM. Diese sogenannte „*Targeted Therapie*“ ist eine mögliche Therapieoption bei metastasierten KHM. Die Medikamente lassen sich in zwei Klassen einteilen. Zum einen in zielgerichtete Therapeutika und zum anderen in Immuntherapeutika. Für die zielgerichtete Therapie stehen die BRAF-Inhibitoren

Dabrafenib, Encorafenib und Vemurafenib, sowie die MEK-Inhibitoren Trametinib, Binimetinib und das Cobimetinib zur Verfügung. Als Immuntherapie können der Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4: Ipilimumab, die Checkpoint- Inhibitoren gegen PD1: Pembrolizumab, Nivolumab, sowie eine Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab genannt werden. Hinzu könnte in Zukunft eine viral-onkolytische Therapie intraläsional mit T-VEC kommen, hierzu gibt es bereits erste klinische Erkenntnisse. [45]

Gemäß der aktuellen Leitlinie von 2020 können Patienten mit den Tumorstadien III A-D, IV eine Checkpoint-Inhibitor Therapie (anti-PD-Inhibitor) erhalten. Patienten dieses Stadiums, die eine BRAF V600E oder V600K Mutation aufweisen, kann eine adjuvante Therapie mittels BRAF- oder MEK-Inhibitor angeboten werden. [44]

Des Weiteren ist eine Kombination der Checkpoint-Inhibitor Therapie oder BRAF-Therapie mit einer Radiotherapie bei Fernmetastasen, wie beispielsweise Hirnmetastasen möglich.

Unter Berücksichtigung ggf. schwerwiegender Nebenwirkungen, erfolgt die adjuvante Therapie unter interdisziplinärer Zusammenarbeit. [46]

Hier erweisen sich vor allem dermale Komplikationen bei Applikation von Immuntherapien als relevant. Diese können bereits wenigen Wochen nach Behandlungsbeginn, aber auch erst Monate nach dem Absetzen der Checkpoint-Inhibitoren in Form von Juckreiz, Exanthemen oder lichenoiden Erscheinungen auftreten. [47]

Empfohlen wird nach aktueller Leitlinie ein Nachsorgeintervall über 10 Jahre, ein exemplarisches Nachsorgeschema wird im Folgenden präsentiert. [27]

Tabelle 5: Nachsorge-Intervall eines MM der aktuellen S3-Leitlinie (AJCC 2016/UICC 2016):

Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Die Nachsorge von Melanompatienten sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema erfolgen.	
Jahr 1–3 IA 6-monatl. IB–IIB 3-monatl. IIC–IV* 3-monatl.	
Jahr 4–5 IA jährlich IB–IIB 6-monatl. IIC–IV* -3-monatl.	
Jahr 6–10 IA jährlich IB–IIB 6- bis 12-monatl. IIC–IV* 6-monatl.	
*für R0-resezierte Stadien	

Tabelle stammt aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016).

Auf dieses sollte eine jährliche Ganzkörperuntersuchung im Hinblick auf eine Früherkennung von Rezidiven und Zweitmelanomen folgen. Ab dem Stadium IB wird im Rahmen der Nachsorge eine lokoregionale Lymphknoten-Sonographie vorgenommen. Bei asymptomatischen Patienten sollte zusätzlich der Tumormarker S100B bestimmt werden. Eine Schnittbildgebung mittels PET/CT wird zur Detektion von Fernmetastasen aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität empfohlen. [14]

1.2 Berücksichtigte Grunderkrankungen – Ein Überblick

Durch den demographischen Wandel und dem medizinischen Fortschritt steigt in Deutschland neben dem Alter auch die Zahl an Grunderkrankungen. [48]

Laut RKI zählen dazu unter anderem Diabetes Mellitus, Krebs-, Herz-Kreislauf-, chronische Lungen-, Muskuloskelettalerkrankungen und psychische Störungen.

Tritt zusätzlich eine weitere Erkrankung in Erscheinung, spricht man von einer Komorbidität. Diese lässt sich zum Beispiel durch Komorbiditätsindizes, wie dem Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) quantifizieren. Als prognostischer Wert für die Morbidität und Mortalität eines Patienten gibt es zudem einen Ausblick auf die statistische Lebenserwartung bzw. das Fünf-Jahres-Überleben eines Patienten. [49]

Tabelle 6: Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)

Variable	Points
Age	
<50 years	0
50–59 years	1
60–69 years	2
70–79 years	3
≥80 years	4
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Dementia	1
COPD	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Uncomplicated diabetes mellitus	1
Hemiplegia	2
Moderate to severe chronic kidney disease	2
Solid localized tumor disease	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate to severe liver disease	3
Moderate solid tumor	6
AIDS	6

Charlson-Komorbiditätsindex; aufgenommene Krankheiten, Gewichtung von 1 bis 6 Punkten. Zur Anpassung an das Alter wird jedes Jahrzehnt nach 40 Jahren mit 1 Punkt berücksichtigt (maximale Gewichtung für das Alter: 4 Punkte). [50]

1.2.1 Tumorerkrankungen

Tumorerkrankungen entstehen durch eine Vielzahl an Risikofaktoren. Davon sind 5-10% genetisch determiniert. Hauptsächlich ist mit 90-95% die Lebensweise der Patienten entscheidend. Dazu zählen u.a. Rauchen, Alkoholkonsum, Sonnenexposition, Ernährung, Fettleibigkeit, Bewegungsmangel, Stress und Umweltschadstoffe. [51]

Betrachtet man die Krebsregisterdaten des RKI, wird deutlich, dass mit dem Alter auch die Anzahl an Mehrfacherkrankungen, einer sogenannten Multimorbidität steigt.

Tumorerkrankungen treten somit immer mehr bei Patienten in Erscheinung, die bereits bestehende Grunderkrankungen aufweisen. [52]

Nachdem in Deutschland fast jedes Jahr 500.000 Menschen an Krebs erkranken, zählen maligne Erkrankungen neben kardiovaskulären Morbiditäten zu den häufigsten schwerwiegenden Diagnosen in der Anamnese eines Patienten.

Im Hinblick auf die demographische Entwicklung in Deutschland, rechnet man bis 2030 mit einer 23%-igen Steigerungen an Krebsneuerkrankungen. [53]

Beim MM hat sich die Inzidenz laut RKI seit den 1970er Jahren mehr als verfünffacht. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der jeweiligen Tumorerkrankungen, richten sich in interdisziplinärer Zusammenarbeit nach den entsprechenden aktuellen Onkologie Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG).

Durch die Vielzahl an Krebserkrankungen, gibt es natürlich auch unterschiedlichste Therapiemöglichkeiten: Neben einer Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und Stammzellentransplantation, stehen heutzutage personalisierte Behandlungsansätze zur Verfügung, die sich unter anderem an der individuellen Genetik der jeweiligen Neoplasie orientieren. [54]

Eine Tumorerkrankung ist laut dem „Bericht zum Krebsentstehen von 2016“ des RKIs, nach Herz-Kreislaufferkrankungen die zweit häufigste Todesursache.

Seit der Einführung des molekularen Tumorboards, der bestehenden internationale Forschung und interdisziplinäre Zusammenarbeit, wird sich in Zukunft eine personalisierte Tumorthherapie etablieren. [54]

1.2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus ist ein Überbegriff für eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen weltweit. Patienten haben durch einen Mangel an Insulin beziehungsweise eine verringerte Insulinwirkung einen erhöhten Blutglukosespiegel.

Laut Bundesministerium für Gesundheit sind in Deutschland 7,2% der 18-79-jährigen an Diabetes Mellitus erkrankt.

Vereinfacht kann man diese Erkrankung in zwei Hauptgruppen einteilen:

Der Typ 1 Diabetes (DM1) entsteht autoimmunbedingt im Kindheits- oder Jugendalter durch den Verlust von insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas. [55]

90-95% aller Diabetiker sind hingegen am Typ 2 Diabetes (DM2) erkrankt. Hier ist die Ursache eine Kombination aus Insulinresistenz und unzureichender Insulinsekretion, die eine gestörte Glukohomöostase zur Folge haben. [56]

Man geht davon aus, dass bei circa 20% der Erkrankten Fettleibigkeit und Insulinresistenz die Vorläufer von Diabetes sind. [57]

Die Therapie des DM zieht grundsätzlich auf das Erreichen eines normwertigen Blutzuckerspiegels ab, so dass hypo- wie auch hyperglykämie Zustände verhindert und auf lange Sicht Folgeerscheinungen im Sinne von Endorgankomplikationen verhindert werden können.

Für DM1 steht eine Insulin-Therapie zur Verfügung. Dafür wird Human-Insulin oder ein Insulinanaloga verwendet. Beim Spritzen muss dabei die Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr und dem Verhältnis zwischen dem basalen (ohne Nahrungszufuhr) und prandialen (mit Nahrungszufuhr) Insulinbedarf berücksichtigt werden. [58]

Die Therapie des DM2 kann sowohl medikamentös als auch nicht medikamentös verlaufen. Zur nichtmedikamentösen Basistherapie zählen Ernährungsumstellung und Bewegung. [59]

Laut dem „Deutschen Zentrum für Diabetesforschung“, steht eine Vielzahl an oralen Antidiabetika für die medikamentöse Therapie des DM2 zur Verfügung. Zu diesen zählen Biguanide (Metformin), alpha Glucosidase-Hemmer, Glitazone, GLP1-Rezeptor-Agonisten, DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Hemmer, Sulfonylharnstoffe und Glinide. Reichen im Verlauf der Erkrankung diese Medikamente nicht mehr aus, ist wie bei DM1 eine Insulintherapie nötig.

Im Regelfall lässt sich trotz Standardbehandlung der Diabetes Mellitus nicht heilen, sondern verschlechtert sich im Laufe der Jahre. Diesbezüglich zeigen Diabetiker ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Herz-Kreislauferkrankungen, Krebs, Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie. [60, 61] Einer DM2-Erkrankung konnte in den vergangenen Jahren anhand klinischer und translationaler Forschungsergebnisse ein unabhängiges Risiko für die Entwicklung einer Vielzahl von malignen Erkrankungen zugeschrieben werden. [62-64]

Gerade im Hinblick auf unsere alternde Bevölkerung ist dessen prognostischer Einfluss bei Krebspatienten von entscheidendem Interesse. [65]

In zahlreichen Vergleichsstudien wird Diabetikern hierfür einer ungünstigeren Prognose für ihr Überleben nachgewiesen. [66, 67]

Demzufolge wächst das Interesse an der Wirkung von Antidiabetika bei Krebspatienten. Das Mittel der Wahl ist hierfür das Biguanid Metformin [68], auf welches in Kapitel 1.3.2.1 detailliert eingegangen wird.

1.3 Besondere Betrachtung der Begleitmedikation

Das Fundament dieser vorliegenden Arbeit ist die Analyse der prognostischen Bedeutung der Begleitmedikation beim MM. [69-71]

Unter dem Begriff Begleitmedikation versteht man die ergänzende Einnahme eines Medikaments zur Hauptmedikation bei der Therapie einer bestehenden Erkrankung.

1.3.1 Begleitmedikation bei malignen Erkrankungen – Prognostische Überlegungen

Einige Studien belegen bereits den protektiven Effekt von Metformin, Statinen und NSAIDs bei einigen Tumorarten.

Dazu zählen beispielsweise bei Metformin Lungenkrebs und kolorektale Tumore. [72]

Bei Statinen Leukämie, Lymphome, multiple Myelome, Mamma-, Leber-, Pankreas-, Speiseröhren-, und Prostatakarzinome. [73]

Und Aspirin zeigt beispielsweise seine Wirkung bei Kopf-Hals- und bei Kolorektalen Karzinomen. [74, 75]

1.3.2 Begleitmedikation beim malignen Melanom

Diese Arbeit konzentriert sich auf folgende Therapeutika: Metformin, als wichtigstes orales Antidiabetikum, Statine und als Vertreter der NSAIDs Aspirin. Im Folgenden werden die einzelnen Wirkstoffklassen näher betrachtet.

1.3.2.1 Metformin

Metformin ist das am häufigsten verschriebene Biguanid zur Behandlung des DM2. Es verhindert eine Hyperglykämie, in dem es in der Leber die Gluconeogenese verringert und in der Skelettmuskulatur die Glucoseaufnahme steigert. [76]

Dabei hemmt es den mitochondrialen Komplex 1 (NADH-Quinon-Oxidoreduktase) über eine AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK), wodurch es zu einer Reduzierung der ATP-Energiebereitstellung und einer Erhöhung der ADP- und AMP-Konzentration kommt. [77]

Die AMPK ist auch an der Zellproliferation und dem Zelltod beteiligt. Basierend auf den vielfältigen Interaktionen von Metformin jenseits metabolischer Einflüsse, wird die Rolle des Pharmakons in multiplen malignen Neoplasien untersucht. Hierbei zeigt sich in einer Reihe an Arbeiten die Wirkung von Metformin auf Tumorzellen, wie beispielsweise bei Prostata-, Mammakarzinom, Lungenkrebs und dem MM. Durch die Verringerung des Tumorwachstums ermöglicht das orale Antidiabetikum beschriebenermaßen eine bessere Prognose für das Gesamtüberleben. [76]

Bei Diabetikern unter Metformingabe, im Vergleich zu Patienten mit einem anderen Antidiabetikum, kann in retrospektiven und epidemiologischen Studien von Evans et al. ein verringertes Tumorrisiko nachgewiesen werden. [78]

Nachforschungen beweisen die antikanzerogene Wirkung von Metformin bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen. [79-82]

Dabei zeigen beispielsweise Patienten mit Insulin eine höhere Tumorstorblichkeitsrate auf als Patienten unter Metformingabe. [80]

In weiteren Studien bestätigt sich ein Rückgang von Brustkrebs und Prostatakarzinomen während einer Metformintherapie, im Vergleich zu anderen Antidiabetika. [81]

Betrachtet man die Wirkung von Metformin in Bezug auf das MM, induziert es einen AMPK-abhängigen und -unabhängigen Zelltod der Melanomzellen. Unbekannt ist der Mechanismus, welcher den Stillstand des Zellzyklus veranlasst. [83, 84]

Aus immunologischer Sicht, erhöht Metformin die Anzahl von CD8⁺ T-Zellen, welche für die Tumorabwehr verantwortlich sind und nimmt dadurch Einfluss auf Autophagie und Apoptose. [85]

1.3.2.2 NSAIDs (Aspirin)

NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) konnten bereits in zahlreichen Studien ihre chemopräventive Wirkung bei Magen-Darmtumoren und hier insbesondere bei Darmkrebserkrankungen aufzeigen. [86]

In dieser Arbeit ist der Fokus neben Metformin und Statinen auf Aspirin (ASS), einen der prominentesten Vertreter der NSAIDs gelegt. ASS zeichnet sich durch seine pleiotrope Wirkung aus. Durch dessen entzündungshemmenden und gerinnungshemmenden Eigenschaften wird es als Primär- und Sekundärprophylaxe von Herz-Kreislaufkrankungen, wie beispielsweise Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dem chronischen Koronarsyndrom verschrieben. [87-89]

Bei niedriger Dosierung ist ASS der einzige Wirkstoff mit chemopräventiven Effekt, da es kein kardiovaskuläres und ein geringeres gastrointestinales Risiko aufweist. [86]

Mechanistisch betrachtet hemmt Aspirin unselektiv irreversibel die Isoformen der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX 1 und COX 2). [90]

Studien zeigen, dass die COX 2 bei der Hemmung des Tumorwachstums durch verschiedene Mechanismen beteiligt ist. Dazu zählt beispielsweise u.a. die Unterdrückung der Apoptose und Angiogenese. [91, 92]

