Für Jahrzehnte waren die dermatoonkologische Forschung und die damit verbundenen Fortschritte in der Therapie sehr begrenzt. Doch in letzter Zeit haben Entwicklungen im molekularen Verständnis in der Tumorbiologie sowie der Immunologie zu einer Vielzahl von Neuerungen geführt.

Hautkrebsforschung reloaded

Paradigmenwechsel in der Dermatoonkologie

Von Dirk Schadendorf, Elisabeth Livingstone, Julia Vaubel und Lisa Zimmer

Jahrzehnte waren die dermatoonkologische Forschung und die damit verbundenen Fortschritte in der Therapie sehr begrenzt. In den letzten Jahren haben Entwicklungen im molekularen Verständnis in der Tumorbiologie als auch im Verständnis der Immunologie zu einer Vielzahl von Neuerungen geführt, die in schneller Folge die Praxis erreichten und zu einem Paradigmenwechsel im Krankheitsverständnis – sowohl im diagnostischen Herangehen an Hautkrebserkrankungen als auch ihrer Therapie – geführt haben.

Wer erkrankt am Melanom?

Das Risikokollektiv der Patienten, die ein erhöhtes Hautkrebsrisiko besitzen, ist seit Jahrzehnten klinisch wohldefiniert. Dies umfasst Patienten mit Hauttyp I und II, keltischer Komplexion einschließlich blond-roter Haare, Sommersprossen, blauer Augen etc. Die molekularen Grundlagen für den klinischen Phänotyp werden zunehmend verstanden, wie beispielsweise die Bedeutung von Genpolyphorphismen im Melanocortin-1-Rezeptor-Gen. Dabei wird auch klar, dass gerade diese Polymorphismen das Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhen, an einem Melanom („schwarzer Hautkrebs“) oder epithelialen Hautkrebsarten („weißer Hautkrebs“) zu erkranken. Großangelegte so genannte genomweite Assoziationsstudien, die die genomische DNS von Melanompatienten und Normalbevölkerung verglichen haben, konnten in den letzten zwei Jahren erste Gene, die in der Regel mit Pigmentierung assoziiert waren, identifizieren. Weiterhin konnten weltweite genomische Untersuchungen an Patienten mit familiärer Melanombelastung (gekennzeichnet u.a. durch Erkrankungsalter vor 40 Jahren, multiple, invasive Melanome oder weitere Melanome im Verwandtenkreis ersten Grades) zeigen, dass genetische Alterationen in derzeit vier bekannten Genen mit einem derartigen Risiko einhergehen. Dazu zählen das CDKN2A-Gen, p14ARF, CDK4 sowie p16 (weitere Informationen unter http://www.genomel.org/). Zusätzlich wird nach genetischen Grundlagen im Genom gesucht, die den Krankheitsverlauf der Melanomtumorerkrankung modifizieren können. Derartige genomische Faktoren sind aus Tierexperimenten bekannt und werden im Rahmen einer großen Assoziationsstudie an mehr als 3.000 Melanompatienten untersucht.

Steigende Inzidenzzunahme

Nach neuesten Schätzungen der WHO wird angenommen, dass weltweit jährlich 132.000 Melanomfälle diagnostiziert werden[1]. In Mit-

Dirk Schadendorf. Foto: Klaus Lemke

teleuropa beträgt die Inzidenz 15 bis 20 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 15 bis 25 Fälle, und die höchsten Inzidenzen wurden mit 50 bis 60 Fällen aus Australien berichtet[2]. Für Deutschland bedeutet dies eine absolute Zahl von rund 20.000 Melanom-Neuerkrankungen pro Jahr. Die Auswertung einer amerikanischen populationsbasierten Melanomdatenbank zeigte eine Steigerungsrate von 3,1 Prozent in den Jahren von 1994 bis 2004[3] . Trotz der starken Inzidenzzunahme bleibt die Mortalität stabil. Da der bislang erhoffte therapeutische Durchbruch in der Behandlung von Patienten mit Fernmetastasen ausblieb, ist von einer Verbesserung in der Frühdiagnostik auszugehen.

