Universität Ulm
Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm
Hauttumorzentrum
Ärztliche Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Karin Scharffetter-Kochanek

Systemtherapie in der adjuvanten und metastasierten Situation beim malignen Melanom in der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm von 2004 bis 2009

DISSERTATION

zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Jana Walter
aus Naumburg/Saale

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Lars Alexander Schneider

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kai Johannes Lorenz

Tag der Promotion: 16. Juli 2015

Ne reste pas uniquement sur les routes bien lisses.
Vas sur les chemins où personne n‘est encore allé
Afin d‘y laisser derrière toi ta propre trace et pas seulement de la poussière.

Geh nicht nur die glatten Straßen.
Geh Wege, die noch niemand ging,
damit du Spuren hinterlässt und nicht nur Staub.

(Antoine de Saint-Exupéry)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis……..II

1 Einleitung 1
1.1 Grundlagen und Einteilung des malignen Melanoms 1
1.2 Therapieoptionen beim malignen Melanom 8
1.3 Die Interferone 12
1.4 Zytostatikatherapie beim malignen Melanom 16
1.5 Ziel der vorliegenden Studie 18
2 Patienten und Methoden 20
2.1 Studiendesign 20
2.2 Hauttumorzentrum Ulm 23
2.3 Angaben zur Statistik 24
3 Ergebnisse 26
3.1 Patientenkollektiv mit Erstdiagnose 26
3.2 Adjuvante Systemtherapie im Stadium IB und II 34
3.3 Adjuvante Systemherapie im Stadium III 41
3.4 Therapieformen im Stadium IV 50
4 Diskussion 55
4.1 Patientenkollektiv mit Erstdiagnose 57
4.2 Adjuvante Systemtherapie im Stadium IB und II 58
4.3 Adjuvante Systemtherapie im Stadium III 62
4.4 Therapieformen im Stadium IV 65
5 Zusammenfassung 68
6 Literaturverzeichnis 70
7 Danksagung 81
8 Curriculum vitae 82

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer (engl.)
ALM	akral-lentiginöses Melanom
ASCO	American Society of Clinical Oncology (engl.)
BHD	Bis-Chloroethylnitrosourea (Carmustin) + Hydroxurea + Dacarbazin
CCCU	Comprehensive Cancer Center Ulm (engl.)
$CD4^+$	T-Helferzelle
$CD8^+$	T-Lymphozyt
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary origin (Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DNA	deoxyribonucleic acid (engl.)
DNCB	Dinitrochlorbenzol
DTIC	5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)imidazol-4-carboxamid (Dacarbazin)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (engl.)
ED	Erstdiagnose
EKG	Elektrokardiographie
Engl.	Englisch
GAS	gamma-interferon activated site (engl.)
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor (engl.)
HTZ	Hauttumorzentrum Ulm
I.E.	internationale Einheit
IFN	Interferon
IFNAR	interferon-alpha receptor (engl.)
IFNGR	interferon-gamma receptor (engl.)
IRF	interferon regulatory factor (engl.)
ISGF	interferon-stimulated gene factor (engl.)
ISRE	interferon-stimulated response element (engl.)
i.v.	intravenös
JAK	Januskinase

LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
M	Metastase (=Fernmetastasierung in der Klassifikation)
MHC	major histocompatibility complex (engl.)
MM	malignes Melanom
MTIC	5-(3-Methyltriazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid
MRT	Magnetresonanztomographie
n.b.	nicht bestimmt
N	Nodus (=Lymphknotenbefall in der Klassifikation)
NMM	nodulär malignes Melanom
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (engl.)
PET	Positronenemissionstomographie
pT	Histopathologische Dicke des Primärtumors
R-Chain	Rezeptorkette
RKI	Robert-Koch-Institut
s.c.	subkutan
SLNB	Sentinel lymph node biopsy (Wächterlymphknotenbiopsie)
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
STAT	signal transducers and activators of transcription (engl.)
T	Tumorausbreitung in der Klassifikation
TAA	tumorassoziiertes Antigen
TD	Tumordicke
Tis	Tumor in situ
Tyk	Tyrosinkinase
UCM = UMM	unclassificable melanoma (nicht klassifizierbares malignes Melanom)
UMM	s. UCM

1 Einleitung

1.1 Grundlagen und Einteilung des malignen Melanoms

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des malignen Melanoms

Das Melanom ist eine maligne Neoplasie der Melanozyten; es ist die am häufigsten tödlich verlaufende Hautkrankheit (Garbe et al. 2005).

Die Inzidenz in mittleren Breiten beträgt ca. 18/100.000/Jahr und stellt etwa 3% aller Krebsfälle dar. Ein weltweiter Zuwachs von etwa 4-8% jährlich wird beobachtet. Das maligne Melanom betrifft Frauen 1,5-mal häufiger als Männer. Es kann in jedem Alter auftreten, entsteht jedoch meist zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr, im Mittel mit 56 Jahren und ist im Kindesalter sehr selten (Fritsch 2009, RKI 2010).

1.1.2 Klinische und histologische Einteilung des malignen Melanoms

Klinisch und histologisch wird das maligne Melanom in Subtypen aufgeteilt.

Das *superfiziell spreitende Melanom (SSM),* in Abb. 1 zu sehen, ist gekennzeichnet durch eine zum Teil langjährige intraepidermale Wachstumssphase. Erst sekundär folgt eine horizontale Wachstumsphase mit Knotenbildung und somit eine Zunahme der Tumordicke. Histologisch charakteristisch sind unregelmäßig angeordnete Melanozyten.

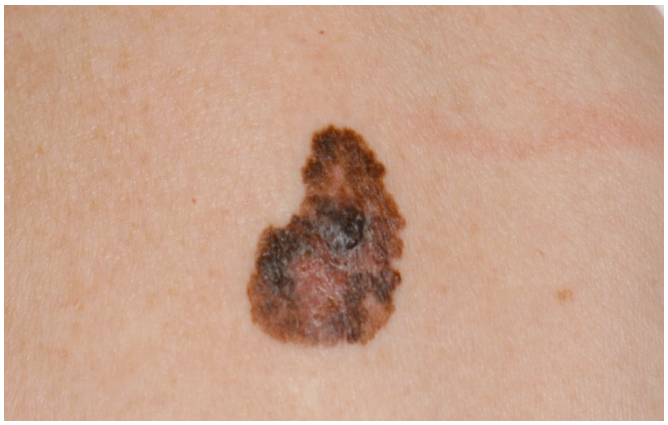


Abb. 1: Superfiziell spreitendes Melanom (Foto: Hauttumorzentrum Ulm, 2008)

Das *noduläre maligne Melanom (NMM)* wächst primär vertikal als exophytischer, überwiegend schwarzbrauner Knoten mit Blutungsneigung. Es tritt häufig am Rumpf auf. Eine initiale horizontale Wachstumsphase und damit die Möglichkeit zur klinischen Frühdiagnose fehlt. Die knotig angeordneten Melanomzellen werfen die Epidermis auf und führen so zu Erosionen, siehe Abb. 2:



Abb. 2: Noduläres malignes Melanom (Foto: Hauttumorzentrum Ulm, 2008)

Das *Lentigo-maligna-Melanom (LMM)* bildet sich regelhaft aus einer Lentigo maligna (in-situ-Melanom). Es breitet sich hauptsächlich an sonnenexponierter Haut aus und betrifft vor allem ältere Patienten, siehe Abb. 3. Histologisch zeigen sich unregelmäßig angeordnete Melanozyten, die sich in Form von dyskohäsiven Nestern anordnen können.



Abb. 3: Lentigo-maligna-Melanom (Foto: Hauttumorzentrum Ulm, 2009)

Das *akral-lentiginöse Melanom (ALM)* als lokalisationsspezifischer Wuchstyp des superfiziell spreitendes Melanoms tritt hauptsächlich palmoplantar auf, wie in Abb. 4 dargestellt. Sub- oder periunguale Lokalisiation ist ebenfalls möglich. Wiederum sind bevorzugt ältere Patienten betroffen. Wegen seiner Lage wird es oft verspätet diagnostiziert.



Abb. 4: Akral-lentiginöses Melanom (Foto: Hauttumorzentrum Ulm, 2005)

Einige Melanome sind nicht mit diesem Typenraster klassifizierbar, da sie häufig Mischformen darstellen. Klinische Sonderformen sind amelanotische Melanome, Schleimhaut- oder andere extrakutane Melanome (wie z.B. das Aderhautmelanom) und machen etwa 5 % aller Melanome aus (Fritsch 2009, Garbe et al. 2005).
Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Subtypen:

Tabelle 1: Klinisch-histologische Subtypen maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1995 (n=30.015) Quelle: Deutsche Leitlinie Malignes Melanom 2005 (Garbe et al. 2005)

Subtyp	Abkürzung	Anteil [%]
superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4
noduläres malignes Melanom	NMM	21,4
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8
akral-lentiginöses Melanom	ALM	4,0
nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5
sonstige		4,9

1.1.3 Stadieneinteilung und Prognose

Häufig finden sich beim malignen Melanom lymphogene Metastasen. Diese treten auf in Form regionärer Lymphknotenmetastasen (etwa die Hälfte aller Erstmetastasierungen), Satellitenmetastasen (bis zu zwei Zentimeter um den Primärtumor) und sogenannter In-transit-Metastasen (in der Haut bis zur ersten Lymphknotenstation).
In ca. 20% der Fälle sind Absiedlungen primär hämatogen (Fritsch 2009).

Wichtige prognostische Faktoren beim Melanom ohne Metastasen sind folgende:
Die *vertikale Tumordicke nach Breslow* im histologischen Präparat, das Vorhandensein einer histologischen *Ulzeration* und der *klinisch-histologische Subtyp*.
Der *Infiltrationslevel nach Clark* ist weniger von prognostischer Bedeutung, dient aber der exakten Stadieneinteilung (Garbe et al. 2005).

All diese Faktoren fasst des American Joint Committee on Cancer (AJCC) zu einem detaillierten Tumorstaging zusammen (Balch et al. 2001).
Gegenwärtig gilt eine modifizierte Version; eine im Jahr 2009 vom American Joint Committee on Cancer veröffentlichte überarbeitete Version des Stagings. Hier sind folgende neue Aspekte aufgenommen worden:
Die Anzahl der Mitosen pro Quadratmillimeter gilt als zusätzliches Einteilungskriterium für Tumoren mit einer Tumordicke von <1mm (pT1-Melanome, siehe Klassifikation). Ist ein Mitoseindex von mindestens einer Mitose pro Quadratmillimeter vorhanden, wird der Tumor als pT1b klassifiziert. Bei fehlenden Mitosen wird das maligne Melanom als pT1a eingestuft. Das Vorhandensein einer Ulzeration führt in allen T-Stadien zur Hochstufung (Balch et al. 2009).

In den Tabellen 2 bis 4 sind zunächst die Einteilung der Tumorausbreitung (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Fernmetastasierung (M) dargestellt:

Tabelle 2: T-Klassifikation (Tumorausbreitung) des Primärtumors beim malignen Melanom (Garbe et al. 2005)

T-Klassifikation	Tumordicke nach Breslow	weitere prognostische Parameter
Tis (in situ) Tx	keine Angabe	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤1,0mm	a: ohne Ulzeration, Clark-Level II-III b: mit Ulzeration oder Clark IV oder V
T2	1,01-2mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,0mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Tabelle 3: N-Klassifikation (Lymphknotenbefall) der regionären Lymphknotenmetastasen beim malignen Melanom (Garbe et al. 2005)

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten- oder In-Transit-Metastasen
N3	≥ 4 LK, Satelliten- oder In-Transit-Metastasen mit LK-Beteiligung	

Tabelle 4: M-Klassifikation (Fernmetastasierung) beim malignen Melanom (Garbe et al. 2005)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	Laktatdehydrogenase
M1	Haut, subkutan oder Lymphknoten	normal
M2	Lunge	normal
M3	alle anderen Organmetastasen jede Art von Fernmetastasierung	normal erhöht

Aus der TNM-Klassifikation resultiert die in Tabelle 5 aufgezeigte Stadieneinteilung des malignen Melanoms des AJCC:

Tabelle 5: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (Garbe et al. 2005)

Stadium	Histopathologische Dicke des Primärtumors (pT)	Lymphknotenbefall (N)	Fernmetastasierung (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤1,0 mm, keine Ulzeration oder Clark-Level IV oder V	keine	keine
	1,01-2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01-2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01-4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01-4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	>4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	≤ 3 Makrometastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	keine Lymphknoten-metastasen, aber Satelliten- und/oder In-Transit-Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	≤ 3 Makrometastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	≥ 4 Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknoten-Befall oder Satelliten- und/oder In-Transit-Metastasen mit Lymphknoten-Befall	keine
IV			Fernmetastasen

Aufgrund einer guten Früherkennung werden etwa 90% aller malignen Melanome derzeit als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung diagnostiziert, so dass die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate ca. 80% beträgt. Sie sinkt bei regionärer Metastasierung auf 50%, beim fernmetastasierten Melanom auf <10% (Fritsch 2009).

Im Stadium IV werden Patienten bezüglich ihrer Prognose in zwei Gruppen unterteilt (Garbe et al. 2005): Patienten mit „limited disease“ (Metastasen der Haut, Weichteile, Lymphknoten, Lunge) sprechen auf die unterschiedlichen Therapieschemata insgesamt besser an und zeigen günstigere Verlaufsprognosen als Patienten mit „extensive disease“ (Metastasen in Leber, Skelett, Gehirn oder generalisierter viszeraler Metastasierung).

1.1.4 Diagnostik und Primärstaging

Eine große Bedeutung für die Diagnose von Pigmenttumoren hat die klinische Untersuchung mit zusätzlicher Auflichtungsmikroskopie. Mit diesem kombinierten Vorgehen sind eine Sensitivität von knapp 80% und eine Spezifität von knapp 90% zu erreichen (Kittler et al. 2002).

Die Deutsche Leitlinie empfiehlt seit dem Jahr 2005 für alle Patienten mit einem malignen Melanom ab einer Tumordicke von 1mm eine zusätzliche Ausbreitungsdiagnostik, bei dünneren Tumoren ist dies optional.

Zu dieser Diagnostik gehören:

- Lymphknotensonographie des regionären Abflussgebietes
- eine Röntgenthoraxaufnahme (in 2 Ebenen)
- Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum
- Wächterlymphknotenbiopsie.

Die Markierung des Wächterlymphknotens (Sentinelnodebiopsie, SLNB) hat sowohl einen prognostischen als auch einen begrenzt therapeutischen Wert, denn das progressionsfreie Intervall des Patienten wird hierdurch signifikant verlängert (Gershenwald et al. 1999, Statius et al. 2001).

Weitere Bildgebung wie beispielsweise Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels darf bei klinischer Indikation erfolgen, ebenso dient die Skelettszintigraphie oder die Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET-CT zum Ausschluss einer Fernmetastasierung.

Als Tumormarker eignen sich in der Routinediagnostik bisher nur die Laktatdehydrogenase (LDH) und Protein S100 und sind daher von untergeordneter Bedeutung (Garbe et al. 2005).

1.2 Therapieoptionen beim malignen Melanom

Erste Option ist, wenn möglich, die operative Eliminierung aller Tumorherde im Sinne einer R0-Resektion. Da das maligne Melanom wenig strahlensensibel ist, beschränkt sich die Indikation für eine Strahlentherapie auf inoperabel erscheinende Primärtumoren oder Fernmetastasen (z.B. Knochen, Gehirn). Adjuvant wird die Radiatio nach Lymphknotendissektion eingesetzt.

1.2.1 Operative Therapie

Die operative Sanierung des Primärtumors sollte Therapie der Wahl sein. Die Tumordicke nach Breslow bestimmt dabei die präzise einzuhaltenden Sicherheitsränder, die der Verhinderung eines Lokalrezidivs dienen (Breuninger und Kettelhack 2001, Roberts et al. 2002, Sober et al. 2001) und daher wie folgt aussehen:

- 0,5cm bei Melanoma in situ
- 1cm bei Melanom mit Tumordicke <2mm
- 2cm bei Melanom mit Tumordicke >2mm.

Therapie der Wahl beim akral-lentiginösen Melanom kann die (Teil)Amputation sein.
Ebenfalls operativ behandelt werden Satelliten- oder In-Transit-Metastasen sowie regionäre Lymphknotenmetastasen. Sind letztere vorhanden, wird die totale Lymphknotendissektion der betroffenen Stationen durchgeführt, die auch bei positivem Sentinelbefund indiziert ist (Fritsch 2009).

1.2.2 Immuntherapie

Eine Immuntherapie soll nach R0-Resektion aller Tumormanifestationen in der adjuvanten Situation das körpereigene Tumorabwehrsystem anregen bzw. Rezidiven vorbeugen. Interferon-alpha (INF-α) stellt dabei die erste Substanz in der adjuvanten Therapie dar.
Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) empfiehlt bei fehlender Kontraindikation allen Patienten mit malignem Melanom ab einer Tumordicke von 1,5mm diese adjuvante Behandlung.
Es gibt ein Niedrigdosis- und ein Hochdosis-Schema, beide sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Behandlungsschema mit Interferon-alpha beim malignen Melanom in der adjuvanten Situation (Garbe et al. 2005)

I.E. internationale Einheit, s.c. subkutan, i.v. intravenös, m² Quadratmeter Körperoberfläche

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Stadium
Niedrigdosis	3 Mio. I.E. s.c.	Tag 1,3,5 jeder Woche	18-24 Monate	IB - III
Hochdosis	20 Mio. I.E./m² i.v.	Tag 1-5 jeder Woche	4 Wochen	III
Initiierung	als Kurzinfusion			
Erhaltung	10 Mio. I.E./m² s.c.	Tag 1,3,5 jeder Woche	11 Monate	

Nach der Lymphknotenmetastasenresektion (Stadium III) kann sowohl niedrigdosiert als auch hochdosiert behandelt werden (Garbe et al. 2005).

Unter einer adjuvanten Interferontherapie treten verschiedene unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf.
Tabelle 7 zeigt alle beschriebenen Nebenwirkungen:

Tabelle 7: Nebenwirkunsprofil von Interferon-alpha mit Angabe der Häufigkeit des Auftretens (Roche 2012)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen Pneumonie, Herpes simplex (selten)	**Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths** Schwindel* (gelegentlich)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems Leukopenie (sehr häufig)* Thrombozytopenie*, Anämie (häufig) Agranulozytose, hämolytische Anämie (selten) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (sehr selten)	**Stoffwechsel und Ernährungsstörungen** Anorexie, Übelkeit*, geringe Hypocalcämie (sehr häufig) gestörter Elektrolythaushalt, Dehydratation (gelegentlich) Hyperglykämie (selten) Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie (sehr selten)
Erkrankungen des Immunsystems Autoimmunerkrankungen, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) Sarkoidose (sehr selten)	**Augenerkrankungen** Konjunktivitis, Sehstörungen (gelegentlich) ischämische Retinopathie (selten) Optikusneuropathie, retinaler Arterien- und-Venenverschluss, Retinopathie, Netzhautblutungen, Papillenödem, Netzhautexsudat (sehr selten)
Endokrine Erkrankungen Hyperthyreoidismus, Hypothyreoidismus, Funktionsstörungen der Schilddrüse (selten)	**Gefäßerkrankungen** Hypertonie, Hypotonie (gelegentlich) Vaskulitis (selten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Durchfall* (sehr häufig) Übelkeit/ Erbrechen* (häufig) Bauchschmerzen*, Mundtrockenheit (gelegentlich) intestinale Hypermotilität, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreatitis (selten) Rezidiv Magenulkus, nicht bedrohliche Magen-Darmblutung (sehr selten)	**Herzerkrankungen** Arrhythmien, einschließlich atrioventrikulärer Block Palpitationen (gelegentlich) Kardiorespiratorischer Stillstand, Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem, Zyanose (selten)
Leber- und Gallenerkrankungen Leberversagen, Hepatitis, Leberfunktionsstörung (selten)	**Erkrankungen Muskulatur bzw. Bindegewebe** Myalgie*, Arthralgie* (sehr häufig) Systemischer Lupus erythematodes, Arthritis (selten)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe Haarausfall, verstärktes Schwitzen (sehr häufig) Verschlechterung der Provokation von Psoriasis*, Pruritus (gelegentlich) Ausschlag, trockene Haut, Nasenbluten, trockene Schleimhäute, laufende Nase (selten)	**Erkrankungen der Niere und Harnwege** Proteinurie und erhöhte Zellzahl im Urinsediment (gelegentlich) akutes Nierenversagen (bei vorbestehender Nierenerkrankung), Nierenfunktionsstörung (selten)
Allgemeine Erkrankungen grippeähnliche Erkrankung*, Müdigkeit*, Fieber*, Rigor, verminderter Appetit* (sehr häufig) Brustschmerzen, Ödeme (gelegentlich)	**Beschwerden der Injektionsstelle** Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Nekrosen (sehr selten)

Anmerkung: sehr häufig: ≥1/10; häufig: ≥1/100 bis <1/10; gelegentlich: ≥1/1000 bis <1/100; selten: ≥1/10000 bis < 1/1000; sehr selten: < 1/10000

*Diese Nebenwirkungen traten ebenfalls beim Ulmer Patientenkollektiv auf

Der Hersteller sieht bei folgenden Tatbeständen eine Kontraindikation für eine Interferonbehandlung (Roche 2010):

- Überempfindlichkeit gegen rekombiniertes Interferon-alpha-2a oder einen der sonstigen Bestandteile
- bestehende, schwerwiegende Herzerkrankungen
- schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz
- schwere Funktionsstörungen des Knochenmarks
- unbehandeltes Anfallsleiden und/oder sonstige zentralnervöse Funktionsstörungen
- chronische Hepatitis mit fortgeschrittener dekompensierter Lebererkrankung oder Leberzirrhose
- chronische Hepatitis, kürzlich/aktuell mit Immunsuppressiva behandelt
- Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge oder Kinder bis zu 3 Jahren.

Um Nebenwirkungen einer Interferon-alpha-Therapie zu lindern, lässt die Interdisziplinäre Empfehlung ein breites Spektrum an supportiver Medikation zu (Hauschild et al. 2008). Dieses ist in Tabelle 8 aufgezeigt.