Gasparini et. al belegt den kanzero-protectiven Effekt durch die chemopräventive Wirkung der COX 2 bei Kolorektalen Tumoren. [91]

Die Wirkung von ASS beim MM, kann durch eine Studie von Patienten mit Stadium II und III ein besseres Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Bei Patienten, die bereits vor Diagnosestellung ASS einnahmen, werden zudem seltener die Stadien III und IV diagnostiziert. [93]

1.3.2.3 Statine

Statine hemmen konkurrierend die 3-Hydroxyl-3-methylglutaryl-Coenzym- (HMG-CoA) -Reduktase, die die Umwandlung in Mevalonsäure (MVA-Signalweg) steuert. Dabei interagiert diese mit wesentlichen Zellfunktionen, die u.a. für die Zellproliferation und -differenzierung verantwortlich sind. [73, 94]

Hinzukommt die immunmodellierende, pro-apoptotische und anti-angiogene Wirkung, die das Tumorwachstum verhindern können. Dies zeigt sich bereits bei einer Vielzahl an Tumorentitäten wie Lymphome, multiple Myelome, Brust-, Darm-, Eierstock-, Lungen, Pankreas-, Leber-, Speiseröhren-, und Prostatakarzinomen. [73, 94]

Eine aktuelle Studie von Spoerl et al. 2023 belegt, dass die Einnahme von Statinen bei primär resezierten oralen Plattenepithelkarzinomen eine prognostisch günstige Wirkung auf das Gesamtüberleben hat. [95]

Im Hinblick auf die Wirkung von Statinen beim MM verweist eine Studie darauf, dass bei Patienten mit diagnostizierten ulzerierenden Primärtumoren der Stadien T1b bis T4b, bei einer Langzeitanwendung ein signifikant geringeres Rezidiv-Risiko der malignen Erkrankung vorliegt. [71]

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das MM ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist somit für über 90% der Sterbefälle verantwortlich. Weltweit besteht dadurch ein großes Forschungsinteresse, wodurch in den vergangenen 20 Jahren das Überleben durch Immuntherapie noch intensiver verbessert werden konnte. [14, 32, 96]

Die bereits erwähnten Studien belegen die Bedeutung der Begleitmedikation bei diversen Tumorerkrankungen. Fokus dieser Arbeit ist das MM im Kopf-Hals-Bereich und der Einfluss von Metformin, Statinen und Aspirin nicht zuletzt hinsichtlich des patientenspezifischen Outcomes.

Da diese Medikamente, zu den am häufigsten verschriebenen Pharmazeutika zählen, ist ein Beleg für eine mögliche protektive Wirkung und dem damit verbundenen verbesserten Gesamtüberleben bei Tumorerkrankungen dieser Entität sowohl für die individuellen Patienten als auch versorgungsmedizinisch von deutlichem Interesse. [76, 86, 94]

Allerdings gibt es nach aktuellem Forschungsstand noch zu wenige Daten über die Zusammenhänge und Wechselwirkungen von malignen Erkrankungen sowie der patientenspezifischen Begleitmedikation. Dementsprechend ist das Forschungsinteresse groß, da hierdurch Risikofaktoren und -gruppen neu definiert, sowie alternative adjuvante Therapien und Nachsorgeintervalle angepasst werden können.

Durch diese Arbeit sollen somit prognostische Aussagen über den Krankheitsverlauf (rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben) eines KHMs unter einer Begleitmedikation mit Metformin, Aspirin oder Statinen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen getroffen werden.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenauswahl

382 Patienten mit einem primär diagnostizierten sowie *in sano* resezierten KHM werden in der vorliegenden populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie analysiert.

Die statistischen Ausgangsdaten werden aus einem bevölkerungsbezogenen und klinischen Krebsregister durch das Tumorzentrum Regensburg (TUDOK) zur Verfügung gestellt. Die Daten sind themabezogen erfasst, das Augenmerk liegt dabei auf der Medikation mit, Aspirin, Statinen und vor allem Metformin. Zudem sind neben den histopathologischen Befunden auch die OP-Termine, der BMI sowie die ASA-Risikoklassifikation dokumentiert. Bei der Recherche wird der Einfluss der genannten Begleitmedikamente auf das rezidiv-freie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OAS) der Patienten im Zeitraum der Primärdiagnose sowie Tumorresektion zwischen 01.01.2010 bis 31.12.2017 betrachtet.

Patienten mit neo-adjuvanter Therapie, unzureichendem individuellen Tumor-Staging, non *in sano* Resektion, sowie vorangegangenem MM in der Anamnese sind aus der Studie ausgeschlossen.

Somit ergibt sich ein Indikationskollektiv von 382 Patienten.

Die Staging-Einteilung basiert auf den Richtlinien der American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7. Auflage). [97]

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

Wie bereits unter 2.1. beschrieben, werden für das Indikationskollektiv zwischen 01.01.2010 und 31.12.2017 *in sano* resezierte Patienten ohne KHM-Vorgeschichte dokumentiert, die vollständige Tumormerkmale mit einem individuellen Staging, sowie keine neo-adjuvante Behandlungsmethode vorweisen. Patienten mit unzureichenden Daten sind aus der Studie ausgeschlossen.

Die Definition eines Krankheitsrückfalls umfasst ein lokales bzw. und auch loko-regionäres Krankheitsrezidiv oder die Diagnose einer Fernmetastasierung durch radiologischen Nachweis mit klinischer oder histo-pathologischer Bestätigung.

Eine adjuvante Behandlung basiert auf der interdisziplinären Empfehlung des Tumorboards und wird entsprechend mittels Chemo-, Strahlen- und oder

Immuntherapie durchgeführt. Die Begleitmedikamente Metformin, Aspirin und Statine werden nachweislich zum Zeitpunkt der Diagnose eingenommen.

Metformin wird dabei in der Regel mit einer Dosierung zwischen 500mg und 1000mg zwei bis dreimal morgens und abends verabreicht. Die Aspirin-Einnahme variiert je nach Behandlungsindikation. Für eine Thrombozytenaggregationshemmung werden einmal täglich 100mg und zur Analgesie mehrmals täglich zwischen 300mg-1000mg verschrieben. Allerdings beträgt die durchschnittliche Dosis 100mg pro Tag.

Bei Statinen ist die Dosierung Präparat-abhängig und beträgt zwischen 10mg und 80mg (mittlere Dosis 40mg).

2.3 Datengrundlage

Das Tumorzentrum Regensburg stellt die anonymisierten, statistischen Anfangsdaten aus seiner Datenbank zur Verfügung. Neben Daten der Gesundheits- und Einwohnermeldeämter Ostbayerns, wird diese regelmäßig durch Behandler und Pathologen mit klinischen, histo-pathologischen und therapeutischen Befunden aktualisiert und getreu den gesetzlichen Vorgaben des bayerischen Krebsregistergesetzes dort aufgenommen.

Ein Ethikvotum (GeschZ 19-1530–104) liegt vor.

Vor Beginn der Arbeit wurde eine Schweigepflichterklärung unterzeichnet, um somit eine Erlaubnis zur Nutzung der klinischen und pathologischen Patientendaten zu erhalten. Diese werden durch den SAP-Zugang (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) des Universitätsklinikums Regensburgs (UKR) eingesehen.

Zusätzlich ist es durch das Zentralarchiv des UKRs möglich, einen Einblick in bereits archivierte Akten zu erhalten. Dadurch können anhand schriftlicher und digitalisierter Krankenakten in individuellen Medikamentenplänen und Arztbriefen Informationen über die Dauermedikation gesammelt werden.

Dabei muss dokumentiert sein, dass ein Medikament mindestens vom Diagnosezeitpunkt bis zum Ende des Klinikaufenthaltes nachweislich eingenommen wurde.

Die Überlebensdaten werden auf der Grundlage von Follow-up-Daten aus Krankenakten, Sterbeurkunden, Meldeämtern und Registerdaten erfasst. Somit kann das OAS und RFS bewertet werden.

2.4 Statistische Auswertung

Die Patientendaten werden in einer Microsoft Excel-Tabelle erfasst, welche anschließend zur Auswertung aller Analysen in das Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25.0 SPSS Inc., Armonk, USA) importiert werden.

Die Ergebnisse umfassen Hazard Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle (KIs). Ein p -Wert $< 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

In der deskriptiven Statistik werden kategoriale Variablen mit einem Pearson-Chi-Quadrat-Test analysiert. Mittelwertunterschiede werden bei den metrischen Variablen im Falle einer lognormalen Verteilung mit dem „Students t-Test“ ausgewertet, andernfalls wurde ein Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Medikation erfolgt durch uni- und multivariate Analyse. Dabei beträgt der mittlere follow-up-Zeitraum 4,5 Jahre (median 4,7 Jahre).

Für die multivariable Überlebensanalyse wird eine Risikoanpassung anhand dem Diagnosealter, dem BMI, der Dauermedikation (ASS, Statine, Metformin), der Tumorgroße T, dem Lymphknotenstatus N, dem Vorliegen einer Ulzeration und des histo-pathologische Subtyps vorgenommen.

Dafür wird die Zeitspanne zwischen dem Tumorresektions- und Todesdatum, dem Datum der erneuten Tumormanifestation oder dem Datum des letzten Überlebens bis zum Stichtag 31.03.2020 gewählt.

Die Überlebensdaten werden mittels der Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regression analysiert. Dabei werden jeweils verschiedene Kurven für das lokale, das loko-regionale und das RFS hinsichtlich einer Fernmetastasierung berechnet. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum entspricht hierbei 4,5 Jahre.

Der Log-Rank-Test wird zur Bestimmung der Unterschiede im Überleben verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Das Indikationskollektiv umfasst 382 Patienten, davon sind 160 Frauen (41,9%) und 222 Männer (58,1%). 34 Frauen und 34 Männer geben an, an DM erkrankt zu sein. Dies entspricht 17,8% der DM-Kohorte. 38,5% der Männer und 61,5% der Frauen der DM-Kohorte nehmen Metformin als Dauermedikation ein.

Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 69,2 Jahren welches hingegen bei der Diabetikerkohorte 74,1 Jahre entspricht. Dabei korreliert eine DM-Erkrankung mit einem zunehmenden Alter ($p = 0,017$), vorliegenden weiteren Komorbiditäten gemäß des CCI ($p < 0,001$) und einem erhöhten BMI (siehe 3.1.2 und 0).

Tabelle 7: Geschlechter- und Altersverteilung bei den Diabetikern:

		Diabetes						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Geschlecht	Männer	188	59.9%	34	50.0%	222	58.1%	.135
	Frauen	126	40.1%	34	50.0%	160	41.9%	
Diagnosealter	< 50	66	21.0%	1	1.5%	67	17.5%	.000
	50 - 59	52	16.6%	3	4.4%	55	14.4%	
	60 - 69	59	18.8%	17	25.0%	76	19.9%	
	70 - 79	91	29.0%	32	47.1%	123	32.2%	
	80,0 +	46	14.6%	15	22.1%	61	16.0%	

Tabelle 8: Geschlechter- und Altersverteilung mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Geschlecht	Männer	207	60.3%	15	38.5%	222	58.1%	.009
	Frauen	136	39.7%	24	61.5%	160	41.9%	
Diagnosealter	< 50	66	19.2%	1	2.6%	67	17.5%	.017
	50 - 59	53	15.5%	2	5.1%	55	14.4%	
	60 - 69	66	19.2%	10	25.6%	76	19.9%	
	70 - 79	106	30.9%	17	43.6%	123	32.2%	
	80,0 +	52	15.2%	9	23.1%	61	16.0%	

3.1.2 Charlson Comorbiditätsindex (CCI)

Wie bereits unter 1.2. erwähnt, sind bestehende Grunderkrankungen mit entscheidend für den Verlauf einer Krebsdiagnose.

Einen bedeutenden Einfluss auf die Gesamtkohorte nimmt der CCI allerdings nicht ein, da nur 75 Probanden einen CCI von +1 aufweisen (DM in der Wertung ausgeschlossen). Dabei muss aber bewusst sein, dass eine DM-Erkrankung allein schon den CCI um einen Punktwert von 1 erhöht und somit die Patienten weitere Komorbiditäten aufzeigen. Dementsprechend erhalten 80.4% einen Punktwert von 0 (DM2: $p = 0,10$, Metformin: $p = 0,568$).

Tabelle 9: Charlson-Comorbiditätsindex (CCI) bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes					
		Nein		Ja		Gesamt	Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl N %	<i>p</i>
Charlson-Comorbidity-Index (kein Diabetes)	0	260	82.8%	47	69.1%	307 80.4%	.010
	1+	54	17.2%	21	30.9%	75 19.6%	

Tabelle 10: Charlson-Comorbiditätsindex (CCI) mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin					
		Nein		Ja		Gesamt	Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl N %	<i>p</i>
Charlson-Comorbidity-Index (kein Diabetes)	0	277	80.8%	30	76.9%	307 80.4%	.568
	1+	66	19.2%	9	23.1%	75 19.6%	

3.1.3 BMI

Betrachtet man den BMI, zeigt sich, dass nur 25,9% des Gesamtkollektivs normalgewichtig 36,1% übergewichtig und weitere 24,6% fettleibig sind. 232 Patienten, 60,7% des Gesamtkollektivs weisen einen erhöhten BMI auf. Davon sind 83,8% Diabetiker, von denen 34 (87,2%) Metformin einnehmen.

Der Unterschied zwischen dem Diabetes- und dem Metforminkollektiv ist wie man aus den folgenden Tabellen entnehmen kann gering.

Tabelle 11: BMI bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
BMI	Untergewicht	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%	.000
	Normalgewicht	95	30.3%	4	5.9%	99	25.9%	
	Übergewicht	113	36.0%	25	36.8%	138	36.1%	
	Fettleibigkeit	62	19.7%	32	47.1%	94	24.6%	
	k.A.	43	13.7%	7	10.3%	50	13.1%	
Übergewicht-Fettleibigkeit		175	55.7%	57	83.8%	232	60.7%	

Tabelle 12: BMI mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						Chi²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
BMI	Untergewicht	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%	.000
	Normalgewicht	96	28.0%	3	7.7%	99	25.9%	
	Übergewicht	124	36.2%	14	35.9%	138	36.1%	
	Fettleibigkeit	74	21.6%	20	51.3%	94	24.6%	
	k.A.	48	14.0%	2	5.1%	50	13.1%	
Übergewicht-Fettleibigkeit		198	57.7%	34	87.2%	232	60.7%	

3.1.4 Begleiterkrankungen und Dauermedikation mit ASS und Statinen

Wie man aus der folgenden Tabelle entnehmen kann, nehmen Patienten der KHM-Kohorte mit einer DM-Erkrankung häufiger eine Dauermedikation, wie ASS oder Statine ein, als die Vergleichsgruppe ($p < 0,001$, $p = 0,001$).

Zusätzlich erhalten 57,4% von ihnen Metformin, worauf im nächsten Kapitel 3.1.5 näher eingegangen wird.

Von 382 Patienten geben 83 an, regelmäßig Aspirin einzunehmen. Das entspricht 21,7% des Patientenkollektivs.

Weitere 71 Probanden, 18,6% des Gesamtkollektivs, schlucken Statine als Dauermedikation.

Vergleicht man die Kollektive, so nehmen 35,9% ASS ($p = 0,024$) und 25,6% Statine ($p = 0,232$) zusätzlich zur Metformin-Dauermedikation ein. Zusätzlich schlucken Diabetiker vermehrt ASS ($p = 0,001$), wie auch Statine ($p = 0,000$). Zudem nehmen Patienten mit einer Metforminmedikation auch vermehrt ASS ($p=0,024$) ein.