Bedeutung der Lokalisation des Melanoms

Im Jahre 2002 wurde mit der Mutation des BRAF-Gens bei gut der Hälfte der untersuchten Melanome ein erster großer Erfolg in der molekularen Analyse des Melanoms gefeiert[4]. Im Rahmen weitergehender Untersuchungen hat sich ergeben, dass die Lokalisation des Primärtumors eine besondere Bedeutung zu haben scheint. Ausgehend von den Melanozyten entstehen Melanome vor allem an der UV-exponierten Haut (Abb. 1). Seltener (ca. 5 % aller Melanome) kommt es zu subungualen, palmaren und plantaren (Abb. 2) Manifestationen[5] sowie zu einem Auftreten an den Schleimhäuten (beispielsweise vaginal, anal, nasal) des Körpers (ca. 2 % aller Melanome)[5]. Neue Erkenntnisse auf molekularpathologischer Ebene haben der Lokalisation des Primärtumors eine wichtige Bedeutung gegeben. Es konnte gezeigt werden, dass bei bestimmten Subtypen des Melanoms unterschiedliche Aktivierungen intrazellulärer Signalkaskaden vorliegen. So findet man bei Melanomen der nicht UV-exponierten Haut in etwa der Hälfte BRAF-Mutationen[7] und bei Schleimhaut- und akralen Melanomen in bis zu zehn Prozent c-Kit-Mutationen (Abb. 3).

Die routinemäßige Bestimmung dieser Mutationen in Tumorgewebe wird zunehmend genutzt, um Patientenkollektive für geeignete Therapien auszuwählen, in der Hoffnung, ein verbessertes und zielgerichtetes Tumoransprechen zu erreichen. Aktuelle Studienangebote sind unter *http://www.uk-essen.de/index.php?id=1166* abrufbar.

(1) Superfiziell spreitendes sekundär noduläres malignes Melanom der Rumpfhaut.

(2) Satellitenmetastasen eines akrolentiginösen Melanoms des Fußballens.

Das maligne Melanom – Diagnostik, Therapie und neue Behandlungsoptionen im metastasierten Stadium

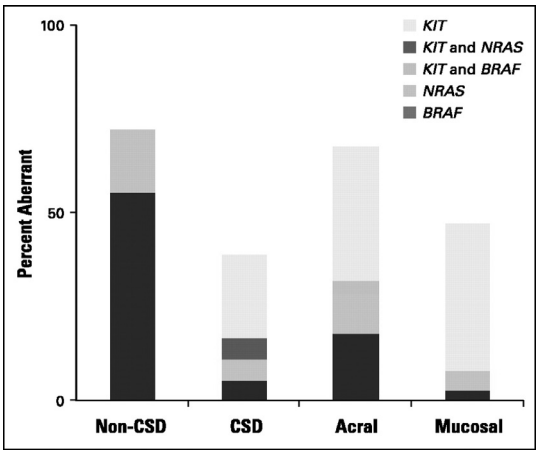
Früherkennung und Diagnostik

Die frühe Detektion eines Melanoms ist von äußerster Wichtigkeit. Melanome mit einer dünnen vertikalen Tumordicke (<1 mm) stellen heute mehr als 70 Prozent aller in Deutschland diagnostizierten Melanome dar. Die mittlere Tumoreindringtiefe ist durch kontinuierliche öffentliche Aufklärung unter 0,8 Millimeter gefallen. Während durch eine Exzision mit Sicherheitsabstand Patienten mit Melanomen unter einem Millimeter Tumoreindringtiefe in über 90 Prozent der Fälle als geheilt gewertet werden können, stellt die Behandlung des metastasierten Melanoms nach wie vor eine Herausforderung dar, da das Melanom relativ resistent sowohl gegenüber Chemo-, als auch Strahlen- und Immuntherapie ist.