Tabelle 8: Supportive Therapie bei adjuvanter Behandlung des malignen Melanoms (Stadium IB bis III) mit Interferon-alpha (Hauschild et al. 2008)

Nebenwirkung	**Medikation**
grippeartige Symptome	Paracetamol 1g bis zu 4 x täglich Ibuprofen 600–2400mg täglich Metamizol 500–2000mg täglich
Diarrhoe	Loperamid 2 x 2mg täglich
Dyspepsie (ohne Ulcus)	Omeprazol
Neutropenie, Anämie, Thrombopenie	G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) Blutbestandteile (nur in Ausnahmefällen)
Hyperthyreose, Hypothyreose	Betablocker Thyreostatika L-Thyroxin
Hyperlipoproteinämie	Fibrate Gemfibrozil Acetylsalicylsäure
Schlafstörungen	Zolpidem Zopiclon Mirtazapin Amitriptylin
Fatigue Syndrom	Escitalopram 5mg täglich Citalopram 10mg täglich Paroxetine 10mg täglich
Xerosis cutis	Topische Rückfettung der Haut
Sicca Syndrom	Feuchtigkeitsspender künstliche Tränen Estriolsalbe
erektile Dysfuntkion	Sildenafil Vardenafil Tadalafil, Andriol® Testoviron® Nebido®, Testogel®

1.2.3 Weitere Therapieoptionen

Für einen medikamentösen Behandlungsansatz des malignen Melanoms stehen neben den Interferonen auch Zytostatika zur Verfügung. Auf die Wirkungsweise beider Substanzklassen wird – dem Schwerpunkt der Arbeit entsprechend – in Kapitel 1.3 und 1.4 ausführlich eingegangen. Neben der operativen und medikamentösen Therapie spielt, wie bereits erwähnt, die Radiatio eine Rolle.

1.3 Die Interferone

Als Interferon (IFN, von lat. interferre: eingreifen, sich einmischen) bezeichnet man von körpereigenen Abwehrzellen gebildete Gewebshormone, die eine immunstimulierende, antivirale und antitumorale Wirkung zeigen.

1.3.1 Entdeckung der Interferone

Im Jahre 1957 entdeckten Isaacs und Lindenmann in der Chorionallantoismembran von Hühnerembryonen einen Abwehrstoff, der mit Influenza-A-Viren infizierte Zellkulturen vor einer weiteren Infektion schützen konnte, ohne dass Antikörper involviert waren. Die Resistenz war durch Interferenz des Faktors mit der Virusreplikation entstanden, so dass er Interferon (IFN) genannt wurde (Isaacs und Lindenmann 1957).

Gewonnen wurden Interferone zunächst aus Leukozyten (heute IFN-α) und Fibroblasten (heute IFN-β). Die Herstellung aus menschlichen Blutzellen ermöglichte den Beginn der klinischen Erprobung, war jedoch zugleich der limitierende Faktor der Produktion (Strander et al. 1975). Dies änderte sich mit Aufkommen der Gentechnologie. Für menschliches Interferon kodierende DNA-Sequenzen konnten im Bakterienstamm *Escherichia coli* kloniert werden und somit gelang die Vervielfältigung von humanem Leukozyteninterferon (Weck et al. 1981) und Fibroblasteninterferon (Derynck et al. 1981).

Zunächst wurden Interferone entsprechend ihrer Rezeptoren in zwei Hauptfamilien eingeteilt: Typ-I-Interferone, die IFN-α und IFN-β beinhalten, bilden die größere und pleiotrope Gruppe. Typ-II-Interferone dagegen werden von nur einem Mitglied, dem IFN-γ, vertreten (Stewart WE 1980). Heute sind außerdem drei Vertreter einer weiteren Gruppe, den Typ-III-Interferonen, bekannt. Hierzu gehören IFN-λ1, IFN-λ2 und IFN-λ3 (Schindler und Plumlee 2008).

Neben der zunächst entdeckten antiviralen Wirkung wurden bereits Mitte der 1960-er Jahre tumorhemmende, krankheitsinduzierende und immunmodulatorische Eigenschaften beschrieben: Interferone werden zu den humoralen Faktoren des angeborenen Immunsystems gezählt, wirken jedoch auch auf dessen zelluläre Komponenten wie Granulozyten, Monozyten und Makrophagen. Darüber hinaus interagieren sie mit dem erworbenen Immunsystem, hier wiederum mit humoralen (antikörperbildende B-Lymphozyten) und zellulären (T-Lymphozyten) Bestandteilen (Gresser 1982).

1.3.2 Wirkungsweise von Interferonen

Um diese vielseitigen Effekte erzielen zu können, bedienen sich Interferone eines für sie klassischen Signaltransduktionsweges, dem JAK-STAT-Signalweg. In Abb. 5 ist dieser Signalweg graphisch dargestellt (Schindler et al. 1992).

Alle Typ-I-Interferone haben einen gemeinsamen Rezeptorkomplex, der aus zwei Ketten besteht, R-Chain-1 und R-Chain-2. Nach Bindung an diesen Rezeptor kommt es zur Aktivierung der rezeptorassoziierten Januskinasen (Jak-α und Jak-β), die Stat-1 und Stat-2 Proteine phosphorylieren.

Für Interferon-alpha beispielsweise heißen diese IFNAR1 und IFNAR2. Mit seinem Rezeptor verbunden, bewirkt Interferon-alpha eine Aktivierung zweier rezeptorassoziierter Januskinasen Jak1 und Tyk2, die dadurch eine Tyrosinkinaseaktivität entwickeln und so genannte „signal transducers and activators of transcription"-Proteine (Stat-1 und Stat-2-Proteine) phosphorylieren. Aktivierte Stat-Monomere können wiederum Heterodimere bilden, die sich mit dem „interferon regulatory factor 9", IRF-9, zu einem Komplex verbinden, dem so genannten „interferon-stimulated gene factor 3", ISGF-3. Dieser wandert aus dem Zytoplasma in den Zellkern und bindet an eine spezifische DNA-Sequenz, das „interferon-stimulated response element", ISRE. Die Genexpression kann beginnen.

Interferon-gamma dagegen aktiviert über Bindung an einen bereits dimerischen Rezeptor, bestehend aus IFNGR1 und IFNGR2, zwei Januskinasen (Jak1 und Jak2). Entsprechend des Signaltransduktionsweges der Typ-I-Interferone kommt es durch Phosphorylierung zur STAT-Aktivierung. Die STAT-Proteine bilden hier Homodimere aus und gelangen in den Zellkern, wo sie sich an das „gamma-interferon activated site", GAS, binden und ebenfalls die Gentranskription induzieren (Strehlow und Decker 1992).

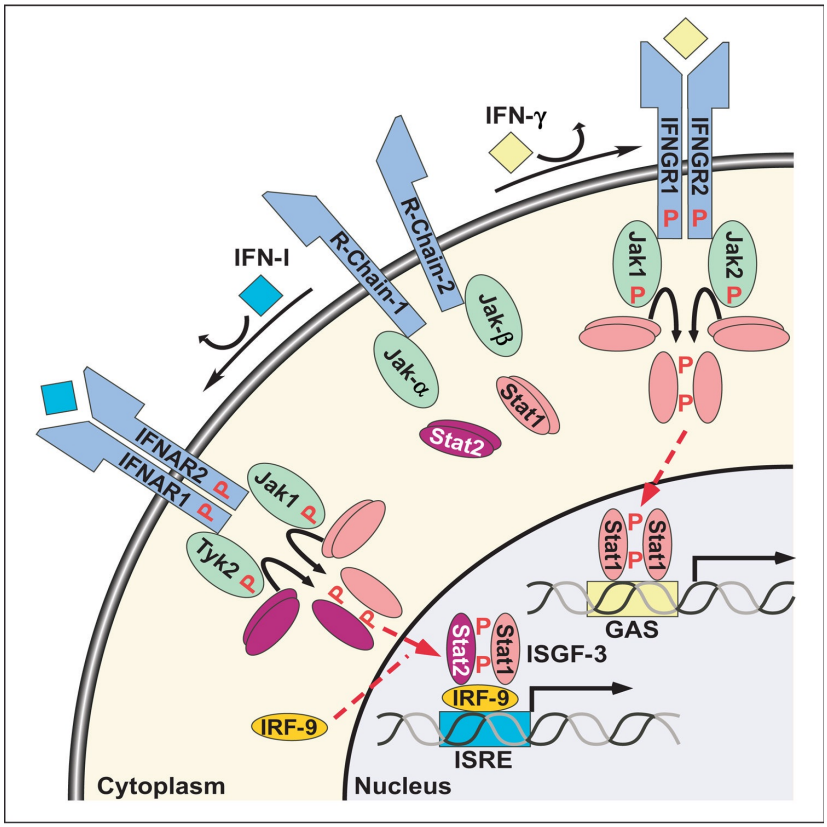


Abb. 5: Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg von Interferon Typ I und Interferon-gamma:

Über Rezeptorbindung (bestehend aus IFNAR1 und IFNAR2) aktivieren Interferone vom Typ I gebundene Kinasen (Jak1 und Tyk2), die wiederum Stat1 und Stat2 Proteine phosphorylieren. Es bilden sich Heterodimere, die in den Zellkern wandern und sich an das IRF-9 binden, so dass ein ISGF-3-Komplex entsteht. Dieser dockt an das so genannte ISRE, das eine Genexpression ermöglicht.
IFN-γ bindet an einen bereits dimerischen Rezeptor (bestehend aus IFNGR1 und IFNGR2) und aktiviert so zwei rezeptorassoziierte Januskinasen (Jak1 und Jak2). Diese phosphorylieren Stat1 Proteine, die Homodimere bilden und im Zellkern zusammen mit dem GAS ebenfalls eine Genexpression indizieren (Schindler et al. 1992).

JAK Januskinase, Jak1 rezeptorassoziierte Januskinase 1, Jak2 rezeptorassoziierte Januskinase 2,
Jak-α rezeptorassoziierte Januskinase-alpha, Jak-β rezeptorassoziierte Januskinase-beta,
STAT signal transducers and activators of transcription (engl.),
Stat1 signal transducer and activator-Protein 1 (engl.), Stat2 signal transducer and activator-Protein 2 (engl.),
IFN-I Interferon Typ I, IFN-γ Interferon-gamma, IFNAR1 Interferon-alpha receptor 1 (engl.),
IFNAR2 inteferon-alpha receptor 2 (engl.), IFNGR1 interferon-gamma receptor 1 (engl.),
IFNGR2 interferon-gamma receptor 2 (engl.), ISGF-3 interferon-stimulated gene factor 3 (engl.),
IRF-9 interferon regulatory factor 9 (engl.), ISRE interferon-stimulated reponse element (engl.),
GAS gamma-interferon activated site (engl.), Tyk2 Tyrosinkinase 2,
R-Chain-1 Rezeptorkette 1, R-Chain-2 Rezeptorkette 2

Die aus dem Signalweg resultierende Genexpression kann von allen Vertretern der Interferone zur vermehrten Produktion so genannter MHC- (major histocompatibility complex) Moleküle der Klasse I genutzt werden. Diese kommen auf einer Vielzahl kernhaltiger Zellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen und Epithelzellen des Thymus) vor und präsentieren den zytotoxischen T-Lymphozyten ($CD8^+$) intrazelluläre Pathogene,

z.B. virale Antigene. Neben virusinfizierten Zellen interagieren auch Tumorzellen mit Interferon alpha/beta und gamma. Wiederum wird über die Interferon-Rezeptoren eine Signalkaskade ausgelöst und es resultiert die Expression von MHC-Molekülen, tumorassoziierten Antigenen (TAA) sowie β2-Mikroglobulin auf der Membran der Tumorzelle. Durch die Antigenerkennung kommt es zur Apoptose oder Lyse der präsentierenden Zellen.
Interferon-gamma induziert darüber hinaus die Genexpression von MHC-Molekülen der Klasse II, die der Präsentation extrazellulärer Pathogene an T-Helferzellen ($CD4^+$) dienen und mittels Zytokinen die B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion anregen (Stark et al. 1998).
Diese Oberflächenmoleküle aktivieren nun Makrophagen, natürliche Killerzellen, B- und T-Lymphozyten des Wirtes und es kommt zur tumorhemmenden Abwehrreaktion (Kirkwood und Ernstoff 1984).
Tabelle 9 zeigt zusammenfassend die Einteilung und Eigenschaften der Interferone (Jonasch und Haluska 2001):

Tabelle 9: Klassifizierung und Eigenschaften der Interferone (Jonasch und Haluska 2009)

MHC major histocompatibility complex (engl.), NK-Zelle natürliche Killerzelle, T-Zelle T- Lymphozyt

Familie	**Typ I**				**Typ II**
Vertreter	alpha	beta	omega	tao	gamma
Rezeptor	I	I	I	I	II
Ursprungzelle	Leukoblast	Fibroblast	Leukoblast	Trophoblast	T-Zelle NK-Zelle
direkte antiproliferative Effekte	+	+	+		+
Expression MHC I	+	+	+		+
Expression MHC II	-	gering	-		+
Aktivierung der NK-Zellen	+	+	+		weniger als Typ I

Für das maligne Melanom zugelassen sind Interferon-alpha-2a und Interferon-alpha-2b, beide aus der Familie der Typ-I-Interferone. Im Aufbau unterscheiden sie sich in zwei Aminosäuren; ihre Wirkungsweise gilt jedoch als identisch (Garbe et al. 2005).
An der Universitätshautklinik Ulm finden beide Verwendung.

Seit dem Jahr 2000 existiert die pegylierte Zubereitungsform von Interferon-alpha. Höhere Serumspiegel über einen längeren Zeitraum sollen durch das veränderte Molekül erreicht werden und eine nur einmal wöchentliche Applikation mit günstigerem Nebenwirkungsprofil ermöglichen. Bisher wird diese Substanz in der Therapie der Hepatits C mit guter Wirksamkeit eingesetzt. Die Leitlinie für das maligne Melanom spricht bisher keine eindeutige Empfehlung aus, da pegylierte Interferone weiterhin Gegenstand verschiedener klinischer Studien sind (Garbe et al. 2005).

1.4 Zytostatikatherapie beim malignen Melanom

Indikation für eine Zytostatikatherapie sind inoperable (Rezidiv)Tumoren, inoperable regionäre Metastasen sowie Fernmetastasen (Stadium IV). Hierfür stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung.

Als klinisches Standardtherapeutikum gilt 5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)imidazol-4-carboxamid (Dacarbazin, DTIC), für das objektive Remissionen (eine Rückbildung der Tumormassen um mehr als 50%) in 5,3% bis 28,6% beschrieben sind (Chapman et al. 1999, Chiarion Sileni et al. 2001). Daher ist es für die metastasierte Situation beim malignen Melanom zugelassen und gilt hier als Mittel der Wahl (Lee et al. 1995).

1.4.1 Wirkungsweise der Zytostatika

Dacarbazin gehört – ebenso wie Temozolomid – zu den Alkylantien. Der antineoplastische Effekt beruht auf einer zellzyklusunabhängigen DNA-Synthese-Hemmung durch Alkylierung dieser. Beide sind inaktive Vorstufen, sogenannte Prodrugs, und werden in der Leber von Cytochrom P450 durch N-Demethylierung zu 5-(3-Methyltriazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid (MTIC) umgewandelt. MTIC generiert Methyl-DNA-Addukte und wirkt somit zytostatisch, siehe Abb. 6.

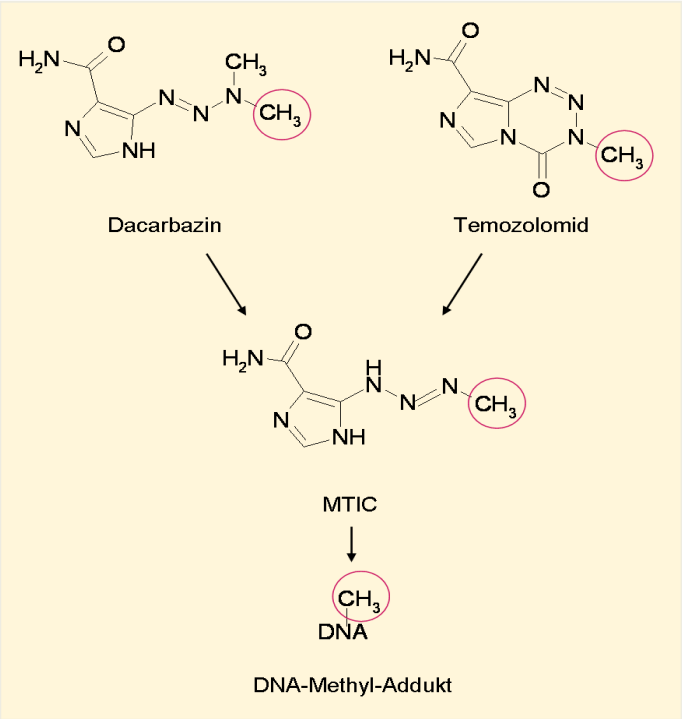


Abb. 6: Alkylierung der DNA durch Dacarbazin und Temozolomid (Böckmann 2009)
DNA deoxyribonucleic acid (engl.), MTIC 5-(3-Methyltriazen-1-yl)imidazol-4-carboxamid

1.4.2 Zugelassene und angewandte Zytostatika

Dacarbazin ist relativ gut verträglich, aber nicht liquorgängig. Sein Ansprechen bei Monotherapie liegt etwa bei 20%.

Obwohl Temozolomid der gleichen Wirkstoffgruppe angehört, ist es nicht für die Therapie des malignen Melanoms zugelassen. Es findet wegen seiner Liquorgängigkeit bei Hirnmetastasen Anwendung („Off-Label-Use“) und wurde in die Empfehlung der Deutschen Leitline aufgenommen (Garbe et al. 2005). Eine vergleichbare Ansprechrate (Middleton et al. 2000, Khayat et al. 1992) und sogar bessere Verträglichkeit (Kiebert et al. 2003) sind beschrieben. Weitere Vorteile liegen in der oralen Verabreichungsform, die eine ambulante Patientenführung ermöglicht.

Ebenfalls bei zerebralen Filiae wirksam und damit als Monosubstanz sinnvoll ist Fotemustin (Khayat et al. 1992, Middleton et al. 2000). Dieses gehört zur den Nitrosoharnstoffen und verändert das Erbgut in Zellkernen, was zu einem Absterben der Krebszellen führt.

Keine der weiteren erprobten Zytostatika, z.B. Carboplatin und Paclitaxel, hat sich dem Dacarbazin als überlegen erwiesen. Dennoch weckten im Jahr 2007 Daten der amerikani-

schen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) Hoffnung, so dass beide Substanzen im Sinne des „Off-Label-Use“ eingesetzt werden (Hauschild et al. 2009).
Die Polychemo- und Polychemoimmuntherapie bleiben in palliativer Absicht Einzelfällen vorbehalten (Garbe et al. 2005).

1.5 Ziel der vorliegenden Studie

Aus klinischen Studien heraus ist der adjuvante Einsatz von Interferonen klar abgesichert (Metaanalyse von Morcellin et al. 2010). Daher empfiehlt die Deutsche Dermatologische Gesellschaft eine Behandlung mit Interferon-alpha ab einer Tumordicke von 1,5mm. Wie sieht nun die adjuvante Therapie im Klinikalltag aus? Die Antwort hierauf ist Schwerpunkt dieser Arbeit.
Von Januar 2004 bis Dezember 2009 wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie in Ulm bei insgesamt 269 Patienten ein malignes Melanom diagnostiziert, dessen Tumordicke nach Breslow mindestens 1,5mm betrug.
In einer retrospektiven Studie wird das gesamte Patientenkollektiv unter bestimmten epidemiologischen Gesichtspunkten betrachtet; das besondere Interesse gilt jedoch all jenen Patienten, deren Behandlung eine adjuvante Immuntherapie mit Interferon-alpha darstellt.
Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Abbruchrate, Abbruchgründe und -zeitraum werden betrachtet. Neben der adjuvanten Situation interessiert uns das Behandlungsvorgehen im metastasierten Stadium.
Die Analyse der Daten soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist das Patientenkollektiv ab dem Tumorstadium IB epidemiologisch charakterisiert?

2. Erhielten die Patienten in der adjuvanten Situation eine leitliniengerechte Therapie? Mit vorliegender Untersuchung soll näher charakterisiert werden, inwieweit die Leitlinienempfehlung in die Praxis umgesetzt wird.

3. Zu welchen Nebenwirkungen und Komplikationen kam es unter der adjuvanten Therapie und wie sah das Nebenwirkungsmanagement aus? Wann kam es zum Abbruch der Behandlung?

4. Inwiefern unterscheiden sich Niedrigdosis- und Hochdosisschema hinsichtlich der in Frage 3 untersuchten Aspekte voneinander?

5. Zeichnet sich ein einheitliches Therapiekonzept im Stadium IV ab?

6. Folgt das Behandlungskonzept im metastasierten Stadium der Leitlinie?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Studie konzipiert.
Untersucht wurden für das eingeschlossene Patientengut epidemiologische Daten zum malignen Melanom, der Schwerpunkt liegt auf der Umsetzung der adjuvanten Therapie im Stadium IB bis III, bzw. die Behandlung in der metastasierten Situation (Stadium IV) beim malignen Melanom. Eine definierte Zielgröße gibt es dabei nicht, vielmehr soll die Frage beantwortet werden, inwieweit die Therapiekonzepte mit der Leitlinie konform gehen und aus welchen Gründen sie an der Ulmer Universitätshautklinik davon abweichen. Es handelt sich um eine Qualitätsanalyse, entstanden durch rein deskriptive Auswertung von Patientendaten der Universitätshautklinik. Eine Kontrollgruppe gibt es daher nicht.
Eine Bewertung durch die Ethikkommission der Universität Ulm wurde mit einer zustimmenden Stellungnahme abgeschlossen.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten mit Erstdiagnose eines malignen Melanoms, dessen Tumordicke mindestens 1,5mm nach Breslow betrug. Dabei konnte Operation, Nachexzision oder Wächterlymphknotenbiopsie zwischen Januar 2004 und Dezember 2009 an der Ulmer Universitätshautklinik erfolgt sein.
Ebenfalls eingeschlossen wurden all diejenigen Patienten, deren fortführende Behandlung nach externer Erstdiagnosestellung (diese auch vor Januar 2004 möglich) in Ulm stattfand.
Fiel ein Patient – in Ulm oder extern primär als Stadium IA diagnostiziert – innerhalb des zu betrachtenden Zeitraumes in das adjuvante oder metastasierte Stadium, so zählt er ebenfalls zur Studiengruppe. Hierbei kann es sich sowohl um einen Progress als auch um ein Zweitmelanom handeln.
Ließ sich ein in Ulm operierter Patient außerhalb der Universitätsklinik weiterbetreuen, gehört er ebenfalls unserem Kollektiv an. In der Qualitätsanalyse stellt die extern fortgeführte Therapie eine eigene Rubrik dar.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht untersucht wurden Patienten, die von Januar 2004 bis Dezember 2009 die Diagnose eines malignen Melanoms mit einer Tumordicke von weniger als 1,5mm nach Breslow erhielten und bei denen innerhalb dieses Zeitraumes weder Progress noch invasiveres Zweitmelanom zu vermerken waren.
Patienten mit Erstdiagnose eines Tumors von mindestens 1,5mm nach Breslow, deren Therapie nach Dezember 2009 stattfand, werden auf epidemiologische Aspekte hin untersucht, fallen jedoch aus der Analyse der Therapieumsetzung heraus.