Tabelle 13: Begleitmedikation/Dauermedikation bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes						
		Nein		Ja		Gesamt		Chi²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	p
ASS	Nein	256	81.5%	43	63.2%	299	78.3%	.001
	Ja	58	18.5%	25	36.8%	83	21.7%	
Statine	Nein	269	85.7%	42	61.8%	311	81.4%	.000
	Ja	45	14.3%	26	38.2%	71	18.6%	

Tabelle 14: Begleitmedikation mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						
		Nein		Ja		Gesamt		Chi²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	p
ASS	Nein	274	79.9%	25	64.1%	299	78.3%	.024
	Ja	69	20.1%	14	35.9%	83	21.7%	
Statine	Nein	282	82.2%	29	74.4%	311	81.4%	.232
	Ja	61	17.8%	10	25.6%	71	18.6%	

3.1.5 Diabetes und Metformin

Von den 68 Diabetikern (34 Frauen und 34 Männer) des Kollektivs geben 39 Patienten an, Metformin als Dauermedikation einzunehmen. Dies entspricht 57,4% der DM2 Erkrankten. Im Hinblick auf das Gesamtkollektiv sind dies 10,2%. Eine routinemäßige Metformin-Medikation wird bei 24 Frauen (61,5%) und 15 Männern (38,5%) festgestellt ($p = 0,009$).

Wie bereits unter 3.1.3 beschrieben, korreliert in Übereinstimmung mit der Diagnose DM2 die Metformineinnahme deutlich mit einem höheren Alter ($p = 0,000$) und Übergewicht ($p = 0,002$).

Tabelle 15: Übersicht über (Nicht-)Diabetiker:

		Diabetes						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Geschlecht	Männer	188	59.9%	34	50.0%	222	58.1%	.135
	Frauen	126	40.1%	34	50.0%	160	41.9%	
Diagnosealter	< 50	66	21.0%	1	1.5%	67	17.5%	.000
	50 – 59	52	16.6%	3	4.4%	55	14.4%	
	60 – 69	59	18.8%	17	25.0%	76	19.9%	
	70 – 79	91	29.0%	32	47.1%	123	32.2%	
	80,0 +	46	14.6%	15	22.1%	61	16.0%	
BMI	Unter-Normalgewicht	96	30.6%	4	5.9%	100	26.2%	.000
	Übergewicht-Fettleibigkeit	175	55.7%	57	83.8%	232	60.7%	
	k.A.	43	13.7%	7	10.3%	50	13.1%	
Metformin	Nein	314	100.0%	29	42.6%	343	89.8%	.000
	Ja	0	0.0%	39	57.4%	39	10.2%	

Tabelle 16: Übersicht mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Geschlecht	Männer	207	60.3%	15	38.5%	222	58.1%	.009
	Frauen	136	39.7%	24	61.5%	160	41.9%	
Diagnosealter	< 50	66	19.2%	1	2.6%	67	17.5%	.017
	50 – 59	53	15.5%	2	5.1%	55	14.4%	
	60 – 69	66	19.2%	10	25.6%	76	19.9%	
	70 – 79	106	30.9%	17	43.6%	123	32.2%	
	80,0 +	52	15.2%	9	23.1%	61	16.0%	
BMI	Unter-Normalgewicht	97	28.3%	3	7.7%	100	26.2%	.002
	Übergewicht-Fettleibigkeit	198	57.7%	34	87.2%	232	60.7%	
	k.A.	48	14.0%	2	5.1%	50	13.1%	

3.2 Tumoreigenschaften des Patientenkollektivs

3.2.1 Lage des Tumors

Bei 68,3% der Gesamtkohorte befindet sich das MM im Gesicht, wohingegen nur 31,7% auf der Kopfhaut oder am Hals vorzufinden sind. Vergleicht man die Kollektive, so gibt es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Tumorlokalisation. Wie bereits unter 1.1.1 beschrieben, sind bestimmte Gesichtsregionen besonders häufig

betroffen. Dies bestätigt auch die KHM-Kohorte. So ist das MM beispielsweise bei 15,4% der Patienten auf dem äußeren Ohr und bei 4,7 % auf dem Augenlid aufzufinden.

Tabelle 17: Lage des Tumors bei (Nicht-)Diabetikern:

			Diabetes						
			Nein		Ja		Gesamt		Chi ²
			Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	p
Lokalisation ICDO-3	C44.0 Lippen		1	0.3%	1	1.5%	2	0.5%	.216
	C44.1 Augenlid		15	4.8%	3	4.4%	18	4.7%	
	C44.2 Äußeres Ohr		53	16.9%	6	8.8%	59	15.4%	
	C44.3 andere Gesichtsf lächen		143	45.5%	39	57.4%	182	47.6%	
Lokalisation	Kopfhaut und Nacken	02	32.5%	19	27.9%	121	31.7%	.465	
	Gesicht		212	67.5%	49	72.1%	261		68.3%

Tabelle 18: Lage des Tumors mit oder ohne Metformineinnahme:

			Metformin						Chi ²
			Nein		Ja		Gesamt		
			Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Lokalisation ICDO-3	C44.0 Lippen		1	0.3%	1	2.6%	2	0.5%	.445
	C44.1 Augenlid		16	4.7%	2	5.1%	18	4.7%	
	C44.2 Äußeres Ohr		54	15.7%	5	12.8%	59	15.4%	
	C44.3 Andere Gesichtsf lächen		164	47.8%	18	46.2%	182	47.6%	
Lokalisation	Kopfhaut und Nacken	108	31.5%	13	33.3%	121	31.7%	.814	
	Gesicht	235	68.5%	26	66.7%	261	68.3%		

3.2.2 Histo-pathologische Subtypenverteilung des Tumors

Mit 40,3% entspricht das lentigo-maligna Melanom dem häufigsten KHM der Gesamtkohorte, welches bei 154 Patienten des Kollektivs diagnostiziert wird. Sowohl in der DM-Kohorte mit 42,6%, als auch mit 35,9% in der Metformin-Kohorte, stellt dieser Melanom-Subtyp die häufigste histo-pathologische Subentität dar.

Der zweithäufigste histo-pathologische Anteil aller KHM-Patienten trifft auf das superfiziell spreitende Melanom mit 31,9% der Gesamtkohorte zu. Dieser Subtyp entspricht bei den Diabetikern 27,9% und erhält im Metformin-Kollektiv den höchsten Prozentanteil mit 41,0%. Der dritthäufigste Tumor ist das noduläre Melanom, welches zu 15,4% sowohl des Gesamt-, als auch des Metformin-Kollektivs zugeschrieben wird. Weitere 12,3% der Gesamtkohorte können keinem speziellen histo-pathologischen Subtypen untergeordnet werden.

Tabelle 19: Histo-pathologische Subtypen des Tumors bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Histo-pathologische Untergruppen	Lentigo-malingna-Melanom	125	39.8%	29	42.6%	154	40.3%	.678
	Noduläres Melanom	46	14.6%	13	19.1%	59	15.4%	
	Superfiziell-spreitendes Melanom	103	32.8%	19	27.9%	122	31.9%	
	k.A.	40	12.7%	7	10.3%	47	12.3%	

Tabelle 20: Histo-pathologische Subtyp des Tumors mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Histo-pathologische Untergruppen	Lentigo-maligna-Melanom	140	40.8%	14	35.9%	154	40.3%	.555
	Noduläres Melanom	53	15.5%	6	15.4%	59	15.4%	
	Superfiziell spreitendes Melanom	106	30.9%	16	41.0%	122	31.9%	
	k.A.	44	12.8%	3	7.7%	47	12.3%	

3.2.3 Ulzerationen des Tumors

Neben dem histo-pathologischen Subtyp ist der Einfluss einer vorliegenden Ulzeration beim MM mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [98]

Dies veranschaulicht die aktuelle AJCC 2016/UICC 2016 Klassifikation. [26]

In der KHM-Kohorte weisen 19,9% der histo-pathologischen Untersuchungen der Gesamtkohorte eine Ulzeration auf, von denen 20,6% angeben, Diabetiker zu sein ($p = 0,715$). In diesem Kollektiv nehmen 15,4% Metformin ein ($p = 0,625$). Nur 3 Ergebnisse erhalten keine Angabe, ob eine Ulzeration vorliegt.

Diese ist neben der Diagnose des Subtyps, der anatomischen Lage und der Tumordicke nach Breslow, entscheidend für die Prognose eines Patienten mit KHM. [19]

Tabelle 21: Ulzerationen des Tumors bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Ulzeration	nein	249	79.3%	54	79.4%	303	79.3%	.715
	ja	62	19.7%	14	20.6%	76	19.9%	
	k.A.	3	1.0%	0	0.0%	3	0.8%	

Tabelle 22: Ulzerationen des Tumors mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						
		Nein		Ja		Gesamt		Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	p
Ulzeration	nein	270	78.7%	33	84.6%	303	79.3%	.625
	ja	70	20.4%	6	15.4%	76	19.9%	
	k.A.	3	0.9%	0	0.0%	3	0.8%	

3.2.4 Tumordicke und Sicherheitsabstand

Gemäß der Einschlusskriterien wird der Tumor bei allen Patienten der Kohorte *in sano* reseziert.

Bei 59,7% des Gesamtkollektivs liegt eine Tumordicke von < 1mm vor. Im Vergleich entspricht diese 1-2mm bei 16,5%, 2-4mm bei 11,0% und bei 12,8% des Kollektivs > 4mm.

Der geringste Sicherheitsabstand (<5mm) findet sich bei 24,3% der Patienten, dabei kann der maximale Sicherheitsabstand (>10mm) bei 143 Patienten (37,4%) erreicht werden. Vergleicht man die Kollektive, so liegt der p -Wert bei den Diabetikern bei 0,018 und 0,152 unter Metformineinnahme. Dies belegt, dass Diabetiker tendenziell einen kleineren Sicherheitsabstand vorweisen.

Dies widerspiegelt sich demnach in der UICC-Stadien-Einteilung, auf die im folgenden Kapitel 3.2.5 eingegangen wird.

Tabelle 23: Tumordicke bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes						
		Nein		Ja		Gesamt		Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	p
Tumordicke (mm)	< 1	190	60.5%	38	55.9%	228	59.7%	
	1-2	50	15.9%	13	19.1%	63	16.5%	
	2-4	35	11.1%	7	10.3%	42	11.0%	
	> 4	39	12.4%	10	14.7%	49	12.8%	
Sicherheitsabstand (mm)	< 5	75	23.9%	18	26.5%	93	24.3%	.018
	5 - 9	122	38.9%	22	32.4%	144	37.7%	
	10 +	117	37.3%	26	38.2%	143	37.4%	

Tabelle 24: Tumordicke mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						Chi²
		Nein		Ja				
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Tumordicke (mm)	< 1	204	59.5%	24	61.5%	228	59.7%	.938
	1-2	57	16.6%	6	15.4%	63	16.5%	
	2-4	37	10.8%	5	12.8%	42	11.0%	
	> 4	45	13.1%	4	10.3%	49	12.8%	
Sicherheitsabstand (mm)	< 5	86	25.1%	7	17.9%	93	24.3%	.152
	5 - 9	131	38.2%	13	33.3%	144	37.7%	
	10 +	125	36.4%	18	46.2%	143	37.4%	

3.2.5 UICC-Stadium und TNM-Klassifikation

Die Tumorausdehnung spiegelt sich in der aktuellen TNM-Klassifikation von 2016 wider. In $T = 1$ werden 234 Patienten, 61,3% des Gesamtkollektivs eingeteilt. Dem DM-Kollektiv werden 57,4% zugewiesen. Und weitere 64,1% zählen zur Gruppe, die Metformin als Dauermedikation einnehmen.

17,3% der Gesamtkohorte erhalten $T = 2$. Unter den Diabetikern beträgt der Prozentanteil für $T = 2$ 19,1% und 15,4% bei den Patienten unter Metformineinnahme. $T = 3$ werden 9,7% der Gesamtkohorte gestaged. Unter den Diabetikern sind es 10,3% und 12,8% beim Metformin-Kollektiv.

$T = 4$ erhalten beim Staging 11,8% des Gesamtkollektivs, 7,7% die Metformin-Kohorte und 13,2% bei Diabetiker.

Bezüglich des Nodalstatus wird 94,8% der Gesamt-, 95,6% der DM- und 94,9% der Metforminkohorte in ein $N = 0$ gestaged.

5,2% aller Patienten wird $N = 1$ gestaged. Bei den Diabetikern entspricht dies 4,4%, unter den Patienten mit Metformin-Dauermedikation 5,1%.

Die UICC-Einstufung richtet sich nach der aktuellen Leitlinie. [4]

Auffallend ist dabei, dass 71,7% aller Patienten in das UICC-Stadium I eingeordnet werden. Auch unter den anderen Kollektiven, wie bei den Diabetikern mit 72,1% und den Metformin-Patienten mit 76,9% ist das Stadium I mit Abstand am häufigsten vertreten.

Zum Vergleich sind im Gesamtkollektiv Stage II + III zusammen 28,3% zugewiesen. 27,9% erhalten Stadien II + III bei den Diabetikern und 23,1% unter Metformin-Einnahme. Sowohl für Diabetiker als auch bezüglich einer etwaigen Metforminmedikation besteht hinsichtlich der Verteilung der Tumorstadien kein signifikanter Unterschied (Tabellen 25 und 26).

Tabelle 25: UICC-Stadium und TNM-Klassifikation bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes					
		Nein		Ja		Gesamt	Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl N %	p
Stage	I	225	71.7%	49	72.1%	274 71.7%	.947
	II + III	89	28.3%	19	27.9%	108 28.3%	
TNM_T	1	195	62.1%	39	57.4%	234 61.3%	.908
	2	53	16.9%	13	19.1%	66 17.3%	
	3	30	9.6%	7	10.3%	37 9.7%	
	4	36	11.5%	9	13.2%	45 11.8%	
TNM_N	0	297	94.6%	65	95.6%	362 94.8%	.737
	1	17	5.4%	3	4.4%	20 5.2%	

Tabelle 26: UICC-Stadium und TNM-Klassifikation mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin					
		Nein		Ja		Gesamt	Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl N %	p
Stage	I	244	71.1%	30	76.9%	274 71.7%	.447
	II + III	99	28.9%	9	23.1%	108 28.3%	
TNM_T	1	209	60.9%	25	64.1%	234 61.3%	.752
	2	60	17.5%	6	15.4%	66 17.3%	
	3	32	9.3%	5	12.8%	37 9.7%	
	4	42	12.2%	3	7.7%	45 11.8%	
TNM_N	0	325	94.8%	37	94.9%	362 94.8%	.975
	1	18	5.2%	2	5.1%	20 5.2%	

3.2.6 Neck Dissection und adjuvante Therapie

Betrachtet man die Therapieansätze der verschiedenen Kollektive so zeigt sich, dass im Vergleich zum Gesamtkollektiv (7,9%) signifikant mehr Diabetiker (30 vs. 10) (14,7%) eine Neck Dissection erhalten ($p = 0,021$). 3 (7,7%) dieser Patienten stehen unter Metformin-Dauermedikation ($p = 0,969$).

4 Patienten (1,0%) der KHM-Studienkohorte werden zusätzlich zur Exzision einer adjuvanten Radiotherapie unterzogen. Kein Patient ist Diabetiker oder nimmt Metformin ein.

18 weitere Patienten (4,7%) werden zusätzlich mit einer adjuvanten Chemo-/Immuntherapie behandelt, wobei lediglich 3 Patienten an DM2 erkrankt sind. Nur ein Patient der positiven Chemo-/Immuntherapie nimmt Metformin ein. Somit gibt es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gabe adjuvanter Therapien (DM2: $p = 0,89$, Metformin: $p = 0,504$).