2.1.3 Sonderfälle der Erhebung

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem maligen Melanom, das entweder eine Tumordicke nach Breslow von mindestens 1,5mm oder aber Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen aufwies. Wurde ein Patient wegen mehrerer Melanome operiert, so zählt nur dasjenige für vorliegende Studie, auf das eines der beiden oben genannten Kriterien zutrifft.
Zweimal war ein Patient an mehr als einem malignen Melanom mit Indikation für eine Systemtherapie erkrankt:
Im ersten Fall lagen bei einem männlichen Patienten ein malignes Melanom am Ohr mit einer Tumordicke von 2,3mm sowie ein noduläres malignes Melanom an der Brust mit einer Tumordicke von 2,2mm gleichzeitig vor. Diese gehen getrennt voneinander in die Analyse des Subtypen, der Lokalisation, der Tumordicke nach Breslow, des Infiltrationslevels nach Clark und der Ulzeration aller erstdiagnostizierten Melanome ein. Da der Patient bereits von Fernmetastasen betroffen war, wird er in Hinblick auf die Therapie einmalig dem AJCC-Stadium IV zugeordnet.
Im zweiten Fall wurde bei einer Patientin ein malignes Melanom an der Wange mit einer Tumordicke von 1,5mm im Stadium IB, zu einem deutlich späteren Zeitpunkt ein zusätzliches noduläres malignes Melanom im Stadium IV diagnostiziert. Hier gehen sowohl Stadium des Tumors als auch Behandlung getrennt voneinander in die Betrachtung ein.
Ein Patient wurde im Stadium IA mit einer adjuvanten Niedrigdosis-Therapie behandelt.

2.1.4 Klinische Durchführung

Unser Patientenkollektiv konnte über das SAP-i.s.h.med-Dokumentationssystem der Universitätsklinik Ulm ermittelt werden.
Ein Teil der gesuchten Daten ging aus dieser elektronischen Patientendokumentation hervor (Operationsberichte, histopathologische Befunde, Tumorboardbeschlüsse, Arztbriefe, Untersuchungsanmeldungen, Labor). Seit 2008 liegt in Vorbereitung auf die Zertifizierung des Hauttumorzentrums Ulm eine einheitliche Nachsorgedokumentation digital vor.
Dennoch wurde jede Patientenakte in Papierform einzeln eingesehen, da genaue Informationen (ärztliche Dokumentation der Nachsorge, Bemerkungen seitens der Patienten) oft nur hier zu finden waren.
Insgesamt erfasst wurden:

Epidemiologische Daten:

- Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose eines Tumors mit Mindestdicke von 1,5mm
- Geschlecht und Alter
- Histologischer Subtyp des malignen Melanoms
- Tumorlokalisation
- Tumordicke nach Breslow
- Infiltrationslevel nach Clark
- Ulzeration des Tumors
- Erkrankungsstadium nach AJCC 2001

Therapeutische Daten zur adjuvanten Interferontherapie im Stadium IB, II und III:

- Anzahl der Einleitungen mit Interferon
- Gründe gegen eine adjuvante Therapie
- Zeitraum zwischen Erstdiagnose und adjuvanter Therapie
- Begleitmedikation bei Einleitung
- Nebenwirkungen
- Abbruchrate und -gründe
- Abbruchzeitraum

Daten zum metastasierten Stadium:

- Anzahl der Patienten im metastasierten Stadium

- Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Progress in das metastasierte Stadium
- Lokalisation der Fernmetastasen
- Therapiekonzepte
- Angewandte Zytostatika

2.2 Hauttumorzentrum Ulm

Seit dem Jahr 2010 gibt es das zertifizierte Hauttumorzentrum Ulm (HTZ).
Seine Aufgabe ist die Verflechtung von Prävention, Diagnostik, Therapie des malignen Melanoms und klinischer Forschung. Der Aspekt der sozialen und psychologischen Patientenbetreuung ist ebenfalls von Bedeutung, außerdem besteht eine Kooperation mit dem interdisziplinären Tumorboard Ulm (Comprehensive Cancer Center Ulm, CCCU).
Das geographische Einzugsgebiet erstreckt sich wie in Abb. 7 dargestellt und umfasst ca. 2,5 Millionen Einwohner.



Abb. 7: Geographisches Patienten-Einzugsgebiet des Hauttumorzentrums Ulm 2010 (Quelle: Comprehensive Cancer Center Ulm, 2010)

Gezielte Nachsorgeuntersuchungen zur Feststellung von Tumorfreiheit bzw. Früherkennung einer Progression wird vom Hauttumorzentrum gemäß der Empfehlung der

Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durchgeführt. Dazu gehören eine ausführliche Anamnese mit Abfragen der B-Symptomatik, Inspektion der Operationsnarbe und des Pigmentsystems zur Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen. Körperliche Untersuchung, insbesondere die Palpation der Lymphknoten sind obligat. Zusätzlich spielen Laboruntersuchungen und Bildgebung eine Rolle. Zeitlich sollte die Nachsorge wie in Tabelle 10 zusammengefasst stattfinden:

Tabelle 10: Nachsorgeempfehlung für Patienten mit malignem Melanom in Abhängigkeit vom Tumorstadium, Intervalle in Monaten (Garbe et al. 2005)

Stadium und Tumordicke	**körperliche Untersuchung** 1.-5. Jahr	**körperliche Untersuchung** 6.-10. Jahr	**Sonographie der Lymph-knoten** 1.-5. Jahr	**Protein S100** 1.-5. Jahr	**bildgebende Untersuchung **** 1.-5. Jahr
I, <1mm	6	12	keine	keine	keine
I+II, >1mm	3	6-12	6	3-6	keine***
III*	3	6	3-6	3-6	3-6
IV	individuell				

* Das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung. Das neue AJCC-Stadium IIC (> 4 mm Tumordicke + Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.

** Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET.

*** Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6- bis 12-monatlichen Abständen empfohlen.

2.3 Angaben zur Statistik

Ziel der retrospektiven Analyse war einerseits die epidemiologische Datenerhebung der 269 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm. Die graphische Umsetzung dieser quantitativen Variablen erfolgte mittels Balkendiagrammen bzw. Boxplot-Diagrammen, sofern Median, Mittelwert, 1. und 3. Quartile sowie Standardabweichung ausgewertet worden waren.

Außerdem wurde die adjuvante Therapie bei 140 Patienten im Stadium IB und II, bei 73 Patienten im Stadium III sowie das Behandlungskonzept bei 103 Patienten im Stadium IV betrachtet. Hierbei handelt es sich um eine rein deskriptive Auswertung im Sinne einer

Qualitätsanalyse ohne definierte Zielgröße. All diese qualitativen Variablen wurden in Form von Balken- oder Tortendiagrammen graphisch dargestellt.

Aufgrund der Fragestellung und der niedrigen Fallzahlen gibt es weder eine Kontrollgruppe noch eine Nullhypothese und es wurde kein p-Wert zur Signifikanz-Testung ermittelt.

Alle aufgeführten Daten wurden in Form einer Excel-Tabelle (Microsoft Office Professional 2007 von Microsoft®) angelegt. Dieses Programm diente gleichzeitig der statistischen und graphischen Auswertung der Ergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv mit Erstdiagnose

3.1.1 Anzahl der Erstdiagnosen zwischen 2004 und 2009

Zwischen Januar 2004 und Dezember 2009 wurde bei 130 Frauen (48,3%) und bei 139 Männern (51,7%) ein malignes Melanom mit Indikation zur Systemtherapie diagnostiziert: Entweder betrug die Tumordicke nach Breslow mindestens 1,5mm oder es lagen bereits Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen (unabhängig von der Melanomdicke) vor.

Bei allen 269 Patienten erfolgte die erste Operation, eine Nachexzision oder eine Sentinelnodebiopsie in der Ulmer Universitätshautklinik, so dass eine genaue Bestimmung des initialen Stadiums möglich war.

Man sieht, dass in einem Versorgungsbereich von etwa 2,5 Millionen Einwohnern ca. 45 Patienten pro Jahr anfallen – siehe Abb. 8 – mit leicht steigender Tendenz ab 2006.

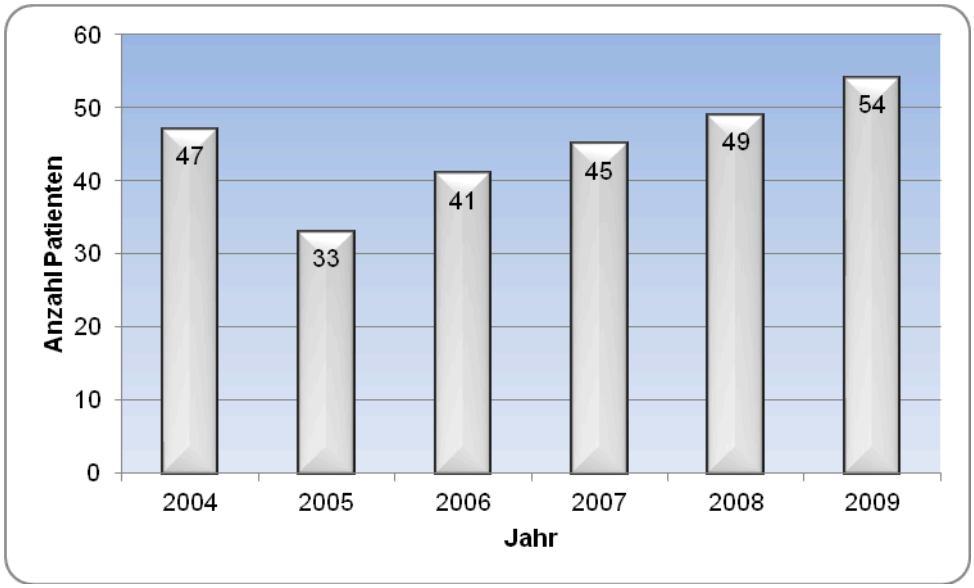


Abb. 8: Anzahl der 269 Patienten mit Erstdiagnose eines malignen Melanoms mit Indikation zur Systemtherapie (Stadium IB bis IV) in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

3.1.2 Geschlecht und Altersverteilung

Das Patientenkollektiv umfasst 130 Frauen (48,3%) und 139 Männer (51,7%).
Zum Zeitpunkt der Diagnose waren alle Patienten zwischen 18 und 92 Jahren alt. Die jüngste Patientin mit einem malignen Melanom mit Indikation zur Systemtherapie war 21 Jahre alt, die älteste 92 Jahre alt. Der jüngste männliche Patient war 18 Jahre alt, der älteste 88 Jahre alt. Der Gesamtaltersdurchschnitt des Patientenkollektivs von 62,34 Jahren ist repräsentativ für Männer und Frauen.

Betrachtet man die in Abb. 9 dargestellte Verteilung der Altersgruppen der Patienten, zeigt sich bei beiden Geschlechtern ein Verlauf mit einem Gipfel. Dieser liegt bei den Frauen mit 32 Patientinnen (24,62%) in der Gruppe der 55- bis 64-Jährigen und steigt bis dahin allmählich an.
Bei den Männern ist die Altersgruppe der 65- bis 74-jährigen mit 41 Patienten (29,50%) am häufigsten vertreten. Hier kommt es ab dem 45. Lebensjahr zu einem sprunghaften Anstieg der Fälle.

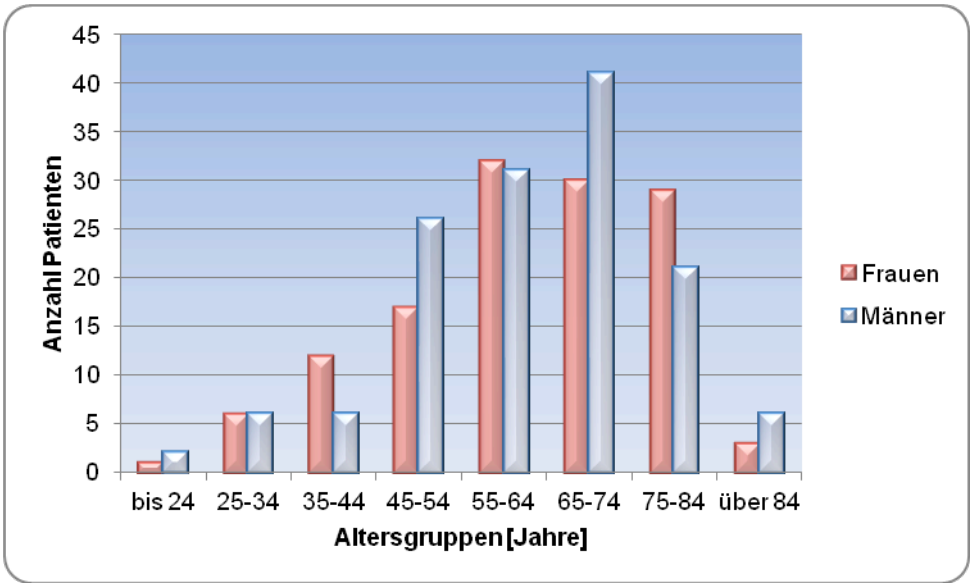


Abb. 9: Altersverteilung der 269 Patienten bei Erstdiagnose eines malignen Melanoms im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Patienten mit Indikation zur Systemtherapie sind also meist kurz vor der Berentung bzw. im Rentenalter.

3.1.3 Histologischer Subtyp des malignen Melanoms

Die Frauen waren mit 27,5% (36 Patientinnen) am häufigsten vom superfiziell spreitenden Melanom (SSM), die Männer dagegen mit 32,9% (46 Patienten) von einem nodulären malignen Melanom (NMM) betroffen, siehe Abbildung 10.

Betrachtet man beide Geschlechter gemeinsam, sind das NMM und das SSM – die Einteilung ist hier nach vorliegender histologischer Untersuchung erfolgt – jedoch annähernd gleich stark vertreten; das NMM machte 28,8% aller Fälle aus, das SSM 28,4%.

Damit gehören mehr als die Hälfte aller malignen Melanome mit Indikation zur Systemtherapie einem dieser beiden histologischen Subtypen an.

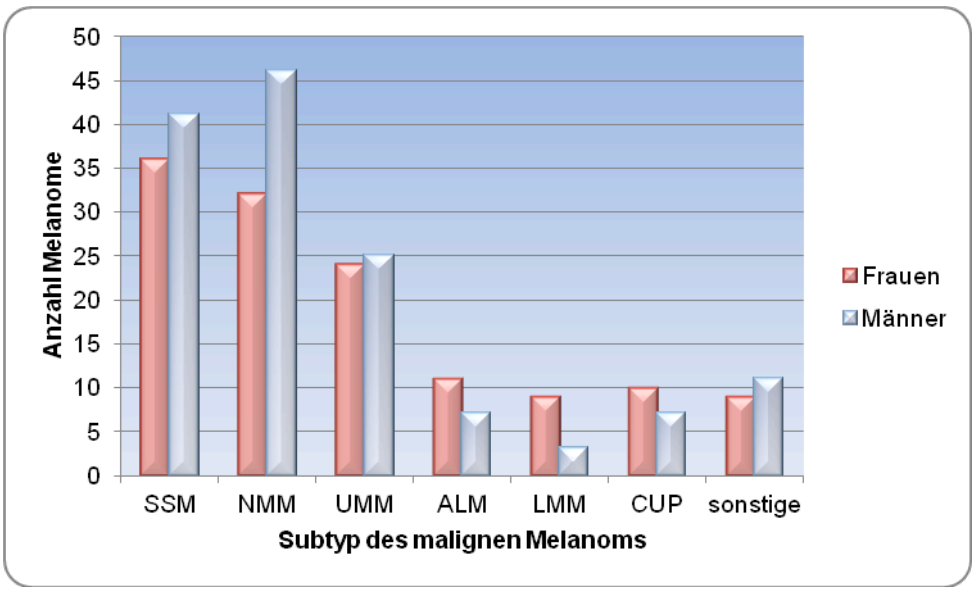


Abb. 10: Histologischer Subtyp der 269 erstdiagnostizierten malignen Melanome im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

SSM superfiziell spreitendes Melanom, NMM noduläres malignes Melanom, UMM nicht klassifizierbares Melanom, ALM akral-lentiginöses Melanom, LMM Lentigo-maligna-Melanom, CUP cancer of unknown primary origin (engl.)

Das nicht klassifizierbare maligne Melanom (UMM) tritt bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf, während dagegen Frauen häufiger von einem akral-lentiginösen Melanom (ALM), einem Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und von einem malignen Melanom mit unbekanntem Primarius (CUP) betroffen sind als Männer.

Unter die 20 sonstigen Melanome (7,3%) fallen seltene histologische Subtypen wie ein malignes Melanom der Aderhaut, der Vulva und der anorektalen Schleimhaut.

3.1.4 Tumorlokalisation

Fasst man beide Geschlechter zusammen, sind zwei Drittel aller Melanome am Körperstamm lokalisiert. Die genaue Verteilung fasst Abb. 11 zusammen.

Bei den männlichen Patienten waren der Rumpf zu 47,1%, der Kopf- und Halsbereich zu 19,3% und die Gliedmaßen mit knapp einem Drittel (27,9%) Lokalisation der Erstmanifestation des Tumors. Ein Patient hatte ein Melanom im Genitalbereich, bei sieben Patienten war der Primärtumor nicht auffindbar.

Bei den Frauen dagegen befand sich über die Hälfte der malignen Melanome an den Gliedmaßen: Die Beine sind mit 29,0% häufigste Lokalisation des Tumors. Der Körperstamm ist zu 22,1%, der Kopf- und Halsbereich zu knapp 10% betroffen. In jeweils einem Fall befand sich das Melanom an der Vulva, an der anorektalen Schleimhaut und an der Uvea.

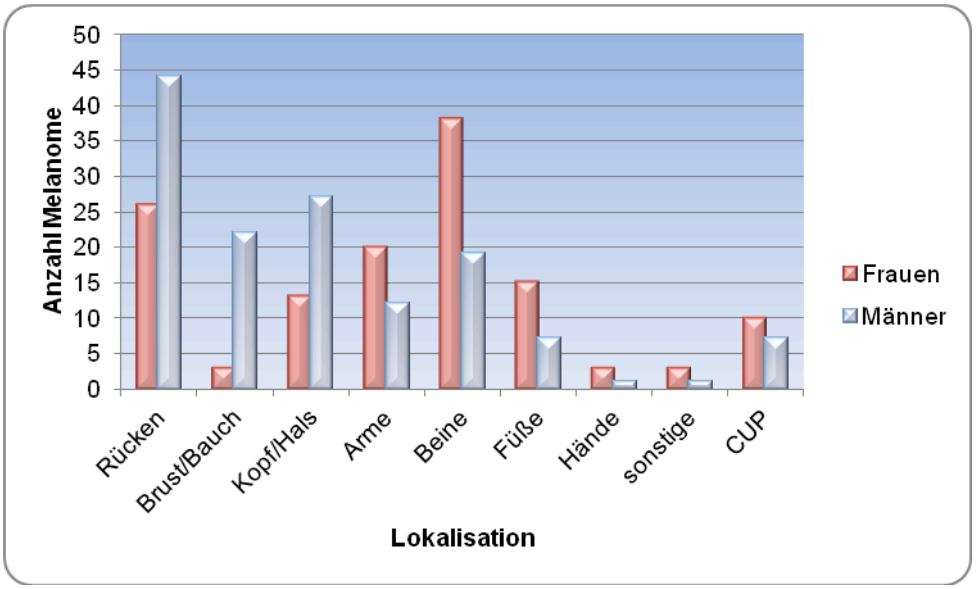


Abb. 11: Anatomische Lokalisation der 269 erstdiagnostizierten malignen Melanome im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

CUP Cancer of unknown primary origin (engl.)

3.1.5 Tumordicke nach Breslow

Zum Zeitpunkt der Diagnose besaßen die malignen Melanome eine Tumordicke nach Breslow zwischen 0,8mm und 12,0mm.

Die geringste Tumordicke des Melanoms betrug bei den Frauen 1,0mm, die höchste 11,2mm. Die Tumoren der Patientinnen hatten eine Durchschnittsdicke von 3,0mm.

Bei den Männern reichte die Tumordicke nach Breslow von 0,8mm bis 12,0mm. Die Durchschnittsdicke war mit 3,1mm etwas höher als bei den Frauen.

Bei 21 weiblichen und 10 männlichen Patienten wurde die Tumordicke nicht bestimmt, daher fielen insgesamt 236 Melanome in die Auswertung.

Der Median liegt für beide Geschlechter bei 2,5mm und etwa die Hälfte aller Melanome hat eine Tumordicke zwischen 1,8mm und 3,8mm. Graphisch ist dies für Frauen und Männer separat in Abb. 12 veranschaulicht.

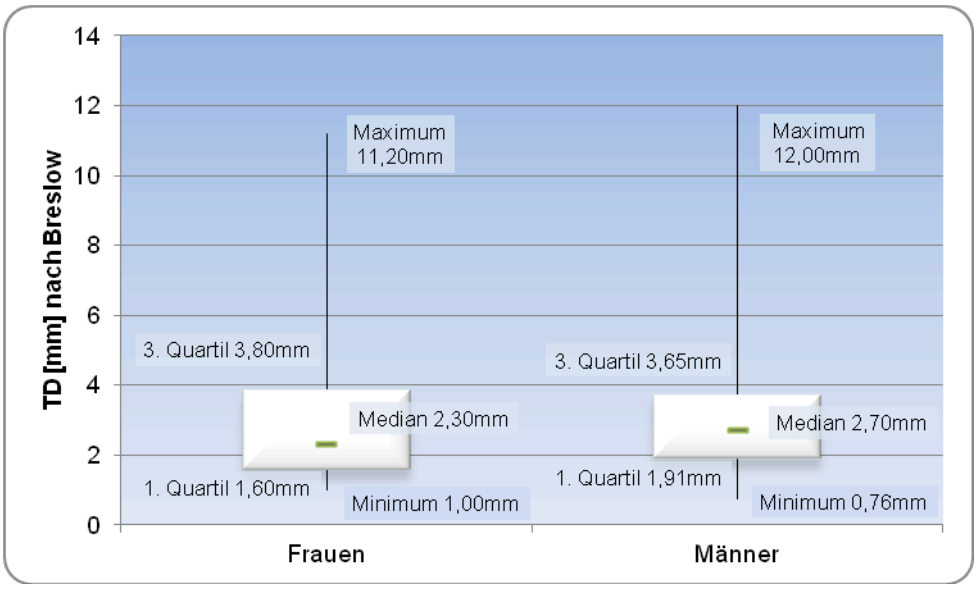


Abb. 12: Verteilung der Tumordicke (TD) nach Breslow in mm von 236 erstdiagnostizierten malignen Melanome im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Maximum: höchste Tumordicke
Minimum: geringste Tumordicke
Interquartile: zwischen 1. und 3. Quartil liegen 50% aller Messwerte
Median: Zentralwert, der genau in der Mitte der Datenverteilung liegt

3.1.6 Infiltrationslevel nach Clark

Parallel zur Tumordicke nach Breslow wurde der Clark-Level analysiert.

Wie Abb. 13 zeigt, ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern der Infiltrationslevel IV am häufigsten vertreten, während dagegen niedrige Clark-Level kaum zu finden sind. In knapp einem Fünftel der Fälle war die exakte Infiltrationstiefe nicht bestimmt (n.b.).

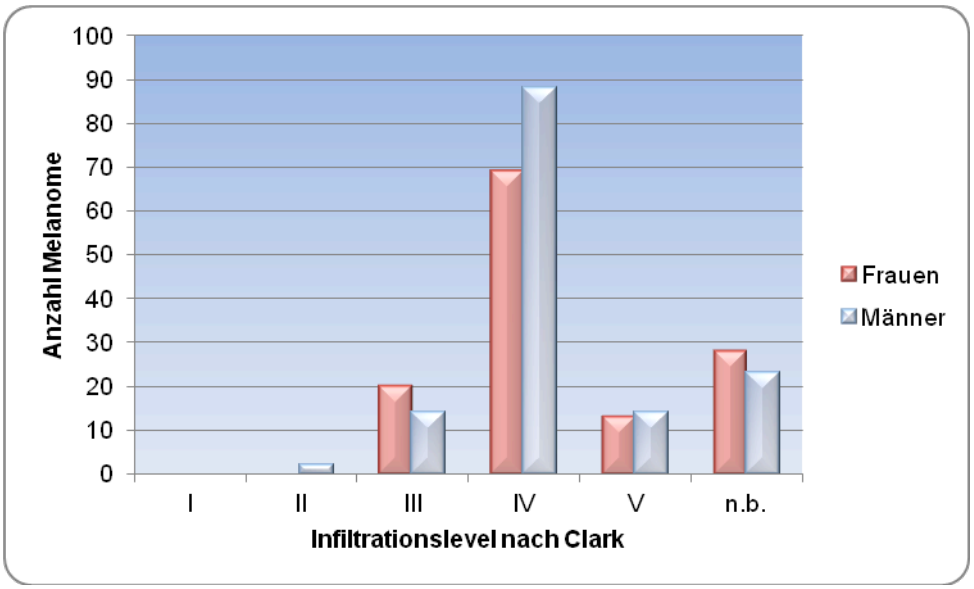


Abb. 13: Infiltrationslevel nach Clark der 269 erstdiagnostizierten malignen Melanome im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

n.b. nicht bestimmt

3.1.7 Ulzeration des Tumors

Die Ulzeration des Tumors ist bedeutsam für die klinische Risikoeinstufung, deswegen wurde sie ebenfalls bei unserem Patientengut erfasst.

Zwei Drittel der malignen Melanome wiesen klinisch oder histologisch eine Ulzeration auf. Dies war, wie in Abb. 14 ersichtlich, häufiger bei Männern der Fall.

Bei knapp zwei Dritteln aller Melanome wurde keine Ulzeration festgestellt, bei 72 Patienten (12,9%) erfolgte keine Festlegung.

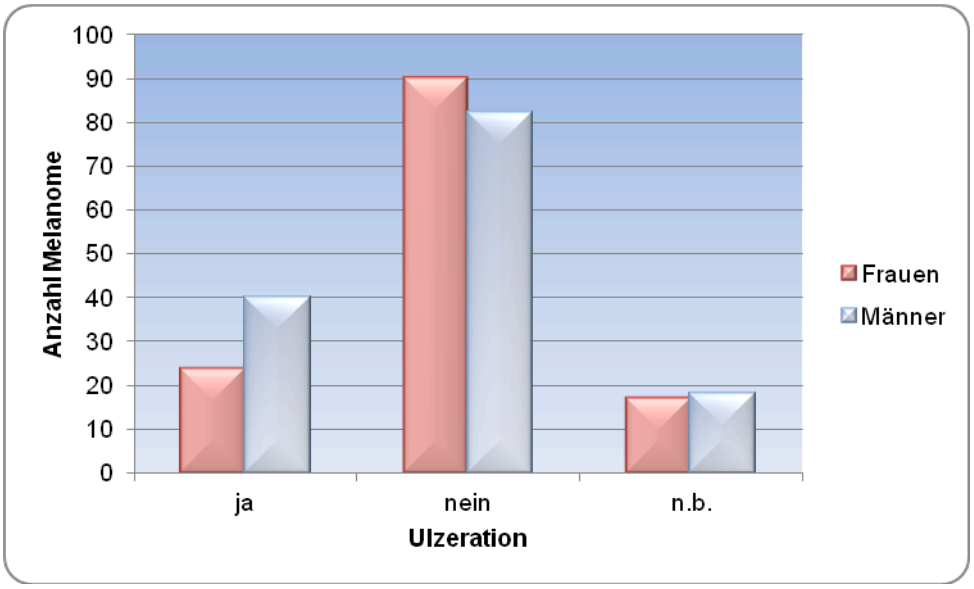


Abb. 14: Ulzeration der 269 erstdiagnostizierten malignen Melanome im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

n.b. nicht bestimmt

3.1.8 Stadium nach AJCC 2001

Diese Studie analysiert das Patientengut mit Indikation zur Systemtherapie, da diese Patienten ein mittleres (Stadium IB und II) bzw. hohes (Stadium III) Metastasierungsrisiko haben. Die genaue Stadienverteilung bei Erstdiagnose war daher von besonderem Interesse und ist in Abb. 15 aufgezeigt.

Das Stadium II nach AJCC 2001 kam bei über ein Drittel der Patienten, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, am häufigsten vor. In das Stadium IB fielen 25 Patientinnen (19,1%) und 23 Patienten (16,5%). Von Lymphknotenmetastasen betroffen waren bei Erstdiagnose bereits 36 weibliche (27,5%) und 42 männliche (30,2%) Patienten, Fernmetastasen lagen bei 13 Frauen (9,9%) und 16 Männern (11,5%) vor.

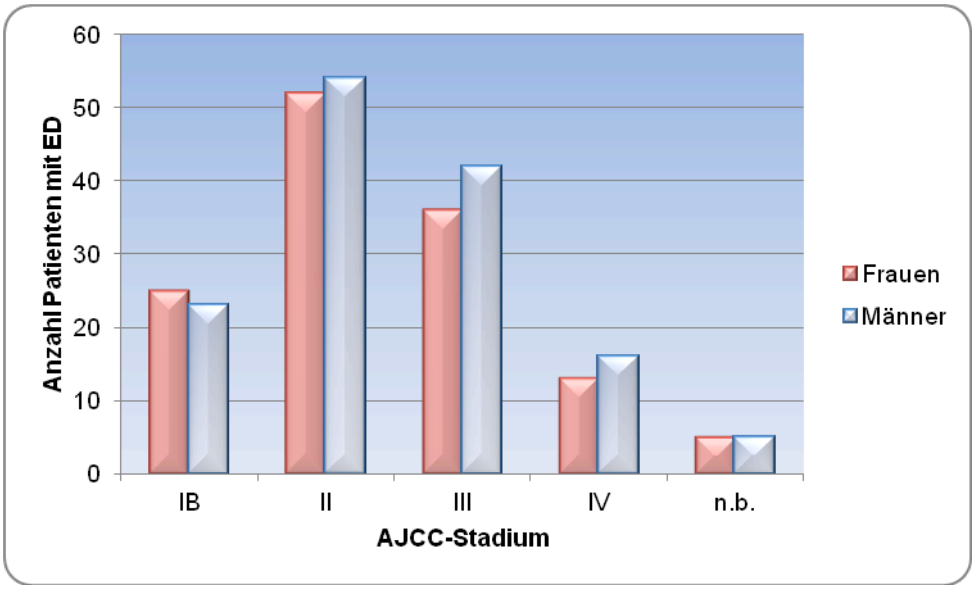


Abb. 15: AJCC-Stadieneinteilung der 269 Patienten mit erstdiagnostiziertem malignen Melanom im Stadium IB bis IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

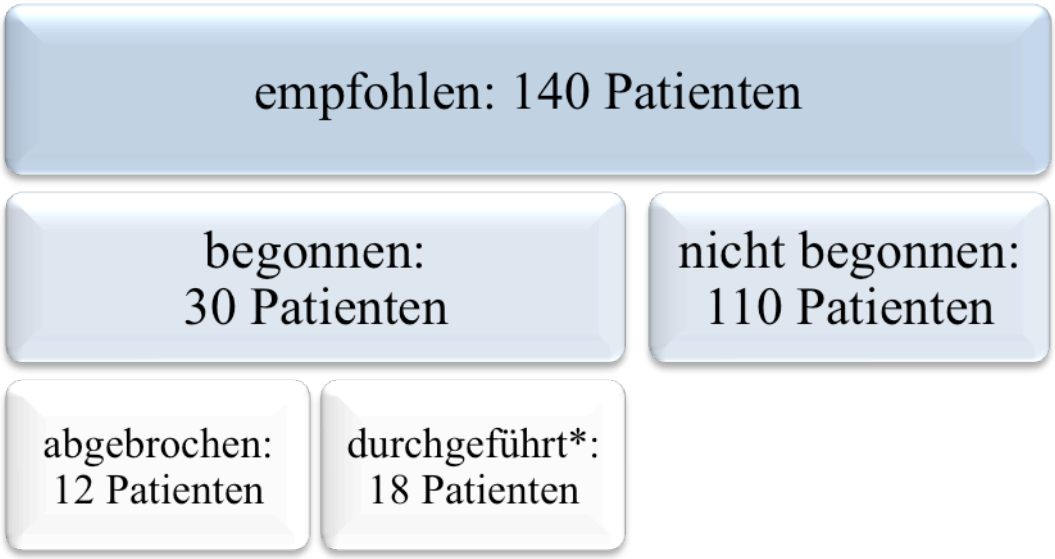
ED Erstdiagnose
AJCC American Society of Clinical Oncology (engl.)
n.b. nicht bestimmt

Zu keiner exakten Bestimmung des Tumorstadiums kam es, wenn eine Abklärung suspekter Lymphknoten aufgrund des Wunsches oder des Zustandes des Patienten nicht möglich war, wenn es zu einem Progress vor definitiven Staging kam oder die Tumordicke nach Breslow nicht bestimmt werden konnte.

3.2 Adjuvante Systemtherapie im Stadium IB und II

3.2.1 Durchführung einer adjuvanten Therapie

Empfohlen wird die adjuvante Niedrigdosis-Interferontherapie all jenen Patienten, die ein malignes Melanom im Stadium IB oder II aufweisen. Dies betraf 140 Patienten aus dem Gesamtkollektiv. Abb. 16 zeigt die Verteilung der Durchführung der Therapie:
Begonnen wurde die systemische Interferontherapie von 30 Patienten (21,4%), während sie von 110 Patienten (78,6%) nicht begonnen wurde.
Von allen eingeleiteten Patienten führten 60% die Therapie komplett durch.



* Bei einem Patienten wurde die Dosis reduziert, bei drei Patienten die Therapie unterbrochen

Abb. 16: Anzahl Patienten mit Empfehlung einer adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie (n=140) bei einem malignen Melanom im Stadium IB und II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009. Hier dargestellt ist die Anzahl der durchgeführten, nicht durchgeführten und abgebrochenen Behandlungen.

3.2.2 Gründe gegen eine adjuvante Therapie

Wegen der hohen Quote der nicht adjuvant weiterbehandelten Patienten wurden die Gründe, aus denen es zu keiner Interferontherapie kam, untersucht.

Es entschieden sich 33 Patienten (30,0%) bewusst gegen eine Interferontherapie. Nach der Erstdiagnose stellten sich 13 Patienten (11,8%) nicht wieder in der Ulmer Hautklinik vor. Bei einem Fünftel konnte der exakte Grund gegen die Niedrigdosis-Therapie trotz Akteneinsicht nicht nachvollzogen werden. In 14 Fällen gab es klare Gegenanzeigen. Dazu gehörten:

- Morbus Basedow sowie Zustand nach Radiojodtherapie
- Morbus Bechterew und Colitis ulcerosa
- Psoriasis-Arthritis (2x)
- Multiple Sklerose
- rheumatische Beschwerden unklarer Genese
- schlechter Allgemeinzustand (2x)
- pathologisches Belastungs-EKG
- fortgeschrittenes Prostatakarzinom
- Dermatomyositis
- Depressionen
- chronisch lymphatische Leukämie
- Nierenzellkarzinom.

In wiederum einem Fünftel der Fälle sprachen andere Gründe gegen eine Niedrigdosis-Interferontherapie. Dazu gehörten der Progress des malignen Melanoms vor Beginn einer adjuvanten Systemtherapie, die vorrangige Behandlung anderer Erkrankungen und die alternative Durchführung einer Misteltherapie – eine komplementärmedizinische Behandlungsmethode, beruhend auf dem Anthroposophen Rudolph Steiner. Außerdem ließen 5 Patienten ihre Behandlung extern durchführen.

Abbildung 17 stellt die Verteilung der Gründe gegen eine Niedrigdosis-Interferontherapie graphisch dar:

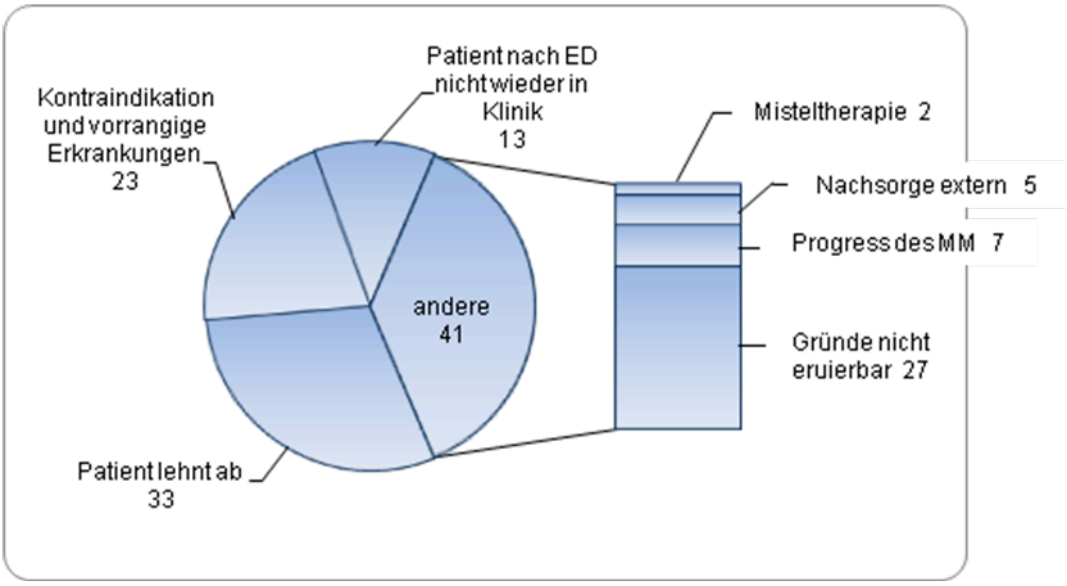


Abb. 17: Auflistung der Gründe gegen eine adjuvante Niedrigdosis-Interferontherapie bei 110 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IB oder II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

ED Erstdiagnose, MM malignes Melanom

3.2.3 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und adjuvanter Therapie

Eine Niedrigdosis-Interferontherapie wurde von 30 Patienten begonnen, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium IB oder II befanden.
Zwei Fälle kommen zu folgenden Betrachtungen hinzu: Die Erstdiagnose wurde im Jahr 2003 gestellt, die adjuvante Therapie fand 2004 statt. Desweiteren wird ein Patient im Stadium IA hinzugerechnet, der ebenfalls eine Niedrigdosis-Interferontherapie erhielt.

Untersucht wurde nun der Zeitraum, der zwischen Erstdiagnose und Einleitung der adjuvanten Systemtherapie verging – wie in Abb. 18 veranschaulicht.
Bei 12 der insgesamt 32 Patienten (37,5%) wurde die Therapie innerhalb eines Monats nach Feststellung des genauen Stadiums begonnen, bei 11 Patienten (34,4%), innerhalb von 2 Monaten. Somit lagen in mehr als zwei Drittel der Fälle Diagnose und Systemtherapiebeginn zeitnah beieinander.
Es gibt jedoch mit knapp einem Drittel einen erheblichen Anteil an Patienten, bei dem die adjuvante Behandlung zu spät begonnen wurde.

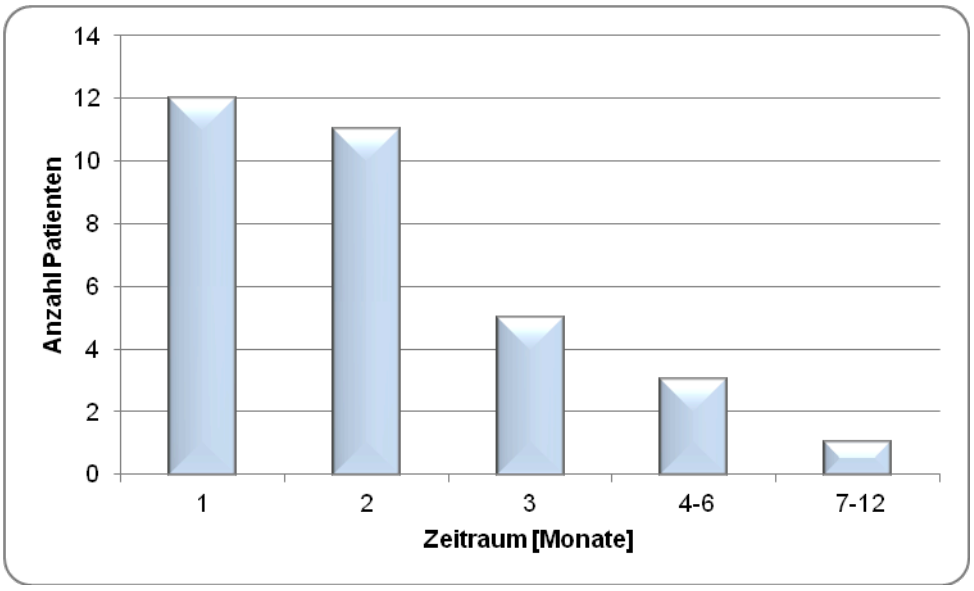


Abb. 18: Zeitraum in Monaten zwischen Erstdiagnose und Einleitung der adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei 32 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IB oder II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

3.2.4 Supportive Medikation bei Einleitung

Eine gute Begleitmedikation bei Einleitung ist für die Therapie-Compliance notwendig. In der Ulmer Universitätshautklinik erfolgt Einleitung der Interferonbehandlung stationär, um den Patienten mit initialen, vor allem grippeartigen Nebenwirkungen nicht allein zu lassen. Eine Datenanalyse diesbezüglich war daher gut möglich.

Abb. 19 zeigt die prozentuale Verteilung der supportiven Medikation bei Einleitung. Es geht deutlich hervor, dass Paracetamol (standardmäßig 1000mg) sehr häufig als Monosubstanz verabreicht wurde.

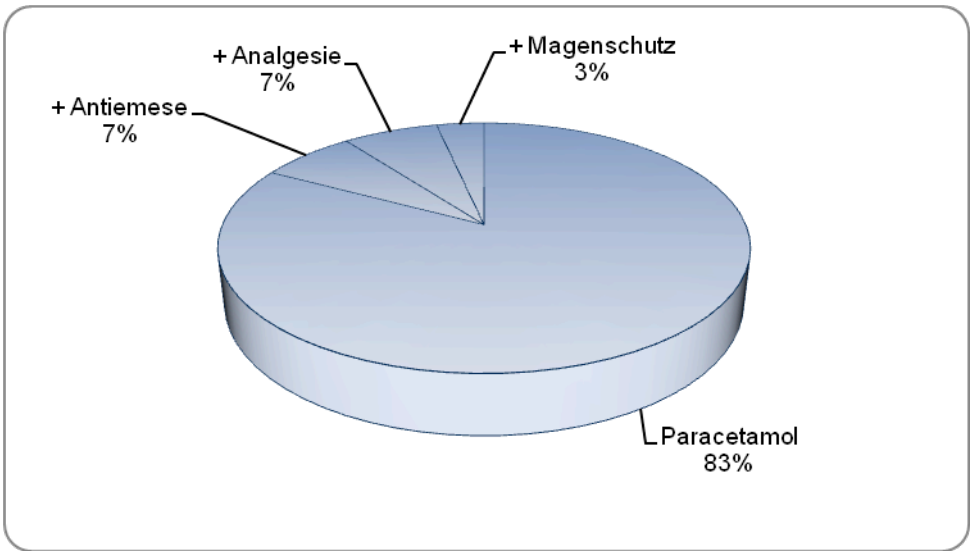


Abb. 19: Prozentuale Verteilung der Begleitmedikation bei 32 Einleitungen der adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IB oder II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

3.2.5 Nebenwirkungen

Interferone haben bekanntermaßen vielseitige Nebenwirkungen. Um diese für das Ulmer Patientenkollektiv zu verifizieren, wurden alle unerwünschten Wirkungen betrachtet. Diese sind in Tabelle 11 aufgeführt. Keine Angaben zu Nebenwirkungen machten lediglich 5 Patienten (15,6%).