Tabelle 27: Neck Dissection und adjuvante Therapie bei (Nicht-)Diabetikern:

		Diabetes						Chi ²
		Nein		Ja		Gesamt		
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	
Neck Dissection	Nein	294	93.6%	58	85.3%	352	92.1%	.021
	Ja	20	6.4%	10	14.7%	30	7.9%	
Adjuvante Radiotherapie	Ja	4	1.3%	0	0.0%	4	1.0%	.349
	Nein	310	98.7%	68	100.0%	378	99.0%	
Adjuvante Chemo-/Immuntherapie	Ja	15	4.8%	3	4.4%	18	4.7%	.897
	Nein	299	95.2%	65	95.6%	364	95.3%	
	Total	314	100.0%	68	100.0%	382	100.0%	

Tabelle 28: Neck Dissection und adjuvante Therapie mit oder ohne Metformineinnahme:

		Metformin						
		Nein		Ja		Gesamt		Chi ²
		Anzahl	N %	Anzahl	N %	Anzahl	N %	<i>p</i>
Neck Dissection	Nein	316	92.1%	36	92.3%	352	92.1%	969
	Ja	27	7.9%	3	7.7%	30	7.9%	
Adjuvante Radiotherapie	Ja	4	1.2%	0	0.0%	4	1.0%	498
	Nein	339	98.8%	39	100.0%	378	99.0%	
Adjuvante Chemo-/Immuntherapie	Ja	17	5.0%	1	2.6%	18	4.7%	504
	Nein	326	95.0%	38	97.4%	364	95.3%	
	Total	343	100.0%	39	100.0%	382	100.0%	

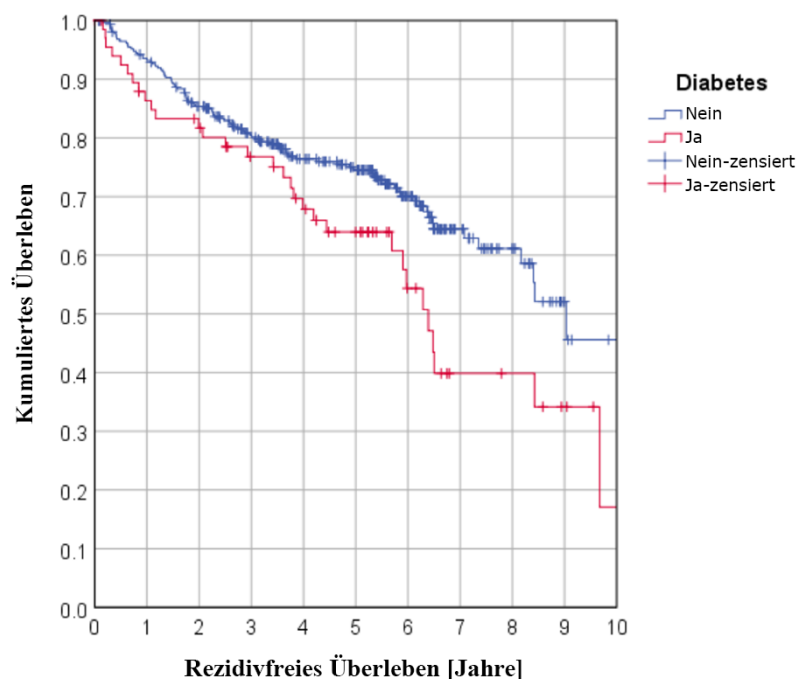
3.3 Überlebenszeitanalyse und Rezidivraten

3.3.1 Univariate Analyse in Abhängigkeit einer Diabeteserkrankung und Metformin-Dauermedikation

In der Gesamtkohorte von 382 Patienten starben über den Beobachtungszeitraum von zehn Jahren 102 Patienten.

Betrachtet man das rezidivfreie Überleben, so zeigt sich bei den Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein geringeres 5-Jahres-RFS von 64,0% (74,5%) ($p = 0,016$).

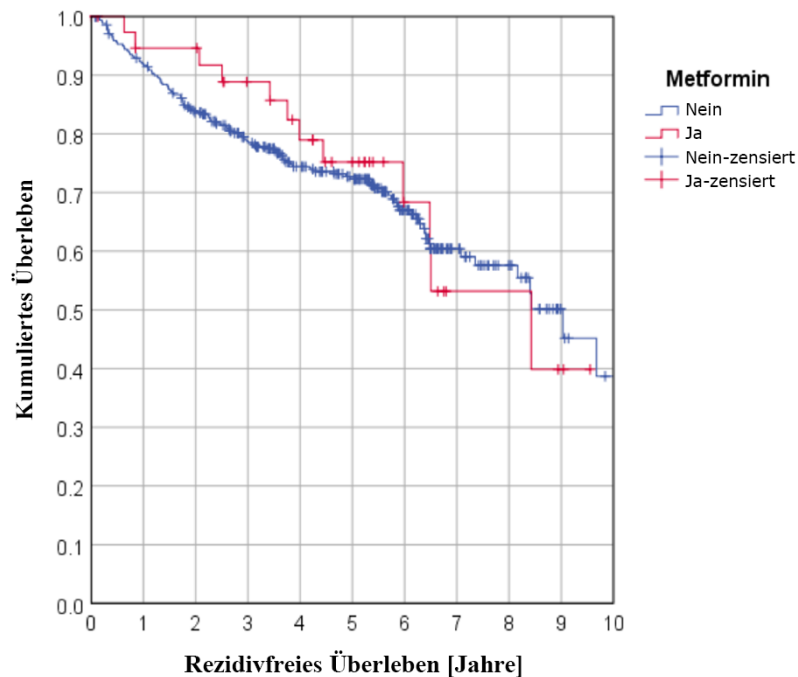
Kurve 1: Kaplan-Meier Kurve für das RFS bei KHM-Patienten mit Diabetes ($p=0.018$, $n=382$).



Unter den Diabetikern korreliert die Einnahme von Metformin signifikant mit Adipositas ($p < 0,001$) und höherem Alter ($p = 0,017$). Außerdem erhalten mehr weibliche HNM-Patienten Metformin als Antidiabetikum ($p = 0,009$).

Wie bereits beschrieben, weisen Diabetiker im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern ein reduziertes Fünfjahresüberleben auf (64,0% vs. 74,5%, $p = 0,016$). Eine Metformin-Dauermedikation verändert das RFS der Gesamtkohorte hingegen nicht ($p = 0,805$).

Kurve 2: Kaplan-Meier-Kurve für das RFS bei KHM-Patienten mit Metformin-Dauermedikation ($p=0.806$, $n=382$).



Zusätzlich werden detailliert verschiedene Rezidivraten analysiert: unterschieden wird in eine kumulative, eine kumulative lokoregionäre, sowie in eine kumulative Fernrezidivrate, auf welche im folgenden Kapitel eingegangen wird.

3.3.2 Multivariate Analyse zum Vergleich unterschiedlicher Kollektive

Um die Kovariablen Alter, BMI, T-Stadium, ASS- und Statineinnahme zu adjustieren, wird neben univariaten Analysen analog multivariate Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

Insbesondere bei der kumulativ lokoregionalen Rezidivrate werden die konträren Eigenschaften der DM2-Erkrankung und der Metformineinnahme deutlich (DM2: $HR = 4,173$, 95%, $KI = 1,628-10,697$, $p = 0,003$) (Metformin-Dauermedikation: $HR = 0,135$, 95%, $KI = 0,031-0,589$, $p = 0,008$).

Für die Einnahme von Metformin kann sowohl in der Gesamtkohorte ($HR = 0,296$, 95%, $KI = 0,177-0,884$, $p = 0,024$), als auch in der Kohorte der KHM-Patienten mit einer DM-Erkrankung ($HR = 0,352$, 95%, $KI = 0,135-0,913$, $p = 0,032$) ein auffallend positiver Effekt auf das RFS festgestellt werden.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariable Cox-regression für das RFS und der kumulativen Rezidivrate in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Metforminmedikation in der Gesamt-Kohorte

	Multivariable Cox-regression*			
Gesamtkohorte	<i>p</i>	Hazard ratio	Kleiner 95%-CI	Größer 95%-CI
Rezidivfreies Überleben (RFS)				
Metformin ja vs nein	.024	.396	.177	.884
Diabetes ja vs nein	.021	1.980	1.108	3.538
Kumulative Rezidivrate				
Metformin ja vs nein	.061	.325	.100	1.054
Diabetes ja vs nein	.141	1.915	.807	4.547
Kumulative lokoregionale Rezidivrate				
Metformin ja vs nein	.008	.135	.031	.589
Diabetes ja vs nein	.003	4.173	1.628	10.697
Kumulative Fernrezidivrate				
Metformin ja vs nein	.702	1.356	.286	6.426
Diabetes ja vs nein	.124	.370	.104	1.312

*angepasst an das Diagnosealter, den BMI, die Einnahme von Statinen oder ASS, die Tumorgroße N-Status, Ulzeratopathologischen Subtyp (bei Metformineinnahme und Diabeteserkrankung)

Da kein Patient unter 60 Jahren Metformin einnimmt, lässt sich ein Vergleich der über 60-Jährigen zum Gesamtkollektiv ziehen. Dabei weisen die über 60-Jährigen wesentlich bessere Ergebnisse auf. Dies wird vor allem bei den kumulativen lokoregionalen Rezidiven deutlich (Metformin-Dauermedikation: HR = 0,154, 95%, KI = 0,032–0,727, $p = 0,018$).

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariable Cox-regression für das RFS und der kumulativen Rezidivrate in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Metforminmedikation in der Gesamt-Kohorte bei den über 60-Jährigen.

	Multivariable Cox-regression*			
Gesamtkohorte	<i>p</i>	Hazard ratio	Kleiner 95%-CI	Größer 95%-CI
Gesamtüberleben (OAS)				
Metformin ja vs nein	.556	.771	.325	1.828
Diabetes ja vs nein	.349	1.357	.717	2.568
Rezidivfreies Überleben (RFS)				
Metformin ja vs nein	.038	.424	.188	.955
Diabetes ja vs nein	.028	1.944	1.076	3.514
Kumulative Rezidivrate				
Metformin ja vs nein	.065	.306	.087	1.078
Diabetes ja vs nein	.205	1.796	.726	4.443
Kumulative lokoregionale Rezidivrate				
Metformin ja vs nein	.018	.154	.032	.727
Diabetes ja vs nein	.010	3.692	1.376	9.907
Kumulative Fernrezidivrate				
Metformin ja vs nein	.873	1.145	.216	6.072
Diabetes ja vs nein	.110	.335	.088	1.283

* angepasst an das Diagnosealter, den BMI, die Einnahme von Statinen oder ASS, die Tumorgroße N-Status, Ulzeratopathologischen Subtyp (bei Metformineinnahme und Diabeteserkrankung)

Betrachtet man detailliert die Diabetes-Kohorte, so lässt sich auch hier die signifikant positive Wirkung von Metformin auf das RFS in der COX-Regression veranschaulichen (HR = 0,352, 95%, KI = 0,135–0,913, $p = 0,032$).

Grundsätzlich sind zu wenig Metforminprobanden in den jeweiligen Subgruppen, um den kanzero-protectiven Effekt von Metformin eindeutig zu belegen.

Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariable Cox-regression für das RFS und der kumulativen Rezidivrate in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Metforminmedikation in der Diabetes-Kohorte.

	Multivariable Cox-regression*			
Diabetes-Kohorte	p	Hazard ratio	Kleiner 95%-CI	Größer 95%-CI
Gesamtüberleben (OAS)				
Metformin ja vs nein	.313	.580	.201	1.672
Rezidivfreies Überleben (RFS)				
Metformin ja vs nein	.032	.352	.135	.913
Kumulative Rezidivrate				
Metformin ja vs nein	.869	.855	.133	5.479
Kumulative lokoregionale Rezidivrate				
Metformin ja vs nein	.964	.952	.109	8.305
Kumulative Fernrezidivrate				
Metformin ja vs nein	-	-	-	-

* angepasst an das Diagnosealter, den BMI, die Einnahme von Statinen oder ASS, die Tumorgroße N-Status, Ulzeratopathologischen Subtyp (bei Metformineinnahme und Diabeteserkrankung) & aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen konvergiert das Modell nicht

4 Diskussion

4.1 Methodik und Fragestellung

Die vorliegende Studie ist eine populationsbasierte, retrospektive KHM-Kohortenstudie. Das Indikationskollektiv von 382 Patienten wird durch statistische Anfangsdaten der Datenbank des Tumorzentrums Regensburgs erstellt. Die Datengrundlage dieser Arbeit wird nach erfolgter Datenerhebung mittels uni-, wie auch multivariaten Statistik ausgewertet.

Die Fragestellung dieser Studie ist der potentielle Einfluss der Begleitmedikation beim MM auf das patientenspezifische Überleben im Kopf-Hals-Bereich. Bei der Recherche liegt der Blickpunkt analog zu Studien in weiteren Tumorentitäten auf folgenden Medikamenten: Metformin, Aspirin, und Statine. [72, 74, 75]

Wie bereits unter 1.2.2. erwähnt, sind laut Bundesministerium für Gesundheit allein in Deutschland 7,2% der 18-79-jährigen an DM erkrankt.

Weltweit zählt Diabetes zu einer der am schnellsten wachsenden Erkrankungen. [99] Ein Zusammenhang von DM und dem erhöhten Krebsrisiko, sowie verschiedenster Behandlungsmöglichkeiten wird bereits geforscht. [100]

Metformin, Aspirin und Statine werden häufig als Dauermedikation eingenommen, daher liegt das Hauptaugenmerk bei der Recherche auf diesen Medikamenten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung der Pharmazeutika in Bezug auf dem patientenspezifische Outcome und das damit verbundene Gesamtüberleben (OAS) beziehungsweise des rezidiv-freien Überlebens (RFS). Im Hinblick auf die schlechte Prognose von KHM könnten sich diese Medikamente durch einen kanzero-protectiven Effekt als vielversprechende additive Therapiemöglichkeit aufzeigen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Bei der Recherche und Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie fällt eine große Bandbreite an Quellen auf, die im folgenden Kapitel diskutiert wird.

Obwohl in der Vergangenheit bereits ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Inzidenz maligner Erkrankungen bei DM2 nachgewiesen werden konnte, fehlen umfassende Daten über den Einfluss von DM2 und Antidiabetika auf das KHM. [60, 61, 101]

NSAIDs, stellvertretend Aspirin bewiesen bereits in den vergangenen Jahren bei verschiedenen Studien ihre chemo-präventive Wirkung. Allerdings sind die Ergebnisse im Hinblick auf das MM widersprüchlich. [102, 103]

Auch bei den Statinen zeigen sich in diesem Zusammenhang eine Vielzahl an Forschungsergebnissen. [103]

Mit dieser Arbeit wird daher die Relevanz einer gegebenenfalls tumor-protectiven Eigenschaft der Begleitmedikation beim MM im Kopf-Hals-Bereich diskutiert.

4.2.1 Diabetes und Krebsrisiko

Laut einer Statistik von 2019 der International Diabetes Federation (IDF), sind weltweit 463 Millionen Menschen von der Volkskrankheit betroffen. Prognostisch wird diese Zahl bis zum Jahr 2045 auf 700 Millionen ansteigen. [104]

Nicht zuletzt aufgrund seiner immensen Relevanz, erscheint der Diabetes Mellitus in verschiedensten klinischen Scores zur Evaluation von Comorbiditäten. So steht mit dem Charlson-Komorbiditätsindex (CCI), welcher ebenso den Diabetes Mellitus subsummiert, ein seit Jahrzehnten validierter Index Beurteilung der Mortalität von Patienten, zur Verfügung. [49]

Betrachtet man in diesem Bezug den Zusammenhang zwischen einer Diabeteserkrankung und dem Tumorrisiko, findet man eine Vielzahl an Primärliteratur.