Insgesamt wurde die Therapie von 32 Patienten begonnen; auf diese Anzahl bezieht sich die Häufigkeit. In den Akten waren häufig Mehrfachangaben dokumentiert.

Tabelle 11: Prozentuale Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 32 Patienten mit einer begonnen adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei einem malignen Melanom im Stadium IB oder II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009 (Mehrfachangaben waren möglich)

Anzahl Patienten	unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit [%]
11	Schüttelfrost	34,4
10	Fieber	31,3
6	Müdigkeit, Abgeschlagenheit	18,8
6	Übelkeit, Erbrechen	18,8
5	Glieder- und Gelenkschmerzen	15,6
4	Depressive Verstimmung	12,5

4	Schwindel	12,5
2	Diarrhö	6,3
2	Kopfschmerz	6,3
2	Appetitverlust	6,3
2	Unspezifische grippale Nebenwirkungen	6,3
1	Oberbauchbeschwerden	3,1
1	Antriebsschwäche	3,1
1	Dysästhesien	3,1
1	Leukozytopenie	3,1
1	Thrombozytopenie	3,1
1	Appetitverlust	3,1
1	Leberenzymerhöhung	3,1
1	Nervosität	3,1
1	Exazerbation Psoriasis vulgaris	3,1

3.2.6 Abbruchrate und –gründe

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Interferonen häufig vorzeitig beendet wird. Aus diesem Grund interessierte uns die Abbruchrate in Ulm.

Die Niedrigdosis-Interferontherapie wurde von 12 der 32 Patienten abgebrochen. Dies entspricht einer Rate von 37,5%. Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, stellten die Nebenwirken die häufigste Ursache dar.

Tabelle 12: Abbruchgründe der adjuvanten Niedrigdosis-Therapie bei 12 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IB oder II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Anzahl Patienten	**Abbruchgrund**
8	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
3	keine Angaben
1	Rezidiv des malignen Melanoms

3.2.7 Abbruchzeitraum

Neben den Gründen für ein vorzeitiges Beenden der Therapie wurde der Zeitraum betrachtet, innerhalb dessen es zum Abbruch kam.

Wie Abb. 20 demonstriert, brachen 91,7% der Patienten innerhalb eines Jahres ihre Therapie ab, in nur einem Fall war dies nach 12 Monaten der Fall.

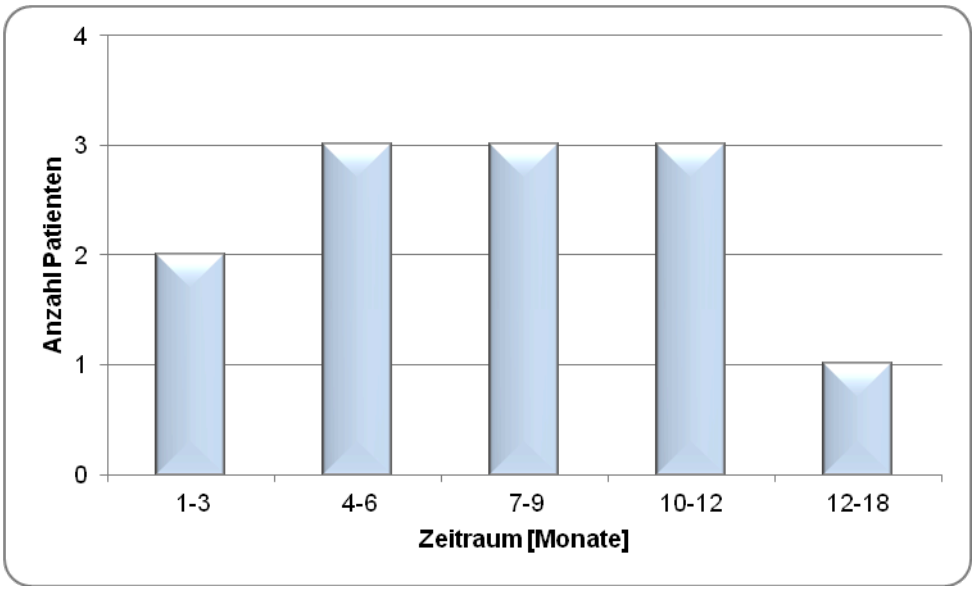


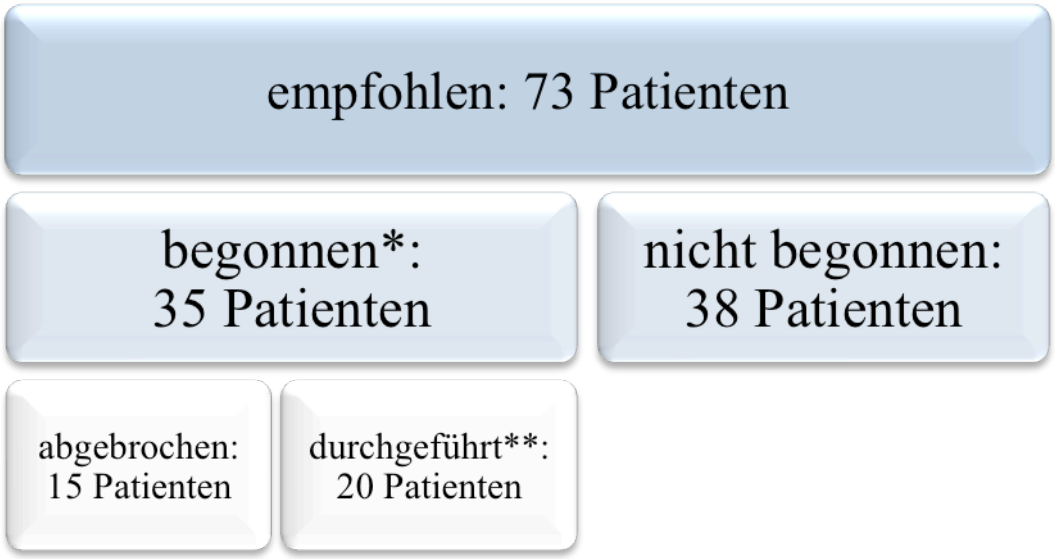
Abb. 20: Abbruchzeitraum in Monaten bei 12 Patienten mit adjuvanter Niedrigdosis-Interferontherapie bei einem malignen Melanom im Stadium IB oder II in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

3.3 Adjuvante Systemtherapie im Stadium III

3.3.1 Durchführung einer adjuvanten Therapie

Ab dem Stadium III wird eine adjuvante Hochdosis- oder Niedrigdosis-Interferontherapie empfohlen. Deshalb wurde dieses Stadium, in das 73 Patienten fielen, separat betrachtet. Von ihnen entschieden sich 35 (47,9%) dafür und 38 (52,1%) dagegen, wie in Abb. 21 zu sehen ist.

In der Hochrisikogruppe wird eine systemische Therapie also deutlich häufiger begonnen als in der Niedrigrisikogruppe. Dennoch brachen 15 von 35 Patienten (42,9%) ihre Therapie vorzeitig ab, während dagegen 20 Patienten (57,1%) sie beendeten.



* von diesen 35 Patienten erhielten 12 eine Niedrigdosis- und 23 eine Hochdosis-Therapie

** bei einem Patienten wurde die Dosis reduziert, bei einem weiteren Patienten die Therapie unterbrochen

Abb. 21: Anzahl Patienten mit Empfehlung einer adjuvanten Niedrigdosis- oder Hochdosis-Interferontherapie (n=73) bei einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009. Hier dargestellt ist die Anzahl der durchgeführten, nicht durchgeführten und abgebrochenen Behandlungen.

3.3.2 Gründe gegen eine adjuvante Therapie

Da trotz Stadium III über die Hälfte der Patienten keine adjuvante Systemtherapie begann, wurden die Gründe hierfür betrachtet.

In 8 Fällen (18,6%) wurde die Interferontherapie abgelehnt, bei 7 Patienten (16,3%) existierten Kontraindikationen:

- Depressionen (2x)
- primäre chronische Polyarthritis
- Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
- periphere arterielle Verschlusskrankheit und koronare Herzkrankheit
- Angststörung
- Karnofsky-Index < 30%.

Hier zeigt sich eine andere Verteilung der Gründe gegen die Therapie als in der Niedrigrisikogruppe – wie in Abb. 22 dargestellt: Der Anteil an Patienten, der eine fortführende Behandlung ablehnt, ist kleiner. Häufiger sprachen Progress und Kontraindikationen gegen eine Interferongabe. Unter „sonstige Gründe“ fällt hauptsächlich – wie in 5 von 9 Fällen – die bewusste Entscheidung für eine Nachsorge außerhalb der Ulmer Universitätsklinik.

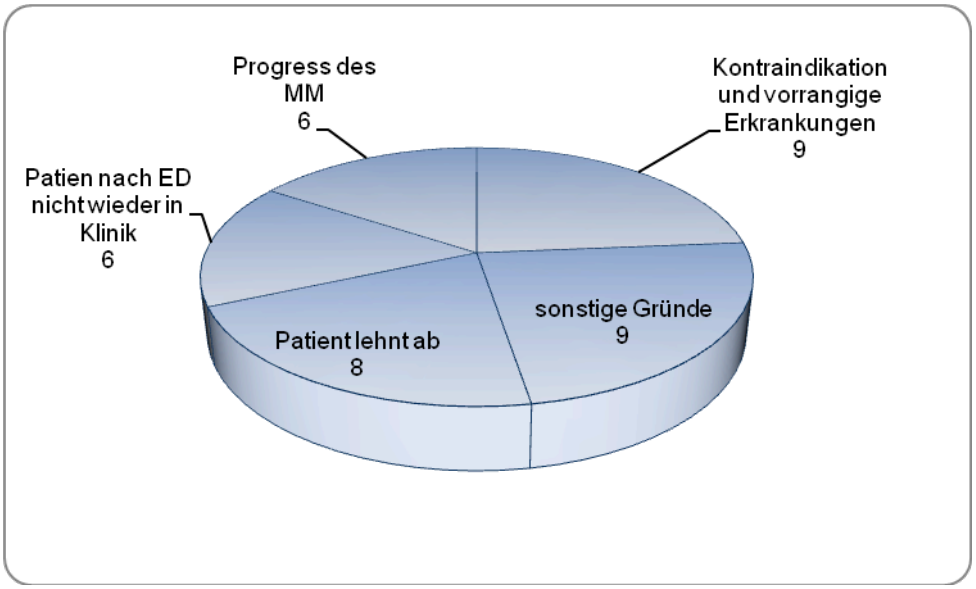


Abb. 22: Auflistung der Gründe gegen eine adjuvante Niedrigdosis- oder Hochdosis-Interferontherapie bei 38 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

ED Erstdiagnose, MM malignes Melanom

3.3.3 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und adjuvanter Therapie

Zu den 35 Patienten des Gesamtkollektivs werden nun 16 weitere in die Auswertung der Interferontherapie ab Stadium III eingeschlossen, da auch diese im Zeitraum 2004 bis 2009 in dieses Therapieschema fielen.

In 12 Fällen wurde ein malignes Melanom im Stadium III vor dem Jahr 2004 diagnostiziert, die Therapie jedoch wurde ab 2004 eingeleitet. Zwei Patienten waren bei Erstdiagnose im Stadium II, fielen jedoch später in das Stadium III und erhielten in diesem Zusammenhang eine adjuvante Systemtherapie entsprechend des Hochriskoprofils.

Alle folgenden Daten zur Interferontherapie im Stadium III beziehen sich daher auf 51 Patienten. Von diesen 51 Patienten erhielten 37 (72,5%) eine Hochdosis- und 14 Patienten (27,5%) eine Niedrigdosis-Therapie.

Wie Abb. 23 zeigt, wurde die Hochdosis-Therapie in 33 Fällen (89,2%) innerhalb 6 Monate nach Diagnosestelllung eingeleitet, zweimal vergingen jedoch bis zu 24 Monate und zweimal über 2 Jahre, bis es zur adjuvanten Systemtherapie kam. Hier ist das Zeitfenster sehr breit gefächert und über die Hälfte der Patienten fällt aus dem geforderten Intervall.

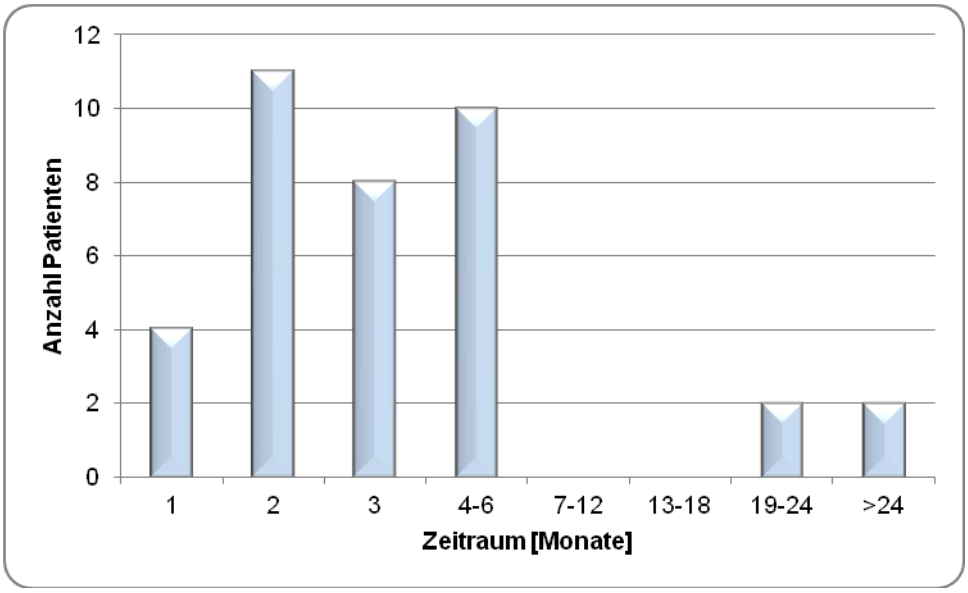


Abb. 23: Zeitraum in Monaten zwischen Erstdiagnose und Einleitung der adjuvanten Hochdosis-Interferontherapie bei 37 Patienten mit einem malignen Melanom in Stadium III an der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Die Einleitungszeit einer Niedrigdosis-Therapie im Stadium III reicht ebenfalls von einem Monat bis zu 2 Jahren, siehe Abb. 24.

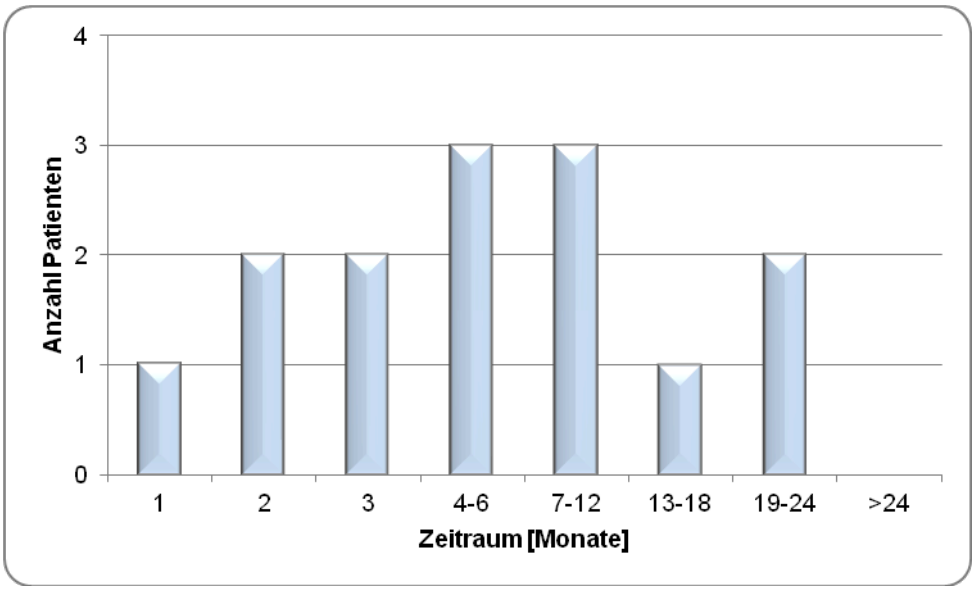


Abb. 24: Zeitraum in Monaten zwischen Erstdiagnose und Einleitung der adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei 14 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Während bei einem Großteil der Patienten im Stadium IB und II die adjuvante Therapie innerhalb des erforderlichen Zeitintervalls erfolgte, fanden in der Hochrisikogruppe viele Einleitungen deutlich später statt. Da hier sowohl von Seiten der Patienten als auch von Seiten des Behandlers eine höhere Motivation zur Systemtherapie ausgehen sollte, ist dieses Ergebnis überraschend.

3.3.4 Supportive Medikation bei Einleitung

Betrachtet wurde wiederum die Begleitmedikation bei Einleitung in der Hochrisikogruppe; hier wurde zwischen Hoch- und Niedrigdosis unterschieden.

Im Rahmen einer begleitenden Therapie bei Hochdosis-Einleitung wird auf ein breiteres Spektrum an dafür zur Verfügung stehenden Pharmaka zurückgegriffen als beim Niedrigdosis-Schema, siehe Abb. 25 und 26, da der Bedarf einer begleitenden Behandlung im Hochdosis-Kollektiv möglicherweise größer ist.

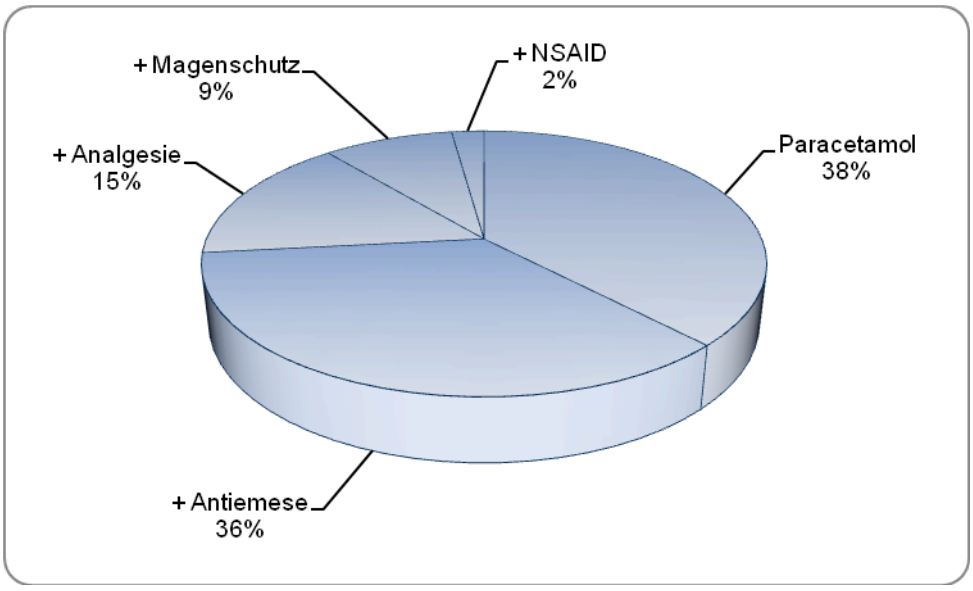


Abb. 25: Prozentuale Verteilung der Begleitmedikation bei 37 Einleitungen der adjuvanten Hochdosis-Interferontherapie bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drugs (engl.)

Ein Vergleich zwischen Hoch- und Niedrigdosis-Interferontherapie bezüglich der Begleitmedikation zeigt, dass Paracetamol als Monosubstanz häufiger in der Niedrigdosis-Einleitung eingesetzt wird. Die supportive Medikation korreliert nicht mit der Risikogruppe, sondern mit der applizierten Interferondosis.

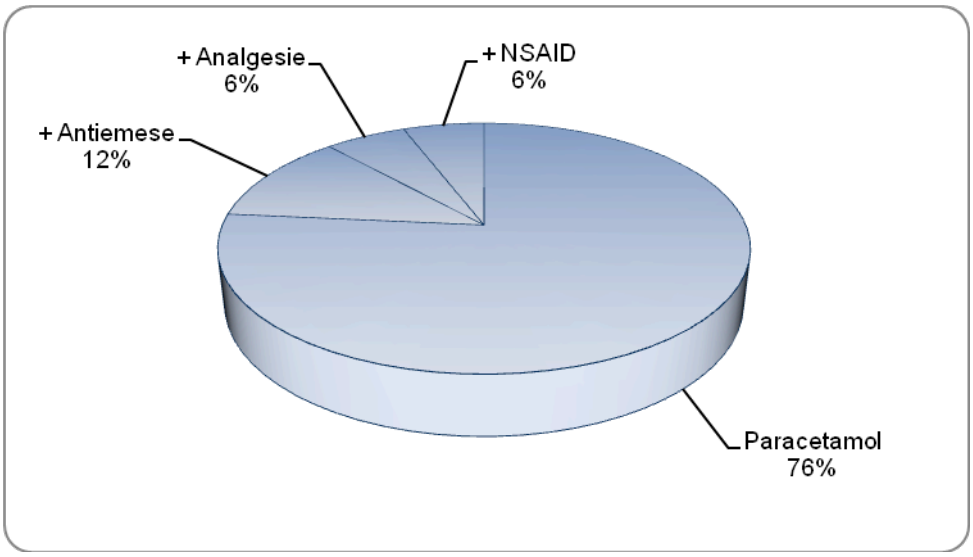


Abb. 26: Prozentuale Verteilung der Begleitmedikation bei 14 Einleitungen der adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drugs (engl.)

3.3.5 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum beim Hochdosis-Schema ist größer als beim Niedrigdosis-Schema. Dies geht aus Tabelle 13 hervor, Mehrfachangaben waren möglich:

Tabelle 13: Prozentuale Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 37 Patienten mit einer begonnen adjuvanten Hochdosis-Interferontherapie bei einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009 (Mehrfachangaben waren möglich)

Anzahl Patienten	unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit [%]
14	Fieber	37,8
14	Übelkeit, Erbrechen	37,8
13	Schüttelfrost	35,1
10	Glieder- und Gelenkschmerzen	27,0
8	Müdigkeit, Abgeschlagenheit	21,6
6	Leberenzymerhöhung	16,2
5	Depressive Verstimmung	13,5
5	Appetitverlust	13,5
3	Nachtschweiß	8,1
3	Diarrhö	8,1
3	Leukozytopenie	8,1
2	Kopfschmerz	5,4
2	Reizhusten	5,4
1	Unspezifische grippale Nebenwirkungen	2,7
1	Thrombozytopenie	2,7
1	Appetitverlust	2,7
1	Oberbauchbeschwerden	2,7
1	Antriebsschwäche	2,7
1	Atemnot	2,7
1	Nervosität	2,7
1	Reaktive Arthritis	2,7
1	Tenesmen	2,7

1	Haarausfall	2,7
1	Erhöhung Kreatinikinase	2,7
1	Infektion der Injektionsstelle	2,7

Die im Stadium III mit einer Niedrigdosis-Therapie behandelten Patienten gaben die in Tabelle 3-6 aufgeführten Nebenwirkungen an. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen decken sich mit der in Tabelle 14 erhobenen und könnten zusammengefasst werden. Unsere Systematik jedoch trennt dies.