In einer prospektiven Randomisierungsstudie von 2020 findet man keine eindeutigen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Diabetes und dem allgemeinen und ortsspezifischen Krebsrisiko. [105]

Diesen Ergebnissen entgegen zeigt eine Studie von 2015, dass für Diabetiker im Allgemeinen ein höheres Risiko besteht an Krebs zu erkranken. [61]

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte daraus resultieren, da nur bei Randomisierungsstudien eine gleichmäßige Verteilung aller bekannten Patientenmerkmale garantiert ist. Somit können Einflüsse durch Risikofaktoren ausgeschlossen werden.

Die Forschungsergebnisse der Vergangenheit deuten letztlich an, dass ein Zusammenhang von Adipositas, DM und Krebs besteht. Dabei steht die potentiell kanzeroprotektive Wirkung von Metformin im Fokus. [100, 106]

Verweist man auf Evans et al., so hat Metformin einen positiven prognostischen Einfluss auf den Verlauf einer gegebenenfalls auftretenden Tumorerkrankung. [78, 106, 107]

Darauf wird vertieft in den folgenden Kapiteln 4.2.2 und 4.2.3 eingegangen.

In der populationsbasierten, retrospektiven Kohortenstudie mit 382 Patienten liegt der Prozentanteil an Typ 2 Diabetikern bei 17,8%.

Wie bereits erwähnt, geben 58,1% der Männer und 41,9% der Frauen des Gesamtkollektivs an, Metformin als Dauermedikation einzunehmen.

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse untermauern die These eines potentiell kanzeroprotektiven Effekts von Metformin beim KHM. Hierbei kann sowohl in der univariablen COX-Regression, als auch in der multivariablen COX-Regression ein signifikant prognostisch positiver Effekt detektiert werden.

Obwohl Männer im Allgemeinen ein höheres Risiko tragen an Diabetes zu erkranken, assoziiert man bei Frauen eine DM2 Erkrankung mit einem ungünstigen BMI und HbA1c -Wert, sowie einem hohen Blutdruck und dem daraus resultierenden Auftreten früher Komplikationen. [108]

Diese Geschlechterverteilung spiegelt sich allerdings nicht in der vorliegenden Studie wider. 50% aller DB2-Erkrankten sind Männer und 50% sind Frauen.

Im Laufe der Recherche fällt der Zusammenhang des metabolischen Syndroms und einem damit verbundenen Krebsrisiko auf. [109]

Neben Diabetes steht somit auch Adipositas, Fettstoffwechselstörung und Bluthochdruck im Zusammenhang mit einer Krebsdiagnose. [100, 107]

Im Hinblick auf die Studie sind 60,7% aller Patienten übergewichtig-fettleibig, was folgende These belegen kann.

Adipositas und Diabetes sind Störungen des Glukosestoffwechsels. In diesem Bezug kann man die Korrelation zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und dem Plasmainsulinspiegel betrachten. [65]

Seit Anfang der 1920er Jahre besteht ein Bezug zwischen einer gesteigerten Glykolyse und der Tumorentstehung durch den „Warburg-Effekt“, welcher seit Jahrzehnten diskutiert wird. [110]

Unter dem „Warburg-Effekt“ versteht man eine erhöhte Glukoseaufnahme, verbunden mit einer gesteigerten Glukose-Fermentation und einer daraus resultierenden Laktat-Überproduktion. [111]

Eine Laktat-Anreicherung kann auch bei angeborenen oder erworbenen Störungen der Glukoneogenese, wie beispielsweise bei Diabetes Mellitus erfolgen. [112]

Dadurch resultiert ein Zusammenhang von Tumor- und Diabeteserkrankungen, was nicht zuletzt das schlechte Outcome bei DM-Patienten erklären könnte. [113]

Auch im Hinblick auf die Entwicklung eines MM, kann somit neben der UV-Exposition auch die Störung des Glukose-Stoffwechsels Einfluss auf die Progression nehmen. [114]

Einflüsse durch sogenannte Confounder können ausgeschlossen werden.

4.2.2 Metformin und sein kanzeroprotektiver Effekt

Seit über 60 Jahren wird das Biguanid Metformin zur Behandlung des DM2 verschrieben. Durch seine niedrigen Kosten, sowie die zuverlässige Fähigkeit den Plasmaglukosespiegel zu senken, leistet dieses Medikament auch in der heutigen Zeit noch gute Dienste.

Neben der klassischen Wirkung zur Senkung des Blutzuckerspiegels, wurde in den vergangenen Jahren nach weiteren Verwendungsmöglichkeiten von Metformin geforscht. Wie bereits unter 1.2.1 erwähnt, wird die Rolle von Metformin neben Leber-, Herz-Kreislauf-, Nierenerkrankungen auch in soliden wie hämatologischen Tumorentitäten, wie beispielsweise dem Mamma-, Zervixkarzinom, Kolorektalen Tumoren und dem MM nachgewiesen. [72, 115]

Auch hier findet man inkonsistente Ergebnisse, vor allem der antineoplastische Effekt von Metformin kann hierbei nicht in allen klinischen Studien bestätigt werden. [116, 117]

In den vergangenen Jahren wurde vermehrt der Zeitraum nach der Krebsdiagnose und dem anstehenden Beginn der Krebstherapie für „*Window of Opportunity*“ Studien genutzt, die die Bioaktivität von Arzneimitteln bewerten. Metformin spielt dabei eine bedeutende Rolle. [118]

Eine klinische Studie bestätigt, dass bei Brustkrebs eine neoadjuvante Therapie mit Metformin in einem Zeitraum von 18 Tagen einen vielversprechenden zellulären und klinischen antikanzerogenen Effekt bewirkt. [119]

Es ist bewiesen, dass Metformin einerseits mehrere indirekte Wirkungen (AMPK-vermittelt) auf Krebszellen hat, die durch die Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels vermittelt werden. [76, 117, 120-122]

Andererseits sind die meisten Anti-Tumor-Effekte von Metformin mit der direkten Hemmung des Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) verbunden. [76]

Vereinfacht dargestellt, ist dieser Komplex an mehreren zellulären Prozessen beteiligt, wie beispielsweise an der Proteinbiosynthese. Bei bestimmten malignen Erkrankungen kann nachgewiesen werden, dass dieser hochreguliert ist. Metformin als mTOR-Signalweg-Inhibitor hemmt daher direkt die Proliferation von Tumorzellen und induziert die Apoptose. [123-127]

Durch die Beteiligung in unterschiedlichen Signalwegen von Metformin (indirekt insulinvermittelt oder direkt insulinunabhängig) erhält man dementsprechend viele Informationen über dessen pleiotrope Eigenschaften. Zu diesen zählen neben den antitumorösen, eine entzündungshemmende, eine immunregulierende, eine anti-aging und Krebsstammzellen beeinflussende Wirkung. [119-121, 128, 129]

Adipositas scheint Studien zu Folge einer chronischen, niedrig-gradigen Entzündung zu entsprechen. Metformin hemmt diese Entzündungsreaktion, indem es die Makrophagenproliferation über die Aktivierung der AMPK moduliert. [130, 131]

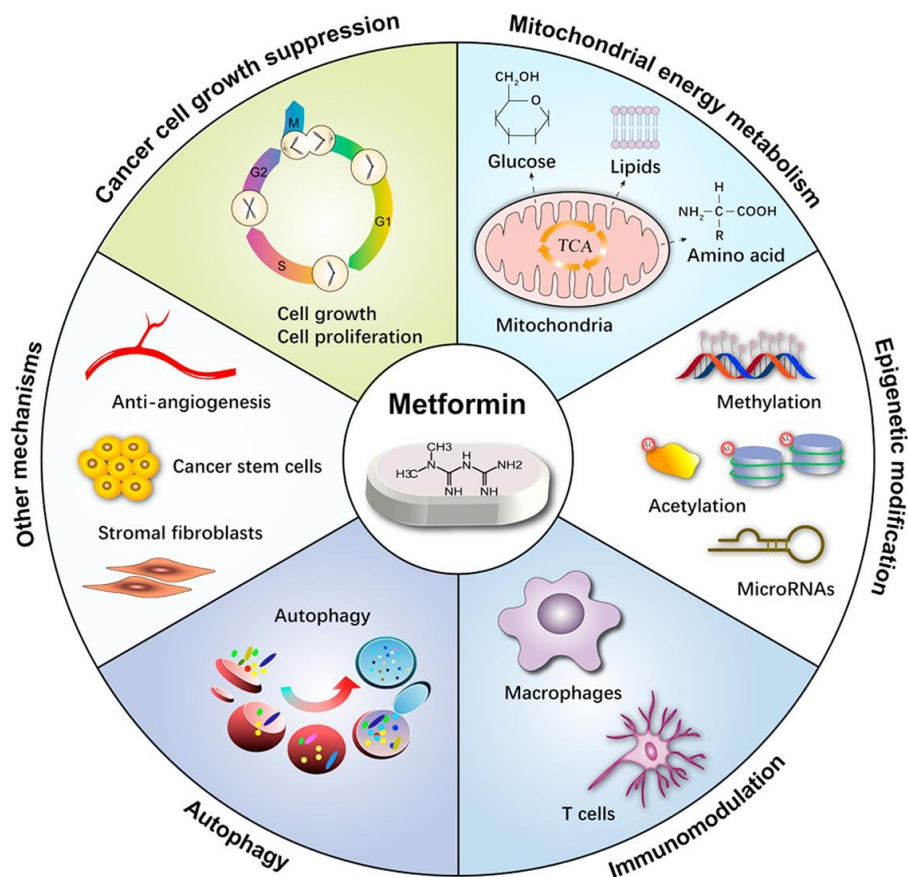
Weiteren Studien zufolge zeigt Metformin durch seine gero-protective Wirkung auf den fortschreitenden Alterungsprozess Einfluss zu nehmen. So moduliert Metformin neben dem Stoffwechsel auch über Kollagen- und Mitochondriengene das Fettgewebe, sowie in der Muskulatur spezifische DNA-Reparaturgene. [132, 133]

Seine kanzero-protective Wirkung scheint Metformin auch durch eine Kooperation mit anderen immuntherapeutischen Wirkstoffen auszulösen, wie beispielsweise über die PD1-Checkpoint-Blockade. [134-138]

Dabei erfolgt der antineoplastische Effekt über die bereits erwähnten unterschiedliche Signalwege, entweder direkt (insulinunabhängig) oder indirekt (insulinabhängig) AMPK-vermittelt. [139, 140]

Die folgende Graphik veranschaulicht die derzeit bekannten antikanzerogenen Mechanismen von Metformin. [129]

Abbildung 2: Der antikanzerogene Mechanismus von Metformin:



Diese Abbildung zeigt die derzeit bekannten antikanzerogenen Mechanismen von Metformin.
Entnommen aus: Zhao, B., et al., Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence. Life Sci, 2020 [129]

Vergleicht man in diesem Bezug die Studien der vergangenen Jahre, so wird deutlich, dass mittlerweile der Wirkmechanismus von Metformin größtenteils geklärt ist. Durch die Vielzahl an Krebserkrankungen besteht jedoch immer noch Forschungsbedarf, Metformin als potentiell Krebsmedikament einzusetzen.

Nicht nur der komplexe Wirkmechanismus von Metformin, sondern auch die Vielzahl an Tumorentitäten erweist sich als eine Herausforderung für die klinisch-translationale Forschung.

In einer Studie von 2016 zeigt sich der antineoplastische Effekt von Metformin bei Prostatakarzinomen, allerdings nicht bei Mammakarzinomen. [117]

In zwei weiteren Studien von 2017 und 2020 bestätigt sich hingegen die kanzeroprotektive Eigenschaft von Metformin u.a. bei Brust-, Lungen-, Zervix-, Darmkrebs und MM. [72, 115]

Nun kann man sich die Frage stellen, ob man Metformin daher prophylaktisch Tumorkranken verabreichen sollte.

In der amerikanischen TAME-Studie (Targeting Aging by Metformin) nehmen sowohl Diabetiker als auch Nicht-Diabetiker über einen Zeitraum von sechs Jahren Metformin ein, um die Folgen einer altersbedingten Morbidität zu beeinflussen. Dabei soll dieses orale Antidiabetikum den Zeitpunkt chronischer Erkrankungen verzögern und neue zusätzliche Erkrankungen verhindern. Allerdings stellt sich heraus, dass die erwünschte Wirkung bei Nicht-Diabetikern im Vergleich nur minimal ist. [141]

Man kann dies mit dem niedrigeren BMI und Blutglukosespiegel in Zusammenhang bringen. [142]

Eine entscheidende Rolle bei der Krebsentwicklung scheint daher eher die Konstellation von erhöhtem Blutzuckerspiegel, Insulinresistenz und Fettleibigkeit zu spielen. [106, 143]

Auffallend ist dabei, dass auch im Gesamtkollektiv der BMI zu 60,7% erhöht ist.

Metformin prophylaktisch einzunehmen ist aufgrund potentieller, teilweise vital bedrohlicher Nebenwirkungen fraglich: Beispielsweise sei hier die klinisch gefürchtete Laktazidose genannt, welche unter anderem im Zusammenhang mit Kontrastmittelexposition bzw. operativen Eingriffen steht. Eine Voraussetzung für die Einnahme von Metformin ist daher eine normale Nierenfunktion. [144]

4.2.3 Metformin und seine Wirkung auf das maligne Melanom

Derzeit stehen mit Ipilimumab (Anti-CTLA-4) und Nivolumab (Anti-PD-1) die Immuntherapie, sowie bei bestehender BRAF-Mutation (bei 40-50% der Patienten) eine Medikation mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zur Verfügung. Allerdings ist diese nicht immer langfristig erfolgsversprechend oder generell möglich. Vor allem die Rezidivgefahr, sowie eine auftretende Resistenz gegen die Medikation ist klinisch durchaus relevant. Daher forscht man nach Alternativen, wie beispielsweise einer Kombination aus BRAF-gerichteter Therapie über Signalwege und einer Immuntherapie. [145-148]

In Zukunft könnte Metformin auch neben der aktuellen Immun- oder Antikörpertherapie ein weiterer Behandlungsansatz sein, um mittels Kombinationstherapie Resistenzen zu umgehen. [69]

Im KHM-Kollektiv bekommen 18 Patienten, entsprechend 4,7% des Gesamtkollektivs zusätzlich eine adjuvante Chemo-/Immuntherapie. Weitere 4 Teilnehmer erhalten eine adjuvante Radiotherapie (1%).

Da viele Patienten bereits vor der „Immuntherapie-Ära“ behandelt wurden, ist die Zahl dementsprechend gering.

Die „Keynote-716-Studie“ empfiehlt bei einem MM mit Stadium II, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, ob eine Immuntherapie mit Pembrolizumab durchgeführt werden sollte. Bei Stadien IIB/C kann aufgezeigt werden, dass eine adjuvante Immuntherapie das Rezidivrisiko verringert. [149]

Seit den ersten Berichten über die mögliche antineoplastische Wirkung von Metformin in den frühen 2000er Jahren existieren umfangreiche Forschungsarbeiten zur Bewertung der Rolle von Metformin als potentielle onkologische Medikation. [78, 79, 150]

Wie sich eine DM-Erkrankung bzw. Metformin bei einem KHM auswirkt, ist noch nicht vollständig wissenschaftlich nachgewiesen, daher liegt ein Hauptaugenmerk auf der Rolle von DM2 und Metformin bei primär rezidierten KHM-Patienten.

Im Hinblick auf das KHM-Kollektiv könnte eine Metformin-Monotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen metastasierten MM eine letzte Therapieoption sein.