Tabelle 11: Prozentuale Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 14 Patienten mit einer begonnen adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009 (Mehrfachangaben waren möglich)

Anzahl Patienten	**unerwünschte Arzneimittelwirkung**	**Häufigkeit [%]**
4	Fieber	28,6
4	Schüttelfrost	28,6
2	Übelkeit, Erbrechen	14,3
2	Kopfschmerz	14,3
2	Leberenzymerhöhung	14,3
1	Depressive Verstimmung	7,1
1	Diarrhö	7,1
1	Reizhusten	7,1
1	Unspezifische grippale Nebenwirkungen	7,1
1	Antriebsschwäche	7,1
1	Glieder- und Gelenkschmerzen	7,1
1	Unspezifische grippale Nebenwirkungen	7,1
1	Nervosität	7,1

Aus beiden Tabellen ist ersichtlich, dass Fieber und Schüttelfrost sowohl bei Niedrig- als auch Hochdosis-Interferontherapie die häufigsten Nebenwirkungen darstellen. Insgesamt

traten bei der Niedrigdosis-Therapie weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf; dies ist unabhängig vom Tumorstadium.

3.3.6 Abbruchrate und –gründe

Im Stadium III wurden 37 Patienten nach dem Hochdosis-Schema behandelt, 24 von ihnen (64,9%) brachen diese wieder ab. Im selben Stadium erhielten 14 Patienten eine Niedrigdosis-Therapie, davon beendeten 3 wiederum (21,4%) zu früh die Behandlung.
Insgesamt brachen über die Hälfte (52,9%) aller eingeleiteten Patienten vorzeitig ab. Somit wurden im Stadium III zwar mehr Patienten systemisch behandelt als im Stadium IB und II, die Abbruchrate der Therapie ist jedoch deutlich höher.

Beim Hochdosis-Schema waren wiederum die Nebenwirkungen Hauptursache für einen Abbruch der Behandlung, in einem Fünftel der Fälle war das Auftreten einer Fernmetastasierung der Grund hierfür – wie in Tabelle 15 veranschaulicht.

Tabelle 12: Abbruchgründe der adjuvanten Hochdosis-Therapie bei 24 Patienten mit einem malignen Melanom in Stadium III an der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Anzahl Patienten	Abbruchgrund
15	Nebenwirkungen
5	Progress des malignen Melanoms
4	keine Angaben

Beim Niedrigdosis-Schema kam es bei einem Patienten im Stadium III zum vorzeitigen Abbruch wegen Suizidalität, ein weiterer litt unter einer reaktivierten Depression. In einem dritten Fall bleibt der Grund unklar.

3.3.7 Abbruchzeitraum

Kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Hochdosis-Therapie, trat dies in einem Drittel der Fälle innerhalb der ersten drei Monate nach Einleitung auf.

Eine zweite Abbruchspitze trat zwischen 4 und 6 Monaten auf, nur ein Patient führte sie länger als ein halbes Jahr durch, siehe Abb. 27. In einem Fall ist der genaue Zeitpunkt unbekannt.

Somit brachen 91,7% innerhalb des ersten halben Jahres nach Einleitung ihre adjuvante Therapie ab. Dies ist deutlich früher als bei Patienten, die im Stadium IB und II ein Niedrigdosis-Schema erhielten.

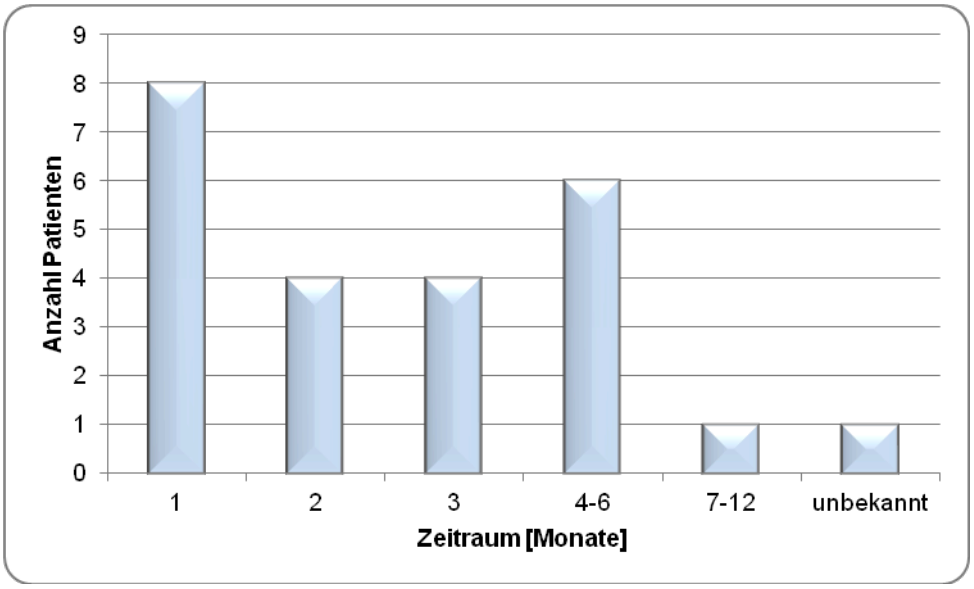


Abb. 27: Abbruchzeitraum in Monaten bei 24 Patienten mit adjuvanter Hochgdosis-Interferontherapie bei einem malignen Melanom im Stadium III in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Die Niedrigdosis-Therapie beendete ein Patient im Stadium III vorzeitig nach 2 Monaten, ein weiterer nach 4 Monaten und in einem Fall ist der genaue Zeitpunkt nicht dokumentiert.

3.4 Therapieformen im Stadium IV

3.4.1 Anzahl Patienten im Stadium IV

Von Januar 2004 bis Dezember 2009 wurde bei 29 Patienten ein malignes Melanom im Stadium IV nach AJCC 2001 diagnostiziert.
Desweiteren wurden 43 Patienten mit Fernmetastasen behandelt, deren Erstdiagnose vor Januar 2004 lag.
Hinzu kommen 31 Patienten aus dem Gesamtkollektiv, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 2004 und 2009 noch keine Fernmetastasierung aufwiesen, innerhalb dieses Zeitraumes jedoch in das Stadium IV fielen.
Insgesamt wurden also zwischen Januar 2004 und Dezember 2009 in der Ulmer Universitätshautklinik 103 Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom betreut. Hiervon handelte es sich bei einem Drittel um einen Primärfall, zwei Drittel kommen aus einem Progress zustande.

3.4.2 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Progress in das Stadium IV

Betrachtet werden zunächst diejenigen 74 Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Fernmetastasierung aufwiesen.
Der Zeitraum, in dem die Patienten in das Stadium IV fielen, ist groß. Bei einem Drittel des Kollektivs war der Progress bereits innerhalb eines Jahres festzustellen. 45 von 74 Patienten (60,8%) wiesen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung eine Fernmetastasierung auf.
Bis zu 20 Jahre vergingen zwischen Erstdiagnose und Metastasierung. Dennoch nimmt die Häufigkeit ab. Ein Progress des malignen Melanoms ins Stadium IV scheint also (sofern dieses nicht bereits bei Erstdiagnose vorlag) recht frühzeitig einzutreten. Eine Metastasierung, die 10 Jahre oder später nach Erkrankung entsteht, betrifft vorwiegend Einzelfälle. Dies demonstriert Abb. 28.

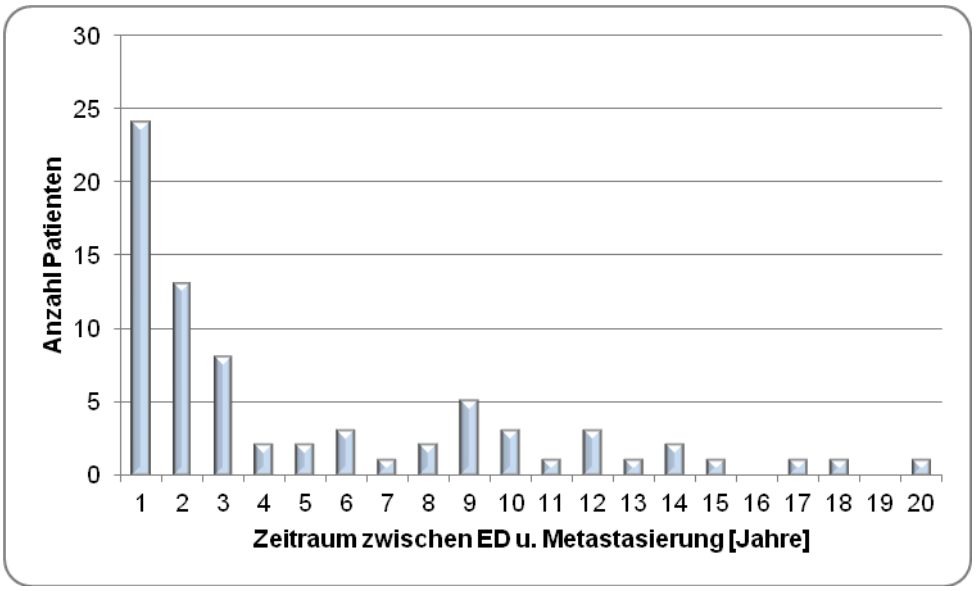


Abb. 28: Zeitraum in Jahren zwischen Erstdiagnose (ED) eines malignen Melanoms ohne Fernmetastasierung und Eintreten des metastasierten Stadiums bei 74 Patienten in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

3.4.3 Lokalisation der Fernmetastasen

Bei insgesamt 103 Patienten traten Fernmetastasen auf.

Abb. 29 zeigt, wie häufig einzelne Organe von Filiae betroffen waren:

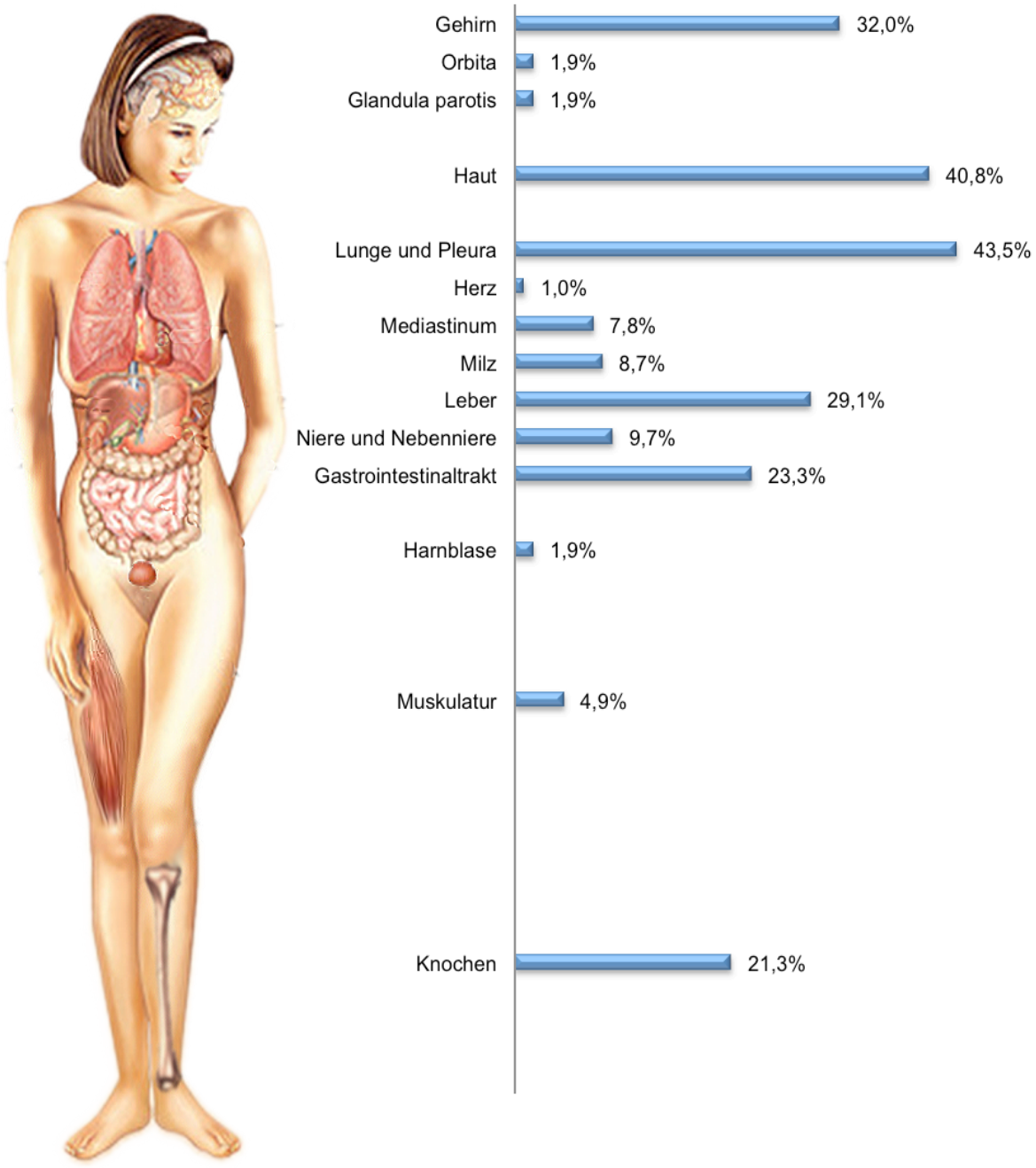


Abb. 29: Lokalisation der Fernmetastasen bei 103 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IV in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009 (Mehrfachangaben waren möglich)

Quelle: fotolia.com/Bildnummer 432855552 © Henrie. Lizenz gekauft am 08.02.2014 Bildbearbeitung: Jana Walter

3.4.4 Therapiekonzepte

Die Therapie im Stadium IV gestaltete sich vielseitig: In 15 Fällen (14,6%) fand keine Behandlung statt. Gründe hierfür waren eine externe Nachbetreuung, ein Karnofsky-Index von <30% sowie der ausdrückliche Wunsch des Patienten.

Die unterschiedlichen Therapieformen im Stadium IV zeigt Abb. 30. Knapp über 60% der Patienten erhielten eine Systemtherapie; diese macht somit den größten Anteil der Behandlungsformen aus. Hier kamen verschiedene Kombinationsverfahren zum Einsatz, die separat erläutert werden.

Es folgen chirurgische Optionen mit 40% und die Radiatio mit insgesamt 33%.

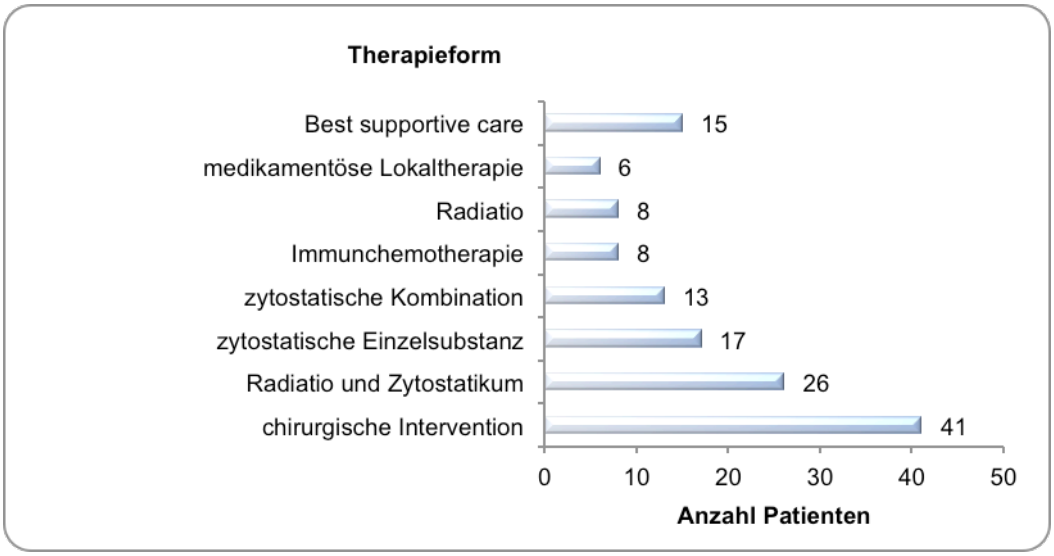


Abb. 30: Therapieformen im Stadium IV des malignen Melanoms bei 103 Patienten in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009 (Mehrfachangaben waren möglich)

Zur chirurgischen Therapie gehören hauptsächlich die Lymphknotenexstirpation und die lokale Ablation kutaner Filiae. In 11 Fällen sah die Behandlung wie folgt aus:

- Laserkoagulation von Magenschleimhautinfiltraten
- Leberteilresektion bei Lebermetastasen
- Unterschenkelamputation bei Satellitenmetastasen
- Nephrektomie bei Nierenmetastasen
- Exstirpation abdominaler Filiae mit Hysterektomie
- Tumordebulking und Resektion des Musculus rectus abdominis sowie des Colon descendens
- Cyperknife-Radiochirurgie einer Hirnmetastase

- Hysterektomie mit Adnexektomie bei melanomverdächtigem Unterbauchtumor
- Parotidektomie bei Metastasen der Glandula parotis
- Exstirpation eines Harnblasentumors
- Exstirpation von Orbitametastasen.

Insgesamt 34 Patienten erhielten eine Bestrahlung. In meist palliativer Intention wurde sie bei zerebralen, ossären, kutanen und Lymphknotenmetastasen eingesetzt. Haufig geschieht dies in Kombination mit einer Systemtherapie.

3.4.5 Zytostatische Therapie

Bei 17 Patienten kam eine Monochemotherapie, bei 13 eine Polychemotherapie zum Einsatz. Damit ist eine alleinige zytostatische Therapie in 30,9% der Fälle Option der Wahl gewesen. Tabelle 16 zeigt die dafür verwendeten Substanzen:

Tabelle 16: Eingesetzte Zytostatika (als Mono- oder Kombinationstherapie) ohne Radiatio im Stadium IV des malignen Melanoms bei 30 Patienten in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

	Anzahl Patienten	**Substanz**
Einzelsubstanz	8	Dacarbazin
	5	Temozolomid
	4	Fotemustin
Kombination	8	Carboplatin + Paclitaxel
	2	BHD-Schema: Bis-Chloroethylnitrosourea (Carmustin) Hydroxurea Dacarbazin
	1	Dacarbazin + Fotemustin
	1	Dacarbazin + Temozolomid
	1	Fotemustin + Vindesmin

Eine Immunchemotherapie wurde in 8 Fällen eingesetzt. Dabei wurden die in Tabelle 17 aufgezeigten Schemata angewendet:

Tabelle 13: In Kombination mit Interferon eingesetzte Zytostatika im Stadium IV des malignen Melanoms bei 8 Patienten in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Anzahl Patienten	Schema
4	Interferon + Dacarbazin
2	Interferon + Temozolomid
1	zunächst Interferon, dann Dacarbazin + Fotemustin
1	zunächst Interferon, dann Temozolomid + Paclitaxel/Carboplatin

Zytostatika wurden also nicht nur als Monosubstanz, sondern auch in Kombination mit Interferon oder Radiatio bzw. aufeinanderfolgend verabreicht, so dass sie in insgesamt 85 Fällen eingesetzt wurden.

Das am häufigsten angewandte Therapeutikum war mit über 25% Dacarbazin, gefolgt von Temozolomid mit 20,0%. Die genaue Verteilung ist in Abb. 31 aufgezeigt.

Ebenfalls häufig erhielten die Patienten Carboplatin und Paclitaxel. Vereinzelt kamen Vindesin, Carmustin, Hydroxurea, Gemcitabine und Treosulfan zum Einsatz.

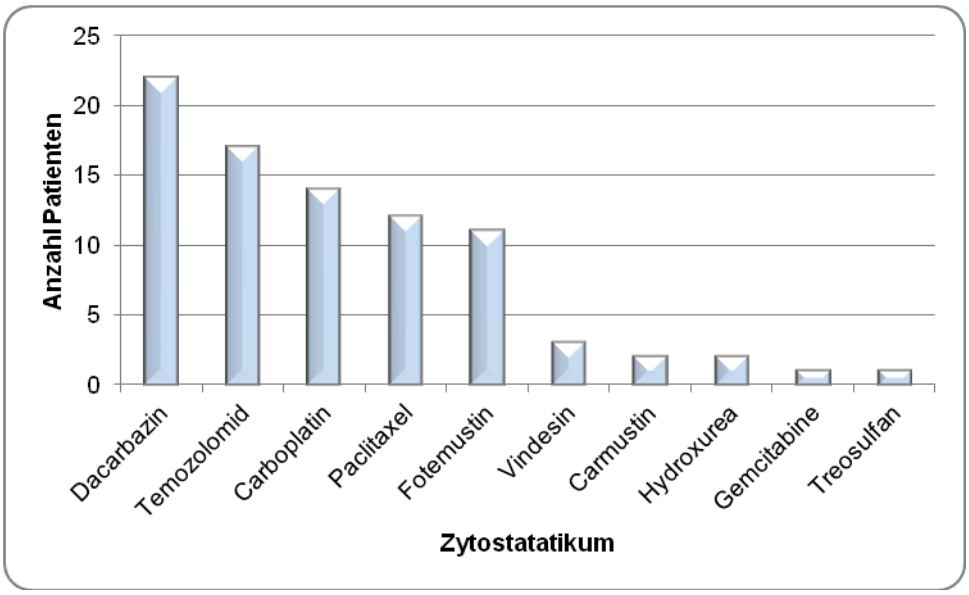


Abb. 31: Auflistung aller angewandten Zytostatika im Stadium IV des malignen Melanoms in insgesamt 85 Fällen in der Universitätshautklinik Ulm von 2004 bis 2009

Wie aus all diesen vielseitigen Behandlungsformen hervorgeht, zeichnet sich für das Stadium IV des malignen Melanoms kein einheitliches Therapiekonzept im Sinne eines Goldstandards ab.