In erster Linie ist in der KHM-Kohorte allerdings die Einnahme von Metformin auf die DM2 Diagnose zurückzuführen und wird hier verständlicherweise nicht primär als Krebsmedikation verabreicht. Bei einer detaillierten Analyse des Einflusses bei den MM-Patienten zeigt die multivariate Überlebensanalyse einen eindeutigen Vorteil beim RFS für die diabetischen Melanom-Patienten.

Einem Diabetes ist kumulativ ein Verlust von 1,7 Lebensjahren zuzuschreiben, was eine Studie von Heald AH und Kollegen belegt. [151]

Vor allem bei malignen Krankheiten ist die Rolle von Diabetes entscheidend. DM2 erhöht nicht nur das Risiko einer solchen Krankheit, sondern erhöht auch die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität von Patienten, die sich einer ausgedehnten Resektion maligner Läsionen unterziehen. [152]

Die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielfältig. Neben Hyperglykämie und erhöhtem Insulinspiegel im Blut, fördern verschiedene Adipokine, die zum Fettgewebe sezerniert werden, die Karzinogenese. [152, 153]

Dies liefert einen weiteren Erklärungsansatz, warum verschiedene Tumorentitäten bei Diabetikern ein schlechteres Ergebnis erhalten. [154]

Betrachtet man den Einfluss von DM2 bei KHM-Patienten, so präsentiert sich die derzeit verfügbare Literatur als recht dünn. In einer Metaanalyse, die neun unabhängige Kohorten umfasst, ist den Patienten mit einer DM2-Erkrankung ein leicht erhöhtes MM-Risiko zuzuschreiben. Das Überleben zwischen diabetischen und nicht diabetischen Melanompatienten bleibt allerdings unklar. [155]

Bezogen auf die vorliegende retrospektive, bevölkerungsbasierte KHM-Kohortenstudie, zeigt sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Überlebensanalyse eine erhebliche Verschlechterung des Überlebens für Diabetiker mit KHM.

Nach ausgiebiger Literaturrecherche ist dies die erste Kohortenstudie bei KHM-Patienten, die Diabetikern ein signifikant schlechteres Ergebnis zuschreibt. Selbst nach Anpassung möglicher *Confounder* bleibt der negative Einfluss einer DM2-Erkrankung bei KHM-Patienten bestehen. Allerdings darf man nicht außer Acht lassen, dass retrospektive Studien möglicherweise nicht den Status Quo einzelner Patienten widerspiegeln und selbstverständlich nicht die Aussagekraft einer prospektiven Kohortenstudie mit sich bringen.

Betrachtet man die Wirkung von Metformin auf das MM, so zeigen Studien unterschiedliche Wirkungsansätze. So scheint zum einen der Zellzyklusstillstand in der G0- und G1-Phase entscheidend für den kanzeroprotektiven Effekt zu sein, wohingegen eine weitere Studie bei Mäusen das Abschwächen des Wachstums und der Metastasierung durch die Verringerung der Expression von TRB3 (Tribbles Pseudokinase 3) aufzeigt. [115, 156]

Weiterhin ist Metformin in der Lage den cAMP-Spiegel der Leber zu modulieren. Da cAMP eine entscheidende Rolle bei der Melaninsynthese und Pigmentierung der Haut spielt, könnte Metformin auch auf diese Weise Einfluss auf die Melanomentwicklung nehmen, indem es zu einer Verringerung des Melaningehalts in Melanomzellen und Melanozyten führt. [157]

Ein weiterer Punkt könnte der Warburg-Effekt sein, der bereits in Kapitel 4.2.1 beschrieben wurde. Durch die Metformin-Einnahme wird eine Veränderung der Melanogenese entdeckt, was durchaus ein schlüssiger Hinweis für die Behandlungsmöglichkeit des MM sein könnte. [110, 157]

Durch die Vielzahl an Quellen, die die kanzeroprotektive Wirkung von Metformin bestätigen, stellt man sich auch beim MM die Frage, ob eine prophylaktische Einnahme bei Nicht-Diabetikern im Hinblick auf eine Tumorprogression sinnvoll wäre.

Die unter 4.2.2 beschriebene TAME-Studie, sowie die MILES-Studie (Metformin in Lonevity Study) werden nicht nur wegen eines aggravierenden Vitamin B12-Mangels bei längerer Metformin-Medikation und der daraus resultierenden kognitiven Störungen kontrovers diskutiert. [158, 159]

Bezieht man sich explizit auf das MM, so zeigt bereits eine Studie des Universitätsklinikums in Nizza, dass eine Monotherapie mit Metformin bei Patienten mit einem metastasierten MM, bei denen Chemo- und BRAF-therapie versagen und nicht für eine Immuntherapie geeignet sind, keinen signifikanten Erfolg bringt. [160]

Im Hinblick auf das KHM-Kollektiv der vorliegenden Arbeit, sind diese Patienten gemäß der Einschlusskriterien als Palliativfälle vermerkt.

In der Gesamtkohorte ist kein Effekt zu sehen, jedoch in der Subgruppenanalyse der über 60-jährigen schon.

Mit dieser Studie soll die Bedeutung von Metformin bei der Behandlung von KHM veranschaulicht werden.

Dabei korreliert nach kurativer Tumorresektion die Metformin-Einnahme mit einer DM2-Erkrankung und einem zunehmenden pT-Stadium, sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse mit einem Verbesserten „Outcome“ bei KHM-Patienten.

Dabei beeinflusst ein Diagnosealter von 70-79 Jahren und das UICC-Stadium den Progress des MM.

Mit dieser Arbeit kann ein Stück dazu beigetragen werden, den kanzeroprotektiven Effekt von Metformin bei primär-resezierten KHM-Patienten mit DM2 aufzuzeigen.

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung einer DM2-Erkrankung auf den Verlauf eines KHM. Es kann gezeigt werden, dass das Überleben durch die Einnahme des weitverbreitete Antidiabetikum Metformin auch bei diabetischen Melanompatienten deutlich verbessert wird. Demzufolge könnten zukünftig geeignete Therapien mit Antidiabetika, wie beispielsweise Metformin bei ausgewählten Tumorarten eingesetzt werden.

Da der Wirkmechanismus von Metformin sich wie beschrieben als kompliziert und die Onkologie sich als ein breites Spektrum erweist, bedarf es allerdings auch in den kommenden Jahren weitere Forschungsarbeit, um Metformin in Zukunft als eine langfristig sichere Behandlungsmöglichkeit zu etablieren. [115]

4.2.4 Aspirin und sein kanzeroprotektiver Effekt

Das 1897 synthetisch hergestellte Arzneimittel wurde ursprünglich zur Entzündungshemmung verschrieben. Mittlerweile wird Aspirin (ASS) auf Grund seiner pleiotropen Wirkung durch die irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-Enzyme: Prostaglandin-Endoperoxid-Synthasen COX 1 und COX 2) vielseitiger eingesetzt. Als Antikoagulantium kommt es in niedriger Dosis von 75-100mg bei Herz-Kreislauferkrankungen zur Herzinfarkt-Prophylaxe zum Einsatz.

Aus onkologischer Sicht ist die entzündungshemmende Eigenschaft heutzutage mit einem verringerten Darmkrebsrisiko assoziiert. Dieser Effekt wird auch bei weiteren Tumorentitäten, wie dem Brust-, dem Prostata- und dem Endometriumkarzinom in Verbindung gebracht. ASS in niedriger Dosierung ist unter den NSAIDs fast der einzige Wirkstoff der chemopräventiv in Frage kommt, da es sowohl ein geringes kardiovaskuläres als auch gastrointestinales Risiko aufweist. [87, 103, 161-164]

Aspirin hemmt die COX1 und COX2, was zu einer verringerten Prostaglandin- und Thromboxansynthese führt. [165]

Bei der Entstehung von Tumoren sind verschiedenste Signalwege verantwortlich, ASS wirkt auf mehreren intrazellulären Wegen, wodurch es in mehrerlei Hinsicht Einfluss auf beispielsweise die Apoptose oder die Angiogenese im Tumor nimmt. [70]

Allerdings führt eine Vielzahl an widersprüchlichen Studien zu Unsicherheit über den chemopräventiven Nutzen der NSAIDs, was nun im folgenden Kapitel veranschaulicht wird. [102]

Diskutiert werden COX-abhängige und COX-unabhängige Wirkungen. [162]

Die COX-abhängige Thrombozyten-Hypothese sieht als Auslöser für die Tumorentstehung Darmschleimhautverletzungen, die eine Aggregation und Aktivierung von Thrombozyten mit sich bringen. ASS als COX 1 und 2 -Hemmer ist somit in der Lage diesen Prozess zu unterbinden. [164]

In einer weiteren Studie wird allerdings nicht die Cyclooxygenase als zentraler Angriffspunkt angesehen, sondern eine Vielzahl anderer Mechanismen, wie beispielsweise die AMP-aktive-Proteinkinase, die cyclinabhängige Kinase, Heparanasen und Histon. [166]

Bei der metabolischen Hypothese sind die Aspirin- Metaboliten 2,3-Dihydroxybenzoesäure und 2,5-Dihydroxybenzoesäure für die chemoprotektive Wirkung bei Darmkrebserkrankungen verantwortlich. [167]

ASS als Primärprävention für Tumorerkrankungen einzusetzen, ist allerdings umstritten, da ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen besteht. [168]

Zudem könnte Aspirin während einer Chemotherapie, wie beispielsweise mit MTX die Toxizität erhöhen. [169]

Den Studien zu Folge, scheint eine tumorprotektive Wirkung allerdings dosisabhängig zu sein, da vor allem in höherer Darreichungsform (täglich mehr als 500mg) ASS als stärkerer COX2 Inhibitor langfristig die Anzahl an auftretenden Darmkrebs-Neuerkrankungen beschriebener maßen reduziert. [70, 87, 170]

4.2.5 Aspirin und seine Wirkung auf das maligne Melanom

In der retrospektiven Kohortenstudie nehmen vor allem Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen Aspirin ein. Dementsprechend liegt die tägliche Dosis in der Regel bei 100mg.

Bezieht man sich auf die Studie von Sperling et al. von 2020, könnte somit die niedrige Dosierung der ausschlaggebende Punkt für das schlechte Abschneiden von ASS sein. [171]

Der Einfluss von Aspirin beim malignen Melanom wird in einer Vielzahl von Publikationen teils widersprüchlich diskutiert.

Forschungsergebnisse von Lichtenberger und Burge zeigen auf, dass eine tägliche ASS-Einnahme vor allem bei Männern mit einem erhöhten Melanom-Risiko assoziiert ist. [172]

Nach Aussage der „Deutschen Herzstiftung“ hat Aspirin mittlerweile so eine Popularität, dass ca. 40% der US-Bevölkerung dieses Medikament einnehmen. [186]

In der KHM-Studie geben 83 (21,7%) Patienten an, regelmäßig Aspirin einzunehmen. Betrachtet man die Geschlechterverteilung von Kreislauferkrankungen des RKI, so wird deutlich, dass Männer häufiger daran erkranken. Auffallend ist hierbei der Bezug zum Alter, da im Laufe der Lebensjahre das Risiko für eine Herz-Kreislauferkrankung steigt. [173]

Bezieht man sich in diesem Zusammenhang auf das Diagnosealter beim MM wird deutlich, dass auch die Inzidenzrate des MM bei Männern bis 75 Jahre dreimal so hoch ist, wie bei Frauen. [174]

Aspirin nehmen somit insbesondere ältere Menschen, vor allem Männer ein, die hinzukommend auch häufiger dazu neigen, an einem MM zu erkranken.

Dies zeigt auch die vorliegende Studie, in der 21,7% angeben, regelmäßig ASS einzunehmen.

Bezieht man sich auf eine Melanom-Studie von Rachidi et al., so korreliert die ASS-Einnahme bei den Stadien II und III mit einem besseren Überleben. [93]

Im Hinblick auf das KHM, erhalten 71,8% der Patienten das Stadium I (IA 53,7%, IB 18,1%). Somit ist verständlicherweise nur ein sehr überschaubares Kollektiv an KHM-Patienten höherer Tumorstadien vorliegend, die zudem noch simultan ASS einnehmen. Dies mag ein Grund dafür sein, dass in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen ASS-Einnahme und einem potentiell besseren Outcome der KHM-Patienten festgestellt werden kann.

Aufgrund der Vielzahl an widersprüchlichen Forschungsergebnissen, wird auch in Zukunft Forschungsbedarf bestehen, um ASS neben seinem Einsatz als Herz-Kreislaufmedikation gegebenenfalls auch in der Onkologie zu etablieren.

4.2.6 Statine und ihr kanzeroprotektiver Effekt

Statine als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, die vordergründig zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen durch Senkung des Cholesterinspiegels verschrieben werden, stehen mittlerweile aufgrund ihrer pleiotropen Wirkung auch im Fokus der Onkologie. Durch die antiproliferativen, antiinvasiven und immunmodulierenden Eigenschaften werden sie in Verbindung mit der Hemmung der Tumorgenese gebracht. [175, 176]

Neben der günstigen Prognose von Statinen auf das Gesamtüberleben bei Brust-, Darm-, Eierstock-, Pankreas-, Lungen-, Leber-, Speiseröhren-, Prostatakarzinomen, Lymphomen und multiplen Myelomen, bestätigt die aktuelle Studie von Spoerl et al. von 2021 auch bei oralen Plattenepithelkarzinomen den kanzeroprotektiven Effekt. [73, 94]

Allerdings wird die Cholesterinhomöostase und deren Einfluss auf die Tumorprogression derzeit kontrovers diskutiert.

In diesem Zusammenhang stehen neben den Nebenwirkungen, wie beispielsweise Myopathien und Rhabdomyolyse vor allem die erhöhte Inzidenz für eine DM2-Erkrankung. [177]

Für die tumorprotektive Eigenschaft ist anscheinend wie bei Aspirin die Dosierung entscheidend. Niedrige Dosen, die zur Behandlung der Hypercholesterinämie

eingegenommen werden, stützen beschriebenermaßen nicht die chemoprotektive These. [94, 178]

Aufgrund der unterschiedlichen Präparate von Statinen und der damit verbundenen variierenden Dosierung, kann dies einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse des KHM-Kollektivs haben. Die Einnahmemenge variierte hierbei deutlich zwischen 10mg und 80mg.

Betrachtet man die Kombination von Begleitmedikamenten und deren Zusammenhang auf den Verlauf einer Tumorerkrankung, so verstärkt nach einer Studie beispielsweise die gleichzeitige Einnahme von Statinen und Aspirin die tumorprotektive Wirkung. [179]

Ein weiterer Punkt kann die gestörte Cholesterinhomöostase sein, die Einfluss auf die Krebsentstehung vieler Tumorarten nimmt, dazu zählt auch das MM. Beim MM ist diesbezüglich eine verstärkte Expression von Cholesterinsynthesegenen mit einem geringeren Überleben in Verbindung zu bringen. [180]

4.2.7 Statine und ihre Wirkung auf das Maligne Melanom

In der Gruppe der Statine werden bereits für die gängigsten Präparate Studien zu potentiellen Wechselwirkungen mit malignen Erkrankungen erhoben. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin werden zur Verringerung der Zellproliferation und Induktion der Apoptose von Melanomzellen eingesetzt. [181-184]

Eine weitere Veröffentlichung zeigt, dass Patienten mit diagnostizierten ulzerierenden Primärtumoren der Stadien T1b bis T4b, während einer Langzeitanwendung ein signifikant geringeres Rezidiv-Risiko aufweisen. [71]

Allerdings gibt es auch bei Statinen widersprüchliche Quellen, wie eine Studie von 2014, welche die tumor-protektive Wirkung im Melanom nicht bestätigt. [185]

Neben dem Tumorstadium, dem Diagnosealter, sowie dem Vorliegen einer Ulzeration im Primärtumor, nehmen in den uni- und multivariaten Analysen die unterschiedliche Dosierung, als auch die Kombi-Therapie der Statine mit Aspirin und Metformin Einfluss auf die Kohorte.