4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Studie konzipiert. Ziel war es, das Kollektiv der Melanompatienten unter epidemiologischen Aspekten zu betrachten und das Therapiemanagement zu analysieren. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2004 und Dezember 2009 in der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm eine Erstdiagnose eines malignen Melanoms ab Tumorstadium IB hatten bzw. wegen eines solchen behandelt worden waren.

4.1 Patientenkollektiv mit Erstdiagnose

Die epidemiologische Erhebung ermittelt Versorgungszahlen der Universitätshautklinik Ulm: Über einen Zeitraum von 6 Jahren wurden 269 Melanompatienten betreut. Dies bedeutet, dass wir etwa 45 Patienten pro Jahr mit Indikation für eine Systemtherapie haben und eine Inzidenz von 1,8/100.000 Einwohner/Jahr sehen. Zahlen dieser Art sind neu für Süddeutschland und bieten eine Grundlage zur Feststellung des Versorgungsbedarfs.
Insgesamt sehen wir im Hauttumorzentrum Ulm etwa 160 primäre Melanomfälle im Jahr. Bei einem Versorgungsgebiet von 2,5 Millionen Einwohnern liegt die Inzidenz bei 6,4/100.000 Einwohnern/Jahr und damit unter dem zu erwartenden Bundesdurchschnitt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die zusätzliche Abdeckung des dermatologischen Sektors durch das Bundeswehrkrankenhaus Ulm sein. Genaue Zahlen liegen nicht vor.

Desweiteren werden durch die Analyse der Epidemiologie wichtige prognostische Informationen gewonnen.
Die Geschlechterverteilung in unserem Kollektiv war bei Erstdiagnose annähernd gleich. Bekannt ist, dass das maligne Melanom 1,5-mal häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt (Fritsch 2009). Diese Angaben stehen keinesfalls im Widerspruch zu vorliegender Studie, da ausschließlich Patienten mit einer Tumordicke ab 1,5mm eingeschlossen worden waren und das männliche Geschlecht als prognostisch ungünstiger Faktor gilt. Somit ist der Anteil an männlichen Patienten größer.
Die höchste Melanominzidenz wird für Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr beschrieben (Garbe 1997, Garbe und Blum 2001). Das Ulmer Patientengut war im Schnitt etwas älter. Zusammengefasst sind also das männliche Geschlecht und ein höheres Alter ungünstige Faktoren. Dies ist in der Literatur beschrieben (Garbe et al. 2012).

Betrachtet man die histologischen Subtypen der malignen Melanome unseres Kontingentes, sieht man, dass das noduläre maligne Melanom (NMM) häufiger vertreten ist als es laut Zentralregister bei Primärfällen zu erwarten wäre. Dies ist wiederum in der Tatsache begründet, dass ausschließlich Patienten ab einer Tumordicke von 1,5mm eingeschlossen worden waren. Das oftmals später diagnostizierte akral-lentiginöse Melanom (ALM) macht in unserer Erhebung einen größeren Anteil aus als in epidemiologischen Erhebungen (Fritsch 2009). Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) fällt optisch auf, kann also früher diagnostiziert werden und kommt im Ulmer Patientenkollektiv seltener vor.
Die Tumorlokalisation variiert in Abhängigkeit vom Geschlecht und zeigt eine bekannte Verteilung: bei Frauen finden wir eine Prädominanz an den Beinen, bei Männern am Rumpf (Eigentler et al. 2007).
Vergleiche bezüglich der Tumordicke nach Breslow – einem wichtigen prognostischen Parameter – mit dem Tumorregister sind von begrenztem Wert. In den 1980er Jahren wurde in der Bundesrepublik Deutschland ein deutlicher Rückgang der Tumordicke beobachtet (Eigentler et al. 2007). Da wir ein Patientengut ab einer Tumordicke von 1,5mm untersuchten, stellt eine höhere Tumordicke eine kollektivspezifische Diskrepanz dar.
Aus genau diesem Grunde waren in unserer Untersuchung die Clark-Level höher und die Ulzerationen häufiger als in der Studienlage beschrieben (Landthaler 1990).
Die klinische Stadienverteilung bei Erstdiagnose eines malignen Melanoms mit Indikation zur Systemtherapie zeigt einen hohen Anteil an Patienten im Tumorstadium II und III nach AJCC 2001. Dies entspricht gewiss nicht der Stadienverteilung bei Primärfällen, da eine Tumordicke ab 1,5mm Einschlusskriterium vorliegender Studie war.
Bemerkenswert ist, dass über einen Zeitraum von 6 Jahren hinweg der Anteil unserer Melanompatienten ungefähr konstant bleibt: Die Klinik wurde im Jahr 2002 gegründet und hat von Beginn an hohe Patientenzahlen genossen. Da die Inzidenz des malignen Melanoms zunimmt, könnten diese Zahlen jedoch steigen. Eine solche Analyse ist daher bedeutsam für die weitere Planung von Versorgungsressourcen.

4.2 Adjuvante Systemtherapie im Stadium IB und II

Für den Zeitraum der Studie galt gemäß der Deutschen Leitlinie für das maligne Melanom die Empfehlung einer adjuvanten Niedrigdosis-Interferontherapie bei Patienten im Stadium IB und II nach AJCC 2001 (Garbe et al. 2005). Diese Empfehlung ging aus bisher drei mit

niedrigdosiertem Interferon-alpha durchgeführten prospektiv randomisierten Studien hervor, in denen mit Interferon-alpha 3x3Mio I.E./Woche über einen Zeitraum von 6 bis 18 Monaten behandelt wurde. In jeder dieser Studien zeigte sich eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit (Grob et al. 1998, Pehamberger et al. 1998, Cameron et al. 2001).

Aus unserem Gesamtkollektiv traf diese Empfehlung auf 140 Patienten zu, also 23 pro Jahr. Da die Einleitung einer Interferontherapie im niedergelassenen Sektor nicht angeboten wird, spielt die Universitätshautklinik Ulm für die leitliniengerechte Versorgung der Melanompatienten eine wichtige Rolle.

Die Analyse der adjuvanten Therapie im Stadium IB und II zeigt, dass sich die Anzahl der Patienten mit Behandlungsempfehlung weit von der Anzahl der Patienten unterscheidet, die diese tatsächlich durchgeführt hat. Außerdem gab es eine hohe Abbruchrate, so dass die klinische Praxis stark von der Leitlinienempfehlung abweicht. Wir haben die möglichen Gründe näher charakterisiert.

Die Erhebung ergab, dass ein Drittel der Patienten trotz eindringlicher Aufklärung die Interferontherapie bewusst ablehnte. Der Benefit des rezidivfreien Überlebens scheint oftmals aus Patientensicht die Nebenwirkungen nicht aufzuwiegen.

Die Akten dokumentieren häufig Kontraindikationen, auch wenn diese aus Sicht des Herstellers nicht bestehen. Behandelnde Ärzte der Universitätshautklinik Ulm setzen möglicherweise Vorerkrankungen mit Kontraindikationen gleich. Interessant ist hier folgender Aspekt:

Für Patienten mit einer bekannten Autoimmunerkrankung bzw. einer Prädisposition hierfür wird eine engmaschige Kontrolluntersuchung unter Interferontherapie bezüglich der Symptome dieser Grunderkrankung empfohlen. Eine Gegenanzeige stellt diese Krankheitsgruppe jedoch nicht dar. An der Ulmer Universitätshautklinik fielen Patienten mit Psoriasis-Arthritis, Dermatomyositis, multipler Sklerose, Morbus Basedow, Morbus Bechterew, rheumatischen Beschwerden unklarer Genese und Colitis ulcerosa komplett aus der Interferonbehandlung heraus. Die Ärzte in Ulm sahen in diesen Erkrankungen also Kontraindikationen. Dies ist nicht unberechtigt, da unter Interferonbehandlung tatsächlich das Auftreten verschiedener Autoimmunphänomene beschrieben ist (Roche 2010). Bei Patienten mit Vorliegen einer solchen Erkrankung ist Zurückhaltung sinnvoll, muss allerdings nicht grundsätzlich als Kontraindikation interpretiert werden.

Knapp 12% der Melanompatienten stellten sich nach Erstdiagnose nicht wieder in Ulm vor. Dieser Anteil ist möglicherweise auf das geographisch weitgefächerte Einzugsgebiet der Universitätshautklinik zurückzuführen. Vergleichsdaten hierzu existieren nicht.
Einzelfälle wie Progress der Erkrankung oder eine Misteltherapie sind akzeptable Gründe gegen die Einleitung mit Interferonen.
Trotz Einsicht jeder einzelnen Akte ist bei 25% der Patienten keine Dokumentation über etwaige Kontraindikationen oder individuelle Entschlüsse vorhanden, so dass eine rückwirkende Überprüfung der Entscheidungswege nicht möglich ist. Verantwortlich hierfür könnten häufig wechselnde Ärzte in den Nachsorgesprechstunden oder das Fehlen standardisierter Nachsorgeschemata sein (in Vorbereitung auf die Zertifizierung des Hauttumorzentrums wurden diese erst im Jahr 2008 etabliert).
Zum einen besteht hier erheblicher Verbesserungsbedarf seitens der Klinik, zum anderen scheint für Patienten selbst die Behandlungsmotivation im Tumorstadium IB und II eher gering zu sein.
Wurde die Behandlung mit einer Niedrigdosis-Interferontherapie begonnen, brach über ein Drittel der Patienten innerhalb des ersten Jahres die Therapie wieder ab. Dabei ist die Abbruchrate konstant auf dieses erste Jahr verteilt. Bekannt ist, dass Nebenwirkungen, die ein Hauptgrund hierfür waren, unter Interferontherapie zu jedem Zeitpunkt auftreten können. Das Spektrum geht mit der Literatur konform:
In einer 1998 von Grob et al. durchgeführten Studie waren bei einer Niedrigdosis-Therapie grippeähnliche Nebenwirkungen mit 52% aufgeführt, gefolgt von allgemeiner Schwäche mit 48%. Das Auftreten einer Depression bewegt sich mit 16% in ähnlicher Größenordnung wie bei unserem Patientenkollektiv (Grob et al. 1998). Wegen der Nebenwirkungen kam es in einem Drittel der Fälle zum vorzeitigen Abbruch der Niedrigdosis-Interferontherapie. Die Abbruchrate in Ulm ist doppelt so hoch wie in der Literatur beschrieben (Grob et al. 1998, Kirkwood et al. 2002). Diese immense Abbruchrate mag in der Tatsache begründet sein, dass im Rahmen klinischer Studien alle Patienten vom gleichen Untersucher engmaschig betreut werden. In der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm wechselt das Assistenzarztteam (durch die vorgegebene Facharztrotation) und es herrscht in der Hochschulambulanz eine hohe Personalfluktuation, so dass Kontinuität und Erfahrung in der Melanomnachsorge nicht immer gewährleistet sind. Vorliegende Studie kann nicht zeigen, dass deswegen die Abbruchrate so hoch ist. Dennoch

wäre dieser Aspekt separat untersuchenswert, zumal dieser Punkt in Befragungen des Hauttumorzentrums immer wieder von Patienten kritisiert wird.

Die Einleitung der Niedrigdosis-Therapie erfolgte zu 75% mit einer begleitenden Medikation in Form von Paracetamol. Aus der Palette der zur Verfügung stehenden Supportivsubstanzen wurde nur zaghaft ausgewählt. Es könnten noch mehr Nebenwirkungen gelindert bzw. verhindert werden, wenn bereits bei Einleitung eine ausreichende Begleitmedikation verabreicht werden würde. Standardisierte Therapieschemata müssen etabliert werden, damit im Rahmen eines stationären Behandlungsbeginns auf ein vielseitiges Spektrum der supportiven Medikation zurückgegriffen werden kann. Möglichweise ist dies den behandelnden Ärzten völlig unbekannt. Desweiteren muss die begleitende Therapie bei Einleitung individuell an die Beschwerden einzelner Patienten angepasst werden. Dieser Aspekt wurde bisher im klinischen Alltag nicht berücksichtigt.

Die zunehmende klinische Erfahrung in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil von Interferonen führte im Jahr 2007 zur Einführung einer „Interdisziplinären Empfehlung zum Nebenwirkungsmanagment einer Interferon-alpha-Therapie“, die einen Überblick über Pathomechanismen, Häufigkeit und optimale Therapiestrategien der Nebenwirkungen gibt (Hauschild et al. 2008). Daraus hervor gehen ebenfalls die detaillierten Empfehlungen zur supportiven Therapie bei Einleitung der Interferon-Behandlung.

Diese Empfehlungen sollten sich im Alltag etablieren. Umfangreiches Erfragen möglicher Nebenwirkungen und ein gezieltes Management dieser könnte die Behandlungsmotivation der Patienten erhöhen und die Therapieabbruchrate senken.

Zwischen Operation bzw. exaktem Staging und Einleitung der adjuvanten Interferontherapie sollten maximal 6 Wochen vergehen (Roche 2012). Bei einem Drittel der Patienten im Stadium IB und II wird dieses Zeitfenster zum Teil erheblich überschritten. Hier muss das Zeitmanagement verbessert werden. Eine engmaschige Nachsorge sowie eine kontinuierliche Betreuung durch dieselben behandelnden Ärzte sind Ansatzpunkte für einen Fortschritt diesbezüglich.

Zusammenfassend zeigt die Analyse der Niedrigdosis-Interferontherapie, aus welchen Gründen die Umsetzung der Leitlinie in die klinische Praxis deutliche Defizite aufweist. Gleichzeitig bietet sie jedoch Grundlagen für ein Verbesserungsmanagement. Eine intensive, engmaschige Patientenbetreuung, insbesondere in den ersten 12 Monaten der Behandlung, könnte möglicherweise die Compliance und somit die Umsetzung der Therapieempfehlungen für das maligne Melanom gemäß der Leitlinie erhöhen.

4.3 Adjuvante Systemtherapie im Stadium III

Im Tumorstadium III des malignen Melanoms wird laut Deutscher Leitlinie eine adjuvante Hochdosis- oder Niedrigdosis-Interferontherapie empfohlen (Garbe et al. 2005).
Im Rahmen der Studie E1684 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wurden 287 Patienten mit reseziertem kutanen Hochrisikomelanom und regionären Lymphknotenmetastasen mit Interferon-alpha-2b behandelt (20 Mio I.E./m² i.v. 5-mal wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von 10 Mio I.E./m² s.c. 3-mal wöchentlich über 11 Monate) oder blieben in einer Kontrollgruppe ohne Therapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungsphase von 6,9 Jahren war das Gesamtüberleben der behandelten Gruppe signifikant verlängert: 3,82 versus 2,78 Jahre (Kirkwood et al. 1996). Dieses „Kirkwood-Schema“ wurde als Hochdosis-Schema in der Ulmer Universitätshautklinik etabliert.
Eine Niedrigdosis-Therapie im Stadium III gilt ebenfalls als leitliniengerecht. Es konnte in fünf randomisierten Studien zunächst kein Effekt auf das rezidivfreie oder das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Cameron et al. 2002, Cascinelli 1995, Hancock et al. 2004, Kirkwood et al. 2000, Kleeberg et al. 2004). Erst 2010 zeigten Morcellin et al. in einer Metaanalyse aus 14 randomisierten Studien mit mehr als 8000 Patienten, dass eine adjuvante Interferontherapie sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben statistisch signifikant verbessert (Morcellin et al. 2010). Da dies unabhängig von der Dosierung ist, gelten nach wie vor die Niedrig- und Hochdosisgabe als leitliniengerechte Therapie im Stadium III.

Trotz dieser Empfehlung wurden nicht alle Patienten des Ulmer Kollektivs im Hochrisikostadium mit einer Interferontherapie behandelt. Ein Grund hierfür waren wiederum Kontraindikationen, die zum Teil mit denen in Studien aufgeführten übereinstimmen (Hancock et al. 2004).
Noch einmal soll ein besonderes Augenmerk auf Autoimmunerkrankungen gerichtet werden, da in Ulm beim Vorliegen dieser zurückhaltend oder häufig nicht mit Interferonen behandelt wurde. Gogas und Kirkwood gehen davon aus, dass Autoimmunität mit verbessertem rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben verbunden ist. Grund hierfür ist eine Untersuchung von 200 mit einer Hochdosis-Interferontherapie behandelten Patienten: Bei 52 Patienten (26%) wurden Autoantikörper im Serum (antithyroidale, antinukleäre, anti-DNA und anti-Cardiolipin-Autoantikörper) und die klinische Manifestation einer Autoimmunreaktion beobachtet. Von 148 Patienten ohne Autoimmunität (73%) wiesen 108 ein

Rezidiv auf, während dagegen nur 7 von 52 Patienten mit Autoimmunität (13%) eines zeigten. Eine unter Interferontherapie entstehende bzw. bereits vorhandene Autoimmunität scheint sogar mit verbessertem rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben verbunden zu sein (Gogas et al. 2006). Dieses Phänomen konnte in unserer Studie aufgrund geringer Fallzahlen und teilweise unvollständiger Dokumentation nicht beobachtet werden.
Möglicherweise sollten Autoimmunerkrankungen – wie in Ulm mehrfach geschehen – nicht zwangsläufig als Kontraindikation für eine adjuvante Interferontherapie betrachtet werden, sondern davon betroffene Patienten unter engmaschiger Nachsorge durchaus in das Behandlungsschema eingeschlossen werden. Das Monitoring würde allerdings ein verstärktes interdisziplinäres Nachsorgenetzwerk aus Internisten und Dermatoonkologen erfordern.

Unterscheidet sich das Therapiemanagement der Patienten mit einem niedrigen bzw. mittleren Metastasierungsrisiko von solchen mit einem hohen Risiko?
Der empfohlene Zeitraum von 6 Wochen zwischen exaktem Staging und Therapiebeginn wurde in beiden Gruppen zu oft überschritten. Gerade im Stadium III wäre eine zeitnahe Behandlung wünschenswert.
Das Spektrum der bei Einleitung eingesetzten supportiven Medikation war in der Hochrisikogruppe breiter, auch wenn Paracetamol häufig Monosubstanz war. Aufgrund dieser Analyse sollte in Erwägung gezogen werden, die Therapieeinleitung zu standardisieren und neben Paracetamol eine Medikation mit Antiphlogistika, Antiemetika und Antidepressiva fest zu verordnen und konsequent durchzuführen. Außerdem wird das begonnene Behandlungsschema im ambulanten Bereich fortgesetzt. Da nur der Beginn der Interferongabe stationär durchführt wird und sich unser Einzugsgebiet in ländliche Regionen ausweitet, findet ein Übergang in die ambulante Therapiefortführung womöglich zu früh statt. Ein engmaschiges Nachsorgekonzept, das den Patientenkontakt erhält, könnte den Übergang fließender gestalten und die Compliance erhöhen.
Dass Patienten von einer prophylaktischen Gabe eines Antidepressivums bei Einleitung einer Interferontherapie profitieren, konnte in Studien gezeigt werden und sollte daher ebenfalls in Erwägung gezogen werden (Hauser et al. 2000, Musselman et al. 2001).
Die vom Hersteller als sehr häufig angegebenen Nebenwirkungen wie Fieber, grippeartige Beschwerden, Appetitverlust, Myalgie, Arthralgie, Kopfschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Diarrhö stellten in beiden Gruppen wiederum die Hauptnebenwirkungen dar.

In der Literatur sind diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Interferons beschrieben und werden in den Studien E1684, E1690 und E1694 mit noch größerer Häufigkeit angegeben (Kirkwood et al. 2002). Nebenwirkungen führten – ähnlich wie im Stadium IB und II – häufig zum Abbruch der Interferonbehandlung, obgleich wiederum geringere Raten als in der Universitätshautklinik beschrieben sind (Charion-Sileni et al. 2006, Kirkwood et al. 1996 und 2002). Von Nebenwirkungen abgesehen ist das Auftreten von Fernmetastasen ein Grund für ein vorzeitiges Therapieende.
Dosisreduktion als Option des Nebenwirkungs-Managements wurde in Ulm viel seltener in Erwägung gezogen als in den oben genannten Studien bereits praktiziert. Stattdessen kam es häufig zum Therapieabbruch. Hier zeigt sich der Vorteil einer engmaschigen Betreuung (z.B. im Rahmen einer klinischen Studie) gegenüber der klinischen Praxis mit wechselnden Behandelnden.
Außerdem fällt auf, dass das Hochdosisschema zu zwei Zeitpunkten besonders gehäuft abgebrochen wird: Zum einen ca. einen Monat nach Einleitung, desweiteren etwa 4 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Ersteres könnte durch bessere Begleitmedikation bei Therapiebeginn reduziert werden, letzteres womöglich durch eine zusätzliche Gabe von Antidepressiva, da insbesondere psychiatrische Symptome wie depressive Verstimmung oder Antriebslosigkeit zu 90% in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn auftreten (Yokoyama 1996). Dies ist noch ausgeprägter beim Hochdosis-Schema zu beobachten.

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm besteht Handlungsbedarf in Bezug auf Strukturierung, Standardisierung und fachkundige Betreuung. Verbesserung könnte durch abteilungsinterne Fortbildungen, Anleitung der Assistenzärzte zum Erlernen der Standards sowie Patientenbetreuung unter Supervision dermatoonkologischer Ansprechpartner erreicht werden.
Die Standardisierung der supportiven Therapie im Jahr 2008 durch die Interdisziplinäre Empfehlung von Hauschild und das seit 2010 etablierte Hauttumorzentrum Ulm sind wichtige Schritte der Verbesserung. Durch seine Anbindung an das interdisziplinäre Tumorboard können Entscheidungsprozesse beschleunigt werden.
Eine Re-Analyse der gleichen Fragestellung dieser Arbeit ab dem Jahr 2010 könnte zeigen, inwieweit bereits ein Fortschritt zu verzeichnen ist.

4.4 Therapieformen im Stadium IV

Das maligne Melanom wird zu 90% im Primärstadium diagnostiziert. Die Prognose gilt mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90% für diese Patienten nach adäquater Exzision als günstig (Krown et al. 2004, RKI 2010). Der Anteil der bereits metastasierten Fälle bei Erstdiagnose liegt lediglich bei 6-10%; die 5-Jahres-Überlebensprognose ist mit maximal 10% infaust (Garbe et al. 2005). Bei unserem Patientenkollektiv liegt dieser Anteil knapp darüber, da nicht alle Erstdiagnosen – sondern nur Fälle ab dem Tumorstadium IB – erfasst wurden.