Ein signifikanter Effekt, wie bei Metformin, kann für die Einnahme von Statinen jedoch nicht aufgezeigt werden.

Daher sind im Hinblick auf den derzeitigen Forschungsstand in den kommenden Jahren weitere Studien erforderlich, um Statine gegebenenfalls gezielt in der Onkologie einzusetzen.

5 Schlussfolgerung

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie veranschaulicht einerseits deutlich die negative prognostische Relevanz des DM2 im Hinblick auf das Überleben von Patienten mit einem KHM.

Aufgrund der Ergebnisse der multivariaten Statistik lassen sich zudem erste protektive Eigenschaften für die Einnahme von Metformin hinsichtlich des patientenspezifischen Überlebens ableiten.

Obgleich die Aussagekraft einer retrospektiven Arbeit selbstverständlich einigen Limitationen unterliegt, kann durch die populationsbasierte Datenerhebung sowie die Berücksichtigung von multivariater Statistik die statistische Signifikanz der Arbeit sicherlich hervorgehoben werden.

Nichtsdestotrotz ergeben sich aus den Daten der vorliegenden Arbeit umso mehr die Grundlagen für prospektive Studien im KHM. Gerade hinsichtlich der Begleitmedikation stellen Metformin, NSAIDs wie auch Statine allein aufgrund ihrer Einnahmehäufigkeit und jahrzehntelangen klinischen Anwendung, durchaus interessante Behandlungsoptionen dar.

Die vorliegende Arbeit bietet sowohl eine Grundlage als auch Ansporn, weitere klinisch-experimentelle Forschung in dieser Thematik zu initiieren, um letztlich potentielle kurative bzw. auch palliative Behandlungsmöglichkeiten in der Onkologie des KHM zu etablieren. [115]

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist den Einfluss der Begleitmedikamente Metformin, Aspirin und Statine auf eine Tumorprogression von KHM-Patienten zu veranschaulichen.

Bei der Recherche wurde der Einfluss dieser Dauermedikamente Metformin, Aspirin und Statine auf das rezidiv-freie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OAS) betrachtet, welche durch univariable und multivariable Analysen berechnet wurden.

Eine Metformin-Einnahme hat mit einem verbesserten Outcome von KHM-Patienten korreliert, welche ein verbessertes 5-Jahres-Überleben (OAS: 80,8% $p = 0,639$, RFS: 75,2% $p = 0,805$) aufgewiesen haben.

Ein eindeutiger tumorprotektiven Effekt von ASS und Statinen wurde hingegen nicht bestätigt.

In dieser Arbeit konnte somit der kanzeroprotektive Effekt von Metformin bei primär-resezierten KHM-Patienten belegt werden. Zudem zeigte die Kohortenstudie den bereits bekannten Effekt einer negativen Prognose bei Vorliegen von Diabetes 2 und malignen Erkrankungen und bildet somit die Basis für weitere klinische Studien.

7 Literaturverzeichnis

1. Kozovska, Z., V. Gabrisova, and L. Kucerovala, *Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells*. Neoplasma, 2016. **63**(4): p. 510-7.
2. Little, J.W., *Melanoma: etiology, treatment, and dental implications*. Gen Dent, 2006. **54**(1): p. 61-66; quiz, 67.
3. Thomas, N.E., et al., *Comparison of clinicopathologic features and survival of histopathologically amelanotic and pigmented melanomas: a population-based study*. JAMA Dermatol, 2014. **150**(12): p. 1306-314.
4. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
5. Turner, N., O. Ware, and M. Bosenberg, *Genetics of metastasis: melanoma and other cancers*. Clin Exp Metastasis, 2018. **35**(5-6): p. 379-391.
6. Abbas, O., D.D. Miller, and J. Bhawan, *Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers*. Am J Dermatopathol, 2014. **36**(5): p. 363-79.
7. Herlyn, M., et al., *Biology of tumor progression in human melanocytes*. Lab Invest, 1987. **56**(5): p. 461-74.
8. Clark, W.H., Jr., et al., *A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma*. Hum Pathol, 1984. **15**(12): p. 1147-65.
9. Houghton, A.N. and D. Polsky, *Focus on melanoma*. Cancer Cell, 2002. **2**(4): p. 275-8.
10. Leiter, U., et al., *The natural course of cutaneous melanoma*. J Surg Oncol, 2004. **86**(4): p. 172-8.
11. Meier, F., et al., *Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 62-70.
12. Soong, S.J., et al., *Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma*. J Surg Oncol, 1998. **67**(4): p. 228-33.
13. Adler, N.R., et al., *Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma*. Pigment Cell Melanoma Res, 2017. **30**(1): p. 13-27.
14. *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 3.2 – Oktober 2019*.
15. Pérez, L.L. and B. Bashline, *Skin Cancer: Melanoma*. FP Essent, 2019. **481**: p. 11-16.
16. https://bilder.buecher.de/zusatz/15/15204/15204780 lese_1.pdf.
17. Kibbi, N., H. Kluger, and J.N. Choi, *Melanoma: Clinical Presentations*. Cancer Treat Res, 2016. **167**: p. 107-29.
18. Stanienda-Sokół, K., et al., *Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age*. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. **18**(11): p. 3081-3086.
19. Ettl, T., et al., *Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas*. J Craniomaxillofac Surg, 2014. **42**(5): p. e252-8.
20. Tseng, W.H. and S.R. Martinez, *Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma*. J Surg Res, 2011. **167**(2): p. 192-8.
21. de Giorgi, V., et al., *The prognostic impact of the anatomical sites in the 'head and neck melanoma': scalp versus face and neck*. Melanoma Res, 2012. **22**(5): p. 402-5.
22. Morton, D.L., et al., *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. N Engl J Med, 2006. **355**(13): p. 1307-17.
23. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4): p. 392-9.

24. Morton, D.L., et al., *Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma*. N Engl J Med, 2014. **370**(7): p. 599-609.
25. https://application.wiley-vch.de/books/sample/352734280X_c01.pdf.
26. <LL Melanom Leitlinienreport_3.2.pdf>.
27. <!032-024OLl_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08 (1).pdf>.
28. Tarkov, S.A., et al., [Clinical course of cutaneous melanoma of the head and neck, and the factors affecting patient survival]. Vopr Onkol, 2013. **59**(1): p. 114-7.
29. Natarajan, E., *Black and Brown Oro-facial Mucocutaneous Neoplasms*. Head Neck Pathol, 2019. **13**(1): p. 56-70.
30. Armstrong, B.K. and A.E. Cust, *Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. American Journal of Epidemiology 1977; 105: 420-427. Cancer Epidemiol*, 2017. **48**: p. 147-156.
31. Armstrong, B.K. and A. Krickler, *The epidemiology of UV induced skin cancer*. J Photochem Photobiol B, 2001. **63**(1-3): p. 8-18.
32. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventationsleitlinie_1.1/Version_2/LL_Praeventation_von_Hautkrebs_Langversion_2.0.pdf.
33. Swerdlow, A.J., et al., *Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **292**(6535): p. 1555-9.
34. Whiteman, D.C., et al., *Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(11): p. 806-12.
35. Hawkes, J.E., A. Truong, and L.J. Meyer, *Genetic predisposition to melanoma*. Semin Oncol, 2016. **43**(5): p. 591-597.
36. Wendt, J., et al., *Contributions by MC1R Variants to Melanoma Risk in Males and Females*. JAMA Dermatol, 2018. **154**(7): p. 789-795.
37. Robinson, S., et al., *Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(7): p. 1904-13.
38. Azzola, M.F., et al., *Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center*. Cancer, 2003. **97**(6): p. 1488-98.
39. Abbasi, N.R., et al., *Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria*. Jama, 2004. **292**(22): p. 2771-6.
40. Schultz, S. and M.J. Mastrangelo, *The pathophysiology and staging of cutaneous malignant melanoma*. Semin Oncol, 1989. **16**(1 Suppl 1): p. 27-33.
41. Kraus, S.L. and H.A. Haenssle, *Early detection of cutaneous melanoma by sequential digital dermatoscopy (SDD)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(6): p. 509-12.
42. Joyce, D. and J.J. Skitzki, *Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma*. Surg Clin North Am, 2020. **100**(1): p. 61-70.
43. Agha, A. and A.A. Tarhini, *Adjuvant Therapy for Melanoma*. Curr Oncol Rep, 2017. **19**(5): p. 36.
44. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
45. https://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2018/22.GD_JT_2018_ABSTRACTS_Targeted_Therapy_C_Berking.pdf.
46. Garbe, C., et al., *European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022*. Eur J Cancer, 2022. **170**: p. 256-284.
47. <Checkpoint-Inhibitoren-lassen-oft-die-Haut-erbluehen.pdf>.

48. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/BMG_DdGW_2019_bf.pdf.
49. de Groot, V., et al., *How to measure comorbidity. a critical review of available methods*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(3): p. 221-9.
50. Taxis, J., et al., *Postoperative Delirium after Reconstructive Surgery in the Head and Neck Region*. J Clin Med, 2022. **11**(22).
51. Anand, P., et al., *Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes*. Pharm Res, 2008. **25**(9): p. 2097-116.
52. <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=B375DCBE16C5C6B86164B3534F2C4ED5.internet122?__blob=publicationFile>.
53. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_epi_registrierung.pdf;jsessionid=945CAD12898DCAC4E09D085518C4A6E4.1_cid290?__blob=publicationFile.
54. Missios, P., et al., *[The molecular tumor board]*. Chirurg, 2021. **92**(11): p. 1011-1015.
55. Kahaly, G.J. and M.P. Hansen, *Type 1 diabetes associated autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2016. **15**(7): p. 644-8.
56. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**(Suppl 1): p. S67-74.
57. Inzucchi, S.E., et al., *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetologia, 2012. **55**(6): p. 1577-96.
58. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf.
59. https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/nvl-001_DEGAM%20Anwenderversion_redakt_030621.pdf.
60. Clark, C.M., Jr. and D.A. Lee, *Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1995. **332**(18): p. 1210-7.
61. Morales, D.R. and A.D. Morris, *Metformin in cancer treatment and prevention*. Annu Rev Med, 2015. **66**: p. 17-29.
62. Adami, H.O., et al., *Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus*. J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(20): p. 1472-7.
63. Huxley, R., et al., *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. Br J Cancer, 2005. **92**(11): p. 2076-83.
64. Chow, W.H., et al., *Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(12): p. 930-1.
65. Nicolucci, A., *Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes*. Acta Diabetol, 2010. **47**(2): p. 87-95.
66. Saydah, S.H., et al., *Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(12): p. 1092-100.
67. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(3): p. 433-40.
68. Nathan, D.M., et al., *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(1): p. 193-203.
69. Cerezo, M., et al., *Is it time to test biguanide metformin in the treatment of melanoma?* Pigment Cell Melanoma Res, 2015. **28**(1): p. 8-20.

70. Langley, R.E., et al., *Aspirin and cancer: has aspirin been overlooked as an adjuvant therapy?* Br J Cancer, 2011. **105**(8): p. 1107-13.
71. von Schuckmann, L.A., et al., *Statins may reduce disease recurrence in patients with ulcerated primary melanoma.* Br J Dermatol, 2020. **183**(6): p. 1049-1055.
72. Henderson, D., et al., *Metformin Has Positive Therapeutic Effects in Colon Cancer and Lung Cancer.* Am J Med Sci, 2017. **354**(3): p. 246-251.
73. Bathaie, S.Z., et al., *Mevalonate Pathway and Human Cancers.* Curr Mol Pharmacol, 2017. **10**(2): p. 77-85.
74. Grancher, A., et al., *[Aspirin and colorectal cancer]*. Bull Cancer, 2018. **105**(2): p. 171-180.
75. Di Maso, M., et al., *Regular aspirin use and nasopharyngeal cancer risk: A case-control study in Italy.* Cancer Epidemiol, 2015. **39**(4): p. 545-7.
76. Jaune, E. and S. Rocchi, *Metformin: Focus on Melanoma.* Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 472.
77. Miller, R.A. and M.J. Birnbaum, *An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin.* J Clin Invest, 2010. **120**(7): p. 2267-70.
78. Evans, J.M., et al., *Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients.* Bmj, 2005. **330**(7503): p. 1304-5.
79. Libby, G., et al., *New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2009. **32**(9): p. 1620-5.
80. Bowker, S.L., et al., *Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.* Diabetes Care, 2006. **29**(2): p. 254-8.
81. Bodmer, M., et al., *Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer.* Diabetes Care, 2010. **33**(6): p. 1304-8.
82. Currie, C.J., et al., *Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival.* Diabetes Care, 2012. **35**(2): p. 299-304.
83. Pereira, F.V., et al., *Metformin exerts antitumor activity via induction of multiple death pathways in tumor cells and activation of a protective immune response.* Oncotarget, 2018. **9**(40): p. 25808-25825.
84. Cerezo, M., et al., *Metformin blocks melanoma invasion and metastasis development in AMPK/p53-dependent manner.* Mol Cancer Ther, 2013. **12**(8): p. 1605-15.
85. Eikawa, S., et al., *Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(6): p. 1809-14.
86. Piazzuelo, E. and A. Lanas, *NSAIDS and gastrointestinal cancer.* Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015. **120**: p. 91-6.
87. Hybiak, J., et al., *Aspirin and its pleiotropic application.* Eur J Pharmacol, 2020. **866**: p. 172762.
88. Jacobsen, A.P., et al., *Lifelong Aspirin for All in the Secondary Prevention of Chronic Coronary Syndrome: Still Sacrosanct or Is Reappraisal Warranted?* Circulation, 2020. **142**(16): p. 1579-1590.
89. Oza, R., K. Rundell, and M. Garcellano, *Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention.* Am Fam Physician, 2017. **96**(7): p. 436-440.
90. Lucotti, S., et al., *Aspirin blocks formation of metastatic intravascular niches by inhibiting platelet-derived COX-1/thromboxane A2.* J Clin Invest, 2019. **129**(5): p. 1845-1862.
91. Gasparini, G., et al., *Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents?* Lancet Oncol, 2003. **4**(10): p. 605-15.
92. Monnier, Y., J. Zaric, and C. Rüegg, *Inhibition of angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: from the bench to the bedside and back.* Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005. **4**(1): p. 31-8.