Die Analyse des Patientengutes mit sekundärer Fernmetastasierung zeigt, dass diese zu etwa 60% innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren nach Erstdiagnose auftritt. Dennoch war ein Progress in das Stadium IV bis zu 20 Jahre nach Diagnosestellung eines malignen Melanoms ohne Absiedlungen möglich. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem in der Literatur beschriebenen, da hier das Auftreten von Filiae innerhalb der ersten fünf Jahre nach Operation mit 90% angegeben wird. Anschließend sinkt das Risiko zwar, bleibt aber bis zu 30 Jahre lang bestehen (Garbe et al. 2007), so dass ein langjähriges Nachsorgeprogramm erforderlich ist. Dies sind für die Patientenversorgung relevante Ergebnisse.

Das maligne Melanom metastasiert nahezu in jedes Organ (Fritsch 2009); die Analyse unseres Patientengutes bestätigt dies. Hervorzuheben ist das Auftreten einer Filia am Herzen eines Patienten, da Herzmetastasen vom malignen Melanom zu den häufigsten der ansonsten seltenen bösartigen Herztumoren gehören (Kisselbach et al. 2005). Zwischen 40% und 60 % aller kardialen Filiae sollen ihren Ursprung in einem malignen Melanom haben (Roskamm et al. 2004).

Als Therapieoptionen beim metastasierten malignen Melanom stehen neben der Systemtherapie mit Zytostatika und Interferonen hauptsächlich chirurgische Interventionen und die Radiatio zur Verfügung. Alle Formen fanden an der Universitätshautklinik Ulm Verwendung, jedoch stellt keine von ihnen den Goldstandard dar.

Eine Systemtherapie in Form von Monochemotherapie, Polychemotherapie oder in Kombination mit Radiatio bzw. Interferonen wurde in über 60% der Fälle und damit am häufigsten eingesetzt. Bei der zytostatischen Therapie zeigte sich eine Dominanz der zugelassenen Substanz Dacarbazin, allerdings wurde auch im Sinne des „Off-Label-Use“, z.B. mit Fotemustin oder Temozolomid, behandelt.

Zum Einsatz kam außerdem die Kombinationstherapie aus Interferon und Zytostatikum. Inferferon-alpha soll bereits in der Monotherapie zu ähnlichen Ansprechraten wie Dacarbazin führen (Keilholz et al. 1997, Legha 1997) und stellt somit eine fundierte Option dar. Durch eine Kombination beider Substanzen soll eine Steigerung der objektiven Ansprechraten erreicht werden. Eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden (Dorval et al. 1999, Falkson et al. 1998).
Die in unserer Klinik angewandte Polychemotherapie bzw. Polychemoimmuntherapie soll im Vergleich zur Monotherapie beträchtlich höhere Remissionsraten bewirken, eine Verlängerung der Gesamtüberlebensraten konnte bisher ebenfalls nicht gezeigt werden (Atzpodien et al. 2002, Eton et al. 2002, Ridolfi et al. 2002). Zu bedenken ist, dass die Toxizität bei Kombinationstherapien höher ist. In Einzelfällen (worum es sich bei den eher niedrigen Fallzahlen in vorliegender Studie größtenteils auch handelt) kann die kombinierte Gabe von palliativem Nutzen sein und eine effiziente Behandlung tumorbedingter Symptome bewirken (Garbe et al. 2008).
Operativ vorgegangen wurde bei 40% der Patienten. Die möglichst vollständige Resektion von Fernmetastasen ist als Therapieoption sinnvoll (Brega et al. 1990), da sie eine Kontrolle über die Filiae ermöglichen soll und gleichzeitig einen palliativen Ansatz darstellt. Sie ist in die Leitlinie aufgenommen worden.
Ebenfalls etabliert ist die radioonkologische Behandlung, in Ulm bei 33% der Patienten im metastasierten Stadium eingesetzt. Eine häufige Indikation waren die Hirnmetastasen, da eine Kontrolle der (zerebralen) Filiae eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit erreichen kann (Buchsbaum et al. 2002, Douglas et al. 2002, Rate et al. 1988, Stevens et al. 1992). Durch eine Kombination von Operation und Bestrahlung des Ganzhirns lässt sich laut Studienlage eine Verlängerung der medianen Überlebenszeiten erreichen (Brown et al. 2002, Buchsbaum et al. 2002). Der Progress von Hirnmetastasen soll langsamer unter Fotemustin in Kombination mit Hirnbestrahlung voranschreiten als unter Fotemustin allein (Mornex et al. 2003). Somit ist auch diese Behandlungsform sinnvoll.
Leitlinienkonform war auch die aufgrund ossärer Filiae indizierte Strahlentherapie. Sie verspricht die Verbesserung von Schmerzen, Frakturgefährdung und Verminderung einer Kompression des Spinalkanals. Hier ist selbstverständlich von einem palliativen Ansatz die Rede, dessen Ansprechraten jedoch zwischen 67% und 85 % liegen und bereits unter Therapie beobachtet werden konnten (Kirova et al. 1999, Kortmann et al. 1995, Rate et al. 1988).

Zum Behandlungsspektrum gehörte ebenso die Radiatio von Hautmetastasen. Sie ermöglicht eine gute Kontrolle bei Inoperabilität und kann postoperativ nach Exzision rezidivierender In-transit-Metastasen erwogen werden (Seegenschmidt et al. 1999).
Eine Bestrahlung des malignen Melanoms als Primärbehandlung gilt nur bei Inoperabilität oder individueller Abwägung als sinnvoll, da sie der operativen Tumorreduktion unterlegen zu sein scheint (Seegenschmiedt et al. 1999). Ein metastasiertes malignes Melanom wurde in Ulm nur einmalig mit einer primären Radiatio behandelt.
Ein Viertel aller Bestrahlungen war wegen eines Lymphknotenbefalls indiziert. Diese Therapieoption findet in der Literatur ebenfalls ihre Berechtigung, weil sie eine lokale Kontrollrate von 74% bis 87% gegenüber 50% bis 70% nach alleiniger Operation erreichen kann (Ballo et al. 2002, Burmeister et al. 1995).
Des Weiteren kam zur Anwendung, wenn auch nur bei wenigen Patienten, eine topische Therapie mit Dinitrochlorbenzol (DNCB). Hierbei handelt es sich um ein obligates Kontaktallergen, das nach Sensibilisierung eine allergische Kontaktdermatitis auslöst und mit Hilfe von T-Zellen eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort hervorruft. Malek-Mansour setzte DNCB erstmalig gegen das maligne Melanom sowie kutane Filiae ein; als besonders wirksam erwies sich dieses Verfahren bei flachen Primärtumoren (Malek-Mansour 1973).
In mehreren Studien wurde ein gutes Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Dacarbazin und Dinitrochlorbenzol beobachtet. Dies ist wahrscheinlich auf einen synergistischen Effekt zurückzuführen, dessen genauer Mechanismus noch unbekannt ist. Vollremissionen der Grunderkrankung, Regression von Haut- und Fernmetastasen sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit sind unter dieser Therapie beschrieben (Rümke 1992, Strobbe et al. 1997, Trcka et al. 1998). Ein „Debulking“, die sogenannte Tumormassenresektion wie bei einem Patienten des Ulmer Kollektivs vorgenommen, sollte jedoch kritisch beurteilt werden, da dies die Gesamtüberlebenszeit nicht verlängert (Garbe et al. 2005).

Die Vielzahl der durchgeführten Therapieansätze verdeutlicht die Schwierigkeit der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms. Auch wenn am häufigsten auf die Systemtherapie und die Tumor- bzw. Metastasenchirurgie zurückgegriffen wird, findet jedes der in Ulm angewandten Konzepte in der aktuellen Studienlage seine Berechtigung.

5 Zusammenfassung

In den letzten drei Jahrzehnten ist die Inzidenz des malignen Melanoms deutlich angestiegen. Die jedoch in etwa gleichbleibende Mortalität ist sowohl durch frühzeitige Diagnosestellung als auch durch bessere Behandlungsmöglichkeiten zu erklären. Hierzu gehört ab dem Tumorstadium IB die adjuvante Interferontherapie; in der metastasierten Situation kommen zur Systemtherapie operative Interventionen und die Radiatio hinzu.

Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung des Patientengutes mit Indikation zur Systemtherapie und die Erfassung der klinischen Behandlungsqualität an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2009. Die epidemiologische Analyse des Patientenkollektivs stellt Daten für den Versorgungsbedarf zur Verfügung; die qualitative Auswertung der Therapie soll zeigen, inwieweit in Ulm leitlinienkonform behandelt wird. Ermittelt wurden die Patienten mit Hilfe des SAP-i-s-h-med-Dokumentationssystems der Universitätsklinik.

Für das maligne Melanom mit Indikation zur Systemtherapie gilt an der Universitätshautklinik Ulm eine Inzidenz von 1,8/100.000 Einwohner/Jahr. Da es sich um eine Erkrankung des älteren Menschen handelt, könnte der Versorgungsbedarf wegen des demographischen Wandels steigen.

Für die adjuvante Situation zeigt die Studie eine erhebliche Diskrepanz zwischen Leitlinie und klinischer Praxis. Gründe gegen eine Interferonbehandlung liegen zum einen auf Seiten der Patienten, wie beispielsweise das bewusste Ablehnen der Therapie oder eine vorliegende Kontraindikation. Zum anderen ist seitens der betreuenden Ärzte die supportive Begleitmedikation bei Therapiebeginn nicht immer suffizient. Oftmals ist der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Interferongabe zu lang. Wird die Behandlung begonnen, kommt es bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil häufiger als in klinischen Studien beschrieben zum Therapieabbruch.

In der metastasierten Situation gestaltet sich die Behandlung vielseitig. Entweder wird auf eine Systemtherapie – meist Zytostatika, aber auch Interferone – zurückgegriffen oder es kommt eine Kombination aus Systemtherapie, operativen Verfahren und Radiatio zum Einsatz. Oftmals wird im Sinne des „Off-Label-Use“ vorgegangen; dennoch zeigt sich die Therapie eher leitlinienkonform als im adjuvanten Stadium.

An der Universitätshautklinik Ulm besteht Verbesserungsbedarf im klinischen Management der adjuvanten Systemtherapie. Ansätze wären neben einer Standardisierung der

Nachsorge die Anleitung, Fortbildung und Supervision der behandelnden Ärzte. Zusätzlich sollte Kontinuität in der Patientenbetreuung gewährleistet sein.

Möglicherweise hat sich das Therapiemanagement seit Zertifizierung des Hauttumorzentrums Ulm verbessert. Aufschlussreich wäre hier eine Re-Analyse ab dem Jahr 2010 unter gleicher Fragstellung.

6 Literaturverzeichnis

1. Atzpodien J, Neuber K, Kamanabrou D, Fluck M, Bröcker EB, Neumann C, Rünger TM, Schuler G, von den Driesch P, Müller I, Paul E, Patzelt T, Reitz M: Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM). Br J Cancer 86: 179-184 (2002)

2. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF: Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19: 3635-3648 (2001)

3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA,Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27: 6199-6206 (2009)

4. Ballo MT, Strom EA; Zagars GK; Bedikian AY; Prieto VG, Mansfield PF, Lee JE, Gershenwald JE, Ross MI: Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 964-972 (2002)

5. Böckmann L: Untersuchungen zur Wirksamkeit von Dacarbazin und Temozolomid bei der Behandlung des kutanen Melanoms in Assoziation mit DNA-Reparatur. Biologische Dissertation, Universität Göttingen (2009)

6. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W: Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. Cancer 66: 2105-2110 (1990)

7. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL: Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. Neurosurgery 51: 656-667 (2002)

8. Breuninger H, Kettelhack C: Operative Therapie des primären und metastasierten Melanoms. Der Onkologe 7: 36-43 (2001)

9. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH: Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from m alignant melanoma: a retrospective study. Cancer 94: 2265-2272 (2002)

10. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, McLeod GR, Bryant G, Tripcony L, Thorpe C: Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. World J Surg 19: 369-371 (1995)

11. Cameron DA, Cornbleet MC, MacKie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, Smyth JF: Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer 84: 1146-1149 (2001)

12. Cascinelli N: Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN 2a in melanoma patients with regional node metastases (Meeting abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 14: A1296 (1995)

13. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN, Kirkwood JM: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regmine versus dacarbazin in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 17: 2745-2751 (1999)

14. Chiarion-Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L, Favaretto AG, Cetto GL, Monfardini S: Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. Melanoma Res 11: 189-196 (2001)

15. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, Romanini A, Guida M, Paccagnella A, Dalla Palma M, Naglieri E, Ridolfi R, Silvestri B, Michiara M, De Salvo GL: Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI-Mel.A.) [ISRCTN75125874]. BMC Cancer 6: 44 (2006)

16. Derynck R, Devos R, Remaut E, Saman E, Stanssens P, Tavernier J, Volckaert G, Content J, De Clercq E, Fiers W: Isolation and characterization of a human fibroblast interferon gene and its expression in Escherichia coli. Rev Infect Dis 3:1186-1195 (1981)

17. Dorval T, Negrier S, Chevreau C, Avril MF, Baume D, Cupissol D, Oskam R, de-Peuter R, Vinke J, Herrera A, Escudier B: Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study. Cancer 85: 1060-1066 (1999)

18. Douglas JG, Margolin K: The treatment of brain metastases from malignant melanoma. Semin Oncol 29: 518-524 (2002)

19. Eigentler TK, Garbe C, Mügge LO: Das kutane Melanom. Eine Übersicht über Klinik, Pathogenese und Therapie. Der Hautarzt 58: 885-898 (2007)

20. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, Ring SE, Papadopoulos NE, Plager C, East MJ, Zhan F, Benjamin RS: Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 20: 2045-2052 (2002)

21. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH: Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 16: 1743-1751 (1998)

22. Fritsch P: Neoplasien der Haut. In: Fritsch P (Hrsg): Dermatologie und Venerologie für das Studium. 1. Auflage Springer, Heidelberg, 398-410 (2009)

23. Garbe C: Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg): Dermatologische Onkologie. 1. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New-York, 40-56 (1997)

24. Garbe C, Blum A: Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14: 289-290 (2001)

25. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R: Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15. In: Garbe C (Hrsg): Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Thieme, Stuttgart New York, 1-50 (2005)

26. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R: Evidence and interdisciplinary consense-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. Melanoma Res 17: 393-399 (2007)

27. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R: Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: Systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 18: 152-160 (2008)

28. Garbe C, Ketty Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. Eur J Cancer 48: 2375-2390 (2012)

29. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI: Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 17: 976-982 (1999)

30. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, Panagiotou P, Polyzos A, Papadopoulos O, Stratigos A, Markopoulos C, Bafaloukos D, Pectasides D, Fountzilas G, Kirkwood JM: Prognostic Significance of Autoimmunity during Treatment of Melanoma with Interferon. N Engl J Med 354: 709-718 (2006)

31. Gresser I: How does interferon inhibt tumour growth? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 299: 69-76 (1982)

32. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ: Randomised trial of interferon alpha-2b as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. Lancet 351: 1905–1910 (1998)

33. Hancock BW, Wheatley K, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, Middleton MR, Thatcher N, Lorigan PC, Marsden JR, Burrows L, Gore M: Adjuvant Interferon in High-Risk Melanoma: The AIM HIGH Study - United Kingdom Coordinating Commitee on Cancer Research Randomized Study of Adjuvant Low-Dose Extended- Duration Interferon Alfa-2a in High Risk Resected Malignant Melanoma. J Clin Oncol 22: 53-61 (2004)

34. Hauser P, Soler R, Reed S, Kane R, Gulati M, Khosla J, Kling MA, Valentine AD, Meyers CA: Prophylactic treatment of depression induced by interferon-alpha. Psychosomatics 41: 439-441 (2000)

35. Hauschild A, Kähler KC, Schäfer M, Fluck M: Interdisciplinary management recommendations for toxicity associated with interferon-alfa therapy. J Dtsch Dermatol Ges 6: 829-38 (2008)

36. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U: Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 27: 2823-2830 (2009)

37. Isaacs A, Lindenmann J: Virus Interference. I. The interferone. Proc R Soc Lond B Biol Sci 147: 258-267 (1957)

38. Jonasch E, Haluska FG: Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. Oncologist 6: 34-55 (2001)

39. Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C, Schadendorf D, Lienard D, Enk A, Dummer R, Hantich B, Geueke AM, Eggermont AM: Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 15: 2579-2588 (1997)

40. Khayat D, Avril MF, Gerard B, Bertrand P, Bizzari JP, Cour V: Fotemustine: an overview of ist clinical activity in disseminated malignant melanoma. Melanoma Res 2: 147-151 (1992)

41. Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR: Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. Cancer Invest 21: 821-829 (2003)

42. Kirkwood JM, Ernstoff MS: Interferons in the treatment of human cancer. J Clin Oncol 2: 336-352 (1984)

43. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 14: 7-17 (1996)

44. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 18: 2444-2458 (2000)

45. Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, Donnelly S, Stover L: Mechanisms and management of toxities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. J Clin Oncol 20: 3703-3718 (2002)

46. Kirova YM; Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y; Le-Bourgeois JP: Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. Melanoma Res 9: 611-613 (1999)

47. Kisselbach C, Ristic AD, Pankuweit S, Karatolius K, Maisch B: Frauen und kardiale neoplastische Manifestationen an Herz und Perikard. In: Herz 30: 409–415 (2005)

48. Kittler H, Pehamberger K, Wolff K, Binder M: Diagnostic accuracy of dermoskopy. Lancet 3: 159-165 (2002)

49. Kleeberg UR, Suciu S, Bröcker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Liénard D, Marsden J, Schadendorf D, Eggermont AM; EORTC Melanoma Group in cooperation with the German Cancer Society (DKG): Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomized phase III trial: rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer 40: 390-402 (2004)

50. Kortmann RD, Hoffmann W, Schiebe M, Bamberg M: Radiotherapie bei Tumorschmerz. Onkologe 1: 327-334 (1995)

51. Krown SE, Chapman PB: Defining adequate surgery for primary melanoma. N Engl J Med 350: 823-825 (2004)

52. Landthaler M, Braun-Falco O, Hölzel D, Konz B, Schubert-Fritschle G: Klinische Epidemiologie des malignen Melanoms im Einzugsbereich der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. In: Orfanos CE, Garbe C (Hrsg): Das maligne Melanom der Haut. 1. Auflage Zuckerschwerdt, München Bern Wien, 19-24 (1990)

53. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N: Melanoma: chemotherapy. Br Med Bull 51: 609-630 (1995)

54. Legha SS: The role of interferon alfa in the treatment of metastatic melanoma. Semin Oncol 24: 24-31 (1997)

55. Malek-Mansour S: Remission of melanoma with D.N.C.B. treatment. Lancet 2: 503-504 (1973)

56. Middleton GM, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N : Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 18: 158-166 (2000)

57. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102: 493-501 (2010)

58. Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, Tilgen W, Bui BN, Guillot B, Ulrich J, Bourdin S, Mousseau M, Cupissol D, Bonneterre ME, De Gislain C, Bensadoun RJ, Clavel M: A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. Melanoma Res 13: 97-103 (2003)

59. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH: Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. N Engl J Med 344: 961-966 (2001)

60. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubock J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K: Adjuvant interferon-alpha2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 16: 1425-1429 (1998)

61. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT: Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 859-864 (1988)

62. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, Romanini A, Labianca R, Freschi A, Lo Re G, Nortilli R, Brugnara S, Vitali P, Nanni O, Italian Melanoma Intergroup: Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. J Clin Oncol 20: 1600-1607 (2002)

63. RKI:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html (10.06.2013)

64. Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N; British Association of Dermatologists; Melanoma Study Group: U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 146: 7-17 (2002)

65. Roche: Fachinfo Roferon-A® der Roche Pharma AG unter
http://www.fachinfo.de/FachInfo/data/fi/pdf/00/31/003136.pdf (26.07.2012)

66. Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP (Hrsg.): Tumoren des Herzens. In: Herzkrankheiten. 5. Aufl. Springer, Heidelberg S.1339 (2004)

67. Rümke P: Melanoma treatment: a key role for immunotherapy with chemotherapy. Medicographia 14: 47-49 (1992)

68. Schindler C, Shuai K, Prezioso VR, Darnell JE Jr.: Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor. Science 257: 809-813 (1992)

69. Schindler C, Plumlee C: Inteferons pen the JAK-STAT pathway. Semin Cell Dev Biol 19: 311-318 (2008)

70. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R: Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44: 607-618 (1999)

71. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ: Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 45: 579-586 (2001)

72. Statius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, Vuylsteke RJ, Meijer S: The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. Cancer 91: 2401-2408 (2001)

73. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD: How cells respond to interferons. Annu Rev Biochem 67: 227-264 (1998)

74. Stevens G, Firth I, Coates A: Cerebral Metastases from malignant melanoma. Radiother Oncol 23: 185-191 (1992)

75. Steward WE 2nd: Interferon nomenclature recommendations. J Infect Dis 142: 643 (1980)

76. Strander H, Mogensen KE, Cantell K: Production of human lymphoblastoid interferon. J Clin Microbiol 1: 116-117 (1975)

77. Strehlow I, Decker T: Transcriptional induction of IFN-gamma-responsive genes is modulated by DNA surrounding the interferon stimulation response element. Nucleic Acids Res 20: 3865-3872 (1992)

78. Strobbe LJ, Hart AA, Rumke P, Israels SP, Nieweg OE, Kroon BB: Topical dinitrochlorbenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. Melanoma Res 7: 507- 512 (1997)

79. Trcka J, Kämpgen E, Becker JC, Schwaaf A, Bröcker EB: Immunchemotherapie mit epifokaler Applikation von Dinitrochlorbenzol (DNCB) und systemischer Chemotherapie mit Dacarbazin (DTIC) beim metastasierten Melanom. Hautarzt 49: 17-22 (1998)

80. Weck PK, Apperson S, Stebbing N, Gray PW, Leung D, Shepard HM, Goeddel DV: Antiviral activities of hybrids of two major human leukocyte interferons. Nucleic Acids Res 9: 6153-6166 (1981)

81. Yokoyama A, Kimura Y, Shigmura J: Psychiatric side effects of interferon. The J Toxicol Sci 21: 93-96 (1996)

7 Danksagung

Danksagung aus persönlichen Gründen entfernt.

8 Curriculum vitae

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.