93. Rachidi, S., et al., *Postdiagnosis aspirin use and overall survival in patients with melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2018. **78**(5): p. 949-956.e1.
94. Vallianou, N.G., et al., *Statins and cancer*. Anticancer Agents Med Chem, 2014. **14**(5): p. 706-12.
95. Spoerl, S., et al., *Statin Use Ameliorates Survival in Oral Squamous Cell Carcinoma-Data from a Population-Based Cohort Study Applying Propensity Score Matching*. Biomedicines, 2023. **11**(2).
96. Cuevas, L.M. and A.I. Daud, *Immunotherapy for melanoma*. Semin Cutan Med Surg, 2018. **37**(2): p. 127-131.
97. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.
98. Callender, G.G. and K.M. McMasters, *What does ulceration of a melanoma mean for prognosis?* Adv Surg, 2011. **45**: p. 225-36.
99. Cole, J.B. and J.C. Florez, *Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications*. Nat Rev Nephrol, 2020. **16**(7): p. 377-390.
100. Gallagher, E.J. and D. LeRoith, *Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality*. Physiol Rev, 2015. **95**(3): p. 727-48.
101. Forouhi, N.G. and N.J. Wareham, *Epidemiology of diabetes*. Medicine (Abingdon), 2014. **42**(12): p. 698-702.
102. Goodman, J.R. and D. Grossman, *Aspirin and other NSAIDs as chemoprevention agents in melanoma*. Cancer Prev Res (Phila), 2014. **7**(6): p. 557-64.
103. Chhabra, G., et al., *Melanoma Chemoprevention: Current Status and Future Prospects*. Photochem Photobiol, 2017. **93**(4): p. 975-989.
104. *IDF Diabetes Atlas - Ninth edition 2019*.
105. Goto, A., et al., *Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study*. Int J Cancer, 2020. **146**(3): p. 712-719.
106. Franciosi, M., et al., *Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71583.
107. Uzunlulu, M., O. Telci Caklili, and A. Oguz, *Association between Metabolic Syndrome and Cancer*. Ann Nutr Metab, 2016. **68**(3): p. 173-9.
108. Chiu, C.J. and L.A. Wray, *Gender differences in functional limitations in adults living with type 2 diabetes: biobehavioral and psychosocial mediators*. Ann Behav Med, 2011. **41**(1): p. 71-82.
109. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2012. **35**(11): p. 2402-11.
110. Vaupel, P., H. Schmidberger, and A. Mayer, *The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression*. Int J Radiat Biol, 2019. **95**(7): p. 912-919.
111. Liberti, M.V. and J.W. Locasale, *The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?* Trends Biochem Sci, 2016. **41**(3): p. 211-218.
112. Adeva-Andany, M., et al., *Comprehensive review on lactate metabolism in human health*. Mitochondrion, 2014. **17**: p. 76-100.
113. Wu, Y., et al., *Lactate, a Neglected Factor for Diabetes and Cancer Interaction*. Mediators Inflamm, 2016. **2016**: p. 6456018.
114. Kamenisch, Y., et al., *UVA-Irradiation Induces Melanoma Invasion via the Enhanced Warburg Effect*. J Invest Dermatol, 2016. **136**(9): p. 1866-1875.
115. Lv, Z. and Y. Guo, *Metformin and Its Benefits for Various Diseases*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 191.
116. Rizos, C.V. and M.S. Elisaf, *Metformin and cancer*. Eur J Pharmacol, 2013. **705**(1-3): p. 96-108.

117. Coyle, C., et al., *Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis*. Ann Oncol, 2016. **27**(12): p. 2184-2195.
118. Aroldi, F. and S.R. Lord, *Window of opportunity clinical trial designs to study cancer metabolism*. Br J Cancer, 2020. **122**(1): p. 45-51.
119. Niraula, S., et al., *Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **135**(3): p. 821-30.
120. Podhorecka, M., B. Ibanez, and A. Dmoszyńska, *Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects*. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2017. **71**(0): p. 170-175.
121. Mallik, R. and T.A. Chowdhury, *Metformin in cancer*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **143**: p. 409-419.
122. Duca, F.A., et al., *Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats*. Nat Med, 2015. **21**(5): p. 506-11.
123. Jones, R.G., et al., *AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint*. Mol Cell, 2005. **18**(3): p. 283-93.
124. Tomic, T., et al., *Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms*. Cell Death Dis, 2011. **2**(9): p. e199.
125. Viollet, B., et al., *Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview*. Clin Sci (Lond), 2012. **122**(6): p. 253-70.
126. Gwinn, D.M., et al., *AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint*. Mol Cell, 2008. **30**(2): p. 214-26.
127. Algire, C., et al., *Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage*. Cancer Prev Res (Phila), 2012. **5**(4): p. 536-43.
128. Ma, R., et al., *Metformin and cancer immunity*. Acta Pharmacol Sin, 2020. **41**(11): p. 1403-1409.
129. Zhao, B., et al., *Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence*. Life Sci, 2020. **254**: p. 117717.
130. Saisho, Y., *Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2015. **15**(3): p. 196-205.
131. Jing, Y., et al., *Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization*. Mol Cell Endocrinol, 2018. **461**: p. 256-264.
132. Soukas, A.A., H. Hao, and L. Wu, *Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone?* Trends Endocrinol Metab, 2019. **30**(10): p. 745-755.
133. Kulkarni, A.S., et al., *Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults*. Aging Cell, 2018. **17**(2).
134. Afzal, M.Z., R.R. Mercado, and K. Shirai, *Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma*. J Immunother Cancer, 2018. **6**(1): p. 64.
135. Afzal, M.Z., et al., *Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients receiving concurrent metformin and immune checkpoint inhibitors*. Lung Cancer Manag, 2019. **8**(2): p. Lmt11.
136. Cha, J.H., et al., *Metformin Promotes Antitumor Immunity via Endoplasmic-Reticulum-Associated Degradation of PD-L1*. Mol Cell, 2018. **71**(4): p. 606-620.e7.
137. Scharping, N.E., et al., *Efficacy of PD-1 Blockade Is Potentiated by Metformin-Induced Reduction of Tumor Hypoxia*. Cancer Immunol Res, 2017. **5**(1): p. 9-16.
138. Shen, X., et al., *Upregulation of programmed death ligand 1 by liver kinase B1 and its implication in programmed death 1 blockade therapy in non-small cell lung cancer*. Life Sci, 2020. **256**: p. 117923.
139. Pryor, R. and F. Cabreiro, *Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets*. Biochem J, 2015. **471**(3): p. 307-22.

140. Dowling, R.J., P.J. Goodwin, and V. Stambolic, *Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment*. BMC Med, 2011. **9**: p. 33.
141. Konopka, A.R. and B.F. Miller, *Taming expectations of metformin as a treatment to extend healthspan*. Geroscience, 2019. **41**(2): p. 101-108.
142. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
143. Gunter, M.J., et al., *Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(1): p. 48-60.
144. DeFronzo, R., et al., *Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk*. Metabolism, 2016. **65**(2): p. 20-9.
145. Eggermont, A.M., A. Spatz, and C. Robert, *Cutaneous melanoma*. Lancet, 2014. **383**(9919): p. 816-27.
146. Naderi-Azad, S. and R. Sullivan, *The potential of BRAF-targeted therapy combined with immunotherapy in melanoma*. Expert Rev Anticancer Ther, 2020. **20**(2): p. 131-136.
147. Aplin, A.E., F.M. Kaplan, and Y. Shao, *Mechanisms of resistance to RAF inhibitors in melanoma*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(9): p. 1817-20.
148. Maldonado, J.L., et al., *Determinants of BRAF mutations in primary melanomas*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(24): p. 1878-90.
149. Khattak, M.A., et al., *Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study*. Eur J Cancer, 2022. **176**: p. 207-217.
150. Landman, G.W., et al., *Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16*. Diabetes Care, 2010. **33**(2): p. 322-6.
151. Heald, A.H., et al., *Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data*. Cardiovasc Endocrinol Metab, 2020. **9**(4): p. 183-185.
152. De Bruijn, K.M., et al., *Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer*. Br J Surg, 2013. **100**(11): p. 1421-9.
153. Pandey, A., et al., *Diabetes mellitus and the risk of cancer*. Minerva Endocrinol, 2011. **36**(3): p. 187-209.
154. Barone, B.B., et al., *Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2008. **300**(23): p. 2754-64.
155. Qi, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus and risk of malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Iran J Public Health, 2014. **43**(7): p. 857-66.
156. Li, K., et al., *Metformin suppresses melanoma progression by inhibiting KAT5-mediated SMAD3 acetylation, transcriptional activity and TRIB3 expression*. Oncogene, 2018. **37**(22): p. 2967-2981.
157. Lehraiki, A., et al., *Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(10): p. 2589-2597.
158. Aroda, V.R., et al., *Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(4): p. 1754-61.
159. Mohammed, I., et al., *A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 718942.

160. Montaudié, H., et al., *Metformin monotherapy in melanoma: a pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit*. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017. **30**(3): p. 378-380.
161. Singal, A.K. and G. Karthikeyan, *Aspirin for primary prevention: Is this the end of the road?* *Indian Heart J*, 2019. **71**(2): p. 113-117.
162. Sankaranarayanan, R., et al., *Mechanisms of Colorectal Cancer Prevention by Aspirin-A Literature Review and Perspective on the Role of COX-Dependent and -Independent Pathways*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(23).
163. Di Francesco, L., et al., *New Insights into the Mechanism of Action of Aspirin in the Prevention of Colorectal Neoplasia*. *Curr Pharm Des*, 2015. **21**(35): p. 5116-26.
164. Patrignani, P. and C. Patrono, *Aspirin and Cancer*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(9): p. 967-76.
165. Allaj, V., C. Guo, and D. Nie, *Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer*. *Cell Biosci*, 2013. **3**(1): p. 8.
166. Hua, H., et al., *Complex roles of the old drug aspirin in cancer chemoprevention and therapy*. *Med Res Rev*, 2019. **39**(1): p. 114-145.
167. Sankaranarayanan, R., et al., *Do Aspirin and Flavonoids Prevent Cancer through a Common Mechanism Involving Hydroxybenzoic Acids?-The Metabolite Hypothesis*. *Molecules*, 2020. **25**(9).
168. Cuzick, J., et al., *Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(5): p. 501-7.
169. Furst, D.E., *Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34 Suppl 2**: p. 20-5.
170. Rothwell, P.M., et al., *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials*. *Lancet*, 2010. **376**(9754): p. 1741-50.
171. Sperling, C.D., et al., *Low-dose aspirin use and endometrial cancer mortality-a Danish nationwide cohort study*. *Int J Epidemiol*, 2020. **49**(1): p. 330-337.
172. Lichtenberger, L.M. and S. Burge, *Aspirin use and the risk of malignant melanoma*. *J Am Acad Dermatol*, 2019. **80**(1): p. e13.
173. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html.
174. Rastrelli, M., et al., *Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification*. In *Vivo*, 2014. **28**(6): p. 1005-11.
175. Boudreau, D.M., O. Yu, and J. Johnson, *Statin use and cancer risk: a comprehensive review*. *Expert Opin Drug Saf*, 2010. **9**(4): p. 603-21.
176. Bonovas, S., et al., *Can statin therapy reduce the risk of melanoma? A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Eur J Epidemiol*, 2010. **25**(1): p. 29-35.
177. Šimić, I. and Ž. Reiner, *Adverse effects of statins - myths and reality*. *Curr Pharm Des*, 2015. **21**(9): p. 1220-6.
178. Bonovas, S., *Statins: do they have a potential role in cancer prevention and modifying cancer-related outcomes?* *Drugs*, 2014. **74**(16): p. 1841-1848.
179. Gronich, N. and G. Rennert, *Beyond aspirin-cancer prevention with statins, metformin and bisphosphonates*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013. **10**(11): p. 625-42.
180. Kuzu, O.F., M.A. Noory, and G.P. Robertson, *The Role of Cholesterol in Cancer*. *Cancer Res*, 2016. **76**(8): p. 2063-70.
181. Shellman, Y.G., et al., *Lovastatin-induced apoptosis in human melanoma cell lines*. *Melanoma Res*, 2005. **15**(2): p. 83-9.

182. Saito, A., et al., *Simvastatin inhibits growth via apoptosis and the induction of cell cycle arrest in human melanoma cells*. Melanoma Res, 2008. **18**(2): p. 85-94.
183. Collisson, E.A., et al., *Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells*. Mol Cancer Ther, 2003. **2**(10): p. 941-8.
184. Maj, M., et al., *Anti-proliferative and cytotoxic activity of rosuvastatin against melanoma cells*. Postepy Dermatol Alergol, 2016. **33**(4): p. 257-62.
185. Li, X., X.B. Wu, and Q. Chen, *Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2014. **110**(3): p. 802-7.
186. <https://herzstiftung.de/herz-sprechstunde/alle-fragen/wie-lange-muss-man-ass-einnehmen-lebenslang>

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Hauptregionen	6
Abbildung 2: Der antikanzerogene Mechanismus von Metformin:	48

8.2 Kurvenverzeichnis

Kurve 1: Kaplan-Meier Kurve für das RFS bei KHM-Patienten mit Diabetes ($p=0.018$, $n=382$).	38
Kurve 2: Kaplan-Meier-Kurve für das RFS bei KHM-Patienten mit Metformin-Dauermedikation ($p=0.806$, $n=382$).	39

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom entnommen aus S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):	8
Tabelle 2: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):	9
Tabelle 3: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):	10
Tabelle 4: Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (AJCC 2016/UICC 2016):	10
Tabelle 5: Nachsorge-Intervall eines MM der aktuellen S3-Leitlinie (AJCC 2016/UICC 2016):	16
Tabelle 6: Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	17
Tabelle 7: Geschlechter- und Altersverteilung bei den Diabetikern:	27
Tabelle 8: Geschlechter- und Altersverteilung mit oder ohne Metformineinnahme: ..	27
Tabelle 9: Charlson-Comorbiditätsindex (CCI) bei (Nicht-)Diabetikern:	28
Tabelle 10: Charlson-Comorbiditätsindex (CCI) mit oder ohne Metformineinnahme: ..	28
Tabelle 11: BMI bei (Nicht-)Diabetikern:	29
Tabelle 12: BMI mit oder ohne Metformineinnahme:	29
Tabelle 13: Begleitmedikation/Dauermedikation bei (Nicht-)Diabetikern:	30
Tabelle 14: Begleitmedikation mit oder ohne Metformineinnahme:	30
Tabelle 15: Übersicht über (Nicht-)Diabetiker:	31

Tabelle 16: Übersicht mit oder ohne Metformineinnahme:	31
Tabelle 17: Lage des Tumors bei (Nicht-)Diabetikern:.....	32
Tabelle 18: Lage des Tumors mit oder ohne Metformineinnahme:.....	32
Tabelle 19: Histo-pathologische Subtypen des Tumors bei (Nicht-)Diabetikern:	33
Tabelle 20: Histo-pathologische Subtyp des Tumors mit oder ohne Metformineinnahme:	33
Tabelle 21: Ulzerationen des Tumors bei (Nicht-)Diabetikern:	34
Tabelle 22: Ulzerationen des Tumors mit oder ohne Metformineinnahme:	34
Tabelle 23: Tumordicke bei (Nicht-)Diabetikern:.....	35
Tabelle 24: Tumordicke mit oder ohne Metformineinnahme:.....	35
Tabelle 25: UICC-Stadium und TNM-Klassifikation bei (Nicht-)Diabetikern:	36
Tabelle 26: UICC-Stadium und TNM-Klassifikation mit oder ohne Metformineinnahme:	36
Tabelle 27: Neck Dissection und adjuvante Therapie bei (Nicht-)Diabetikern:	37
Tabelle 28: Neck Dissection und adjuvante Therapie mit oder ohne Metformineinnahme:	37
Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariable Cox-regression für das RFS und der kumulativen Rezidivrate in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Metforminmedikation in der Gesamt-Kohorte	40
Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariable Cox-regression für das RFS und der kumulativen Rezidivrate in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Metforminmedikation in der Gesamt-Kohorte bei den über 60-Jährigen.	41
Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariable Cox-regression für das RFS und der kumulativen Rezidivrate in Abhängigkeit von einer Diabeteserkrankung und Metforminmedikation in der Diabetes-Kohorte.	42

Danksagung

(aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten)

Lebenslauf

(aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten)

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich der Medizin der Universität Regensburg zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

EINFLUSS DER BEGLEITMEDIKATION AUF DAS PATIENTENOUTCOME IN EINER POPULATIONSBASIERTEN KOPF-HALS-MELANOM-KOHORTE

am Lehrstuhl der Mund-Kiefer-und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg ohne Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung keine andere als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Regensburg, 16.07.2025

Ort, Datum



Unterschrift