Zur definitiven Diagnosestellung gehört obligat die histologisch kontrollierte Exzisionbiopsie. Melanozytäre Tumoren sollten, von wenigen Ausnahmen abgesehen, primär vollständig entfernt und nicht biopsiert werden; begründet liegt dies nicht, wie früher angenommen, in einer etwaigen Tumorzellversprengung, sondern es geht vielmehr darum, alle Anteile des Tumors histologisch korrekt beurteilen zu können und zur Gesamtarchitektur als wichtigem Diagnosekriterium Stellung nehmen zu können[8].

Die Ausbreitungsdiagnostik sollte streng orientiert an der Tumordicke des Melanoms und der klinischen Symptomatik des Patienten erfolgen. Während bei Melanomen unter einem Millimeter ohne weitere Risikofaktoren wie eine erhöhte Mitoserate keine weitere Diagnostik erforderlich ist, ist bei höheren Tumordicken die Schildwächterlymphknotenbiopsie und weitere bildgebende Diagnostik mittels Schichtbilddiagnostik indiziert. Genaue Angaben zur Primärdiagnostik und Therapie sind auch der S3-Leitlinie Melanom zu entnehmen (http://ado-homepage.de/leitlinien/).

Die weiterführende Diagnostik und Behandlung bei Fernmetastasierung bedingt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, hier ist insbesondere die Kooperation von Dermatologen, Internisten, Radiologen, Chirurgen und Strahlentherapeuten gefragt. Hierfür wurden interdisziplinäre Hauttumorkonferenzen an vielen Kliniken etabliert, die sich zum Teil einer externen Qualitätsüberprüfung durch eine Zertifizierung durch OnkoZERT unterzogen haben (http://www.onkozert.de). Wöchentlich werden im Rahmen der Konferenz Hauttumorpatienten und hier vor allem Melanompatienten vorgestellt und interdisziplinäre Therapiepläne aufgestellt. Das Flussdiagramm verdeutlicht den Ablauf der Erstvorstellung eines Melanompatienten in der Hautklinik Essen bis zur Einleitung einer Therapie (Abb. 4).



(3) Anteil von Mutationen in KIT, NRAS und BRAF in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (CSD= chronic sun damaged; Non-CSD= non-chronic sun damaged skin) (aus Curtin et al., NEJM, 2005)

Prognostische Faktoren und neue Stadieneinteilung

2009 wurde die überarbeitete Version der Stadieneinteilung des Melanoms publiziert[10]. Hierbei zeigte sich, dass die Tumordicke, die Mitoserate und die Ulzeration des primären Tumors die wichtigsten Faktoren zur Prognoseeinschätzung, weiteren Diagnostik und Therapie sind.

Die Prognose des malignen Melanoms ist je nach Primärtumordaten und aktuellem klinischen Stadium äußerst variabel. Liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IA im Fünfjahresvergleich nur gering unter der Normalbevölkerung, so wird diese für das Stadium IV auf etwa 15 Prozent geschätzt[11]. Doch auch in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium ist das interindividuelle Überleben inhomogen und von der Genetik und Wachstumsdynamik der Metastasen, den Komorbiditäten, dem Ansprechen auf Systemtherapien und vielen anderen Aspekten abhängig.

Basierend auf interdisziplinär erstellten Leitlinien und einer Vielzahl spezialisierter und teils zertifizierter Hautkrebszentren ist die Versorgung von Melanompatienten in Deutschland weitgehend standardisiert.[12]

Operatives Vorgehen

Die oben genannte histologisch kontrollierte Exzision gehört zur Primärtherapie. Nachdem eine komplette Exzision (R0) erreicht ist, wird korrelierend zur Tumoreindringtiefe der Sicherheitsabstand von einem halben bis zwei Zentimetern gewählt. Bei einer Tumordicke ab einem Millimeter hat sich die Sentinelbiopsie (=Schildwächterlymphknoten-Exstirpation) als zusätzliches diagnostisches Standardwerkzeug durchgesetzt. Ist der Wächterlymphknoten mit Zellen des malignen Melanoms infiltriert, schließt sich in der Regel eine radikale Lymhknotendissektion zum Ausschluss weiterer Filiae an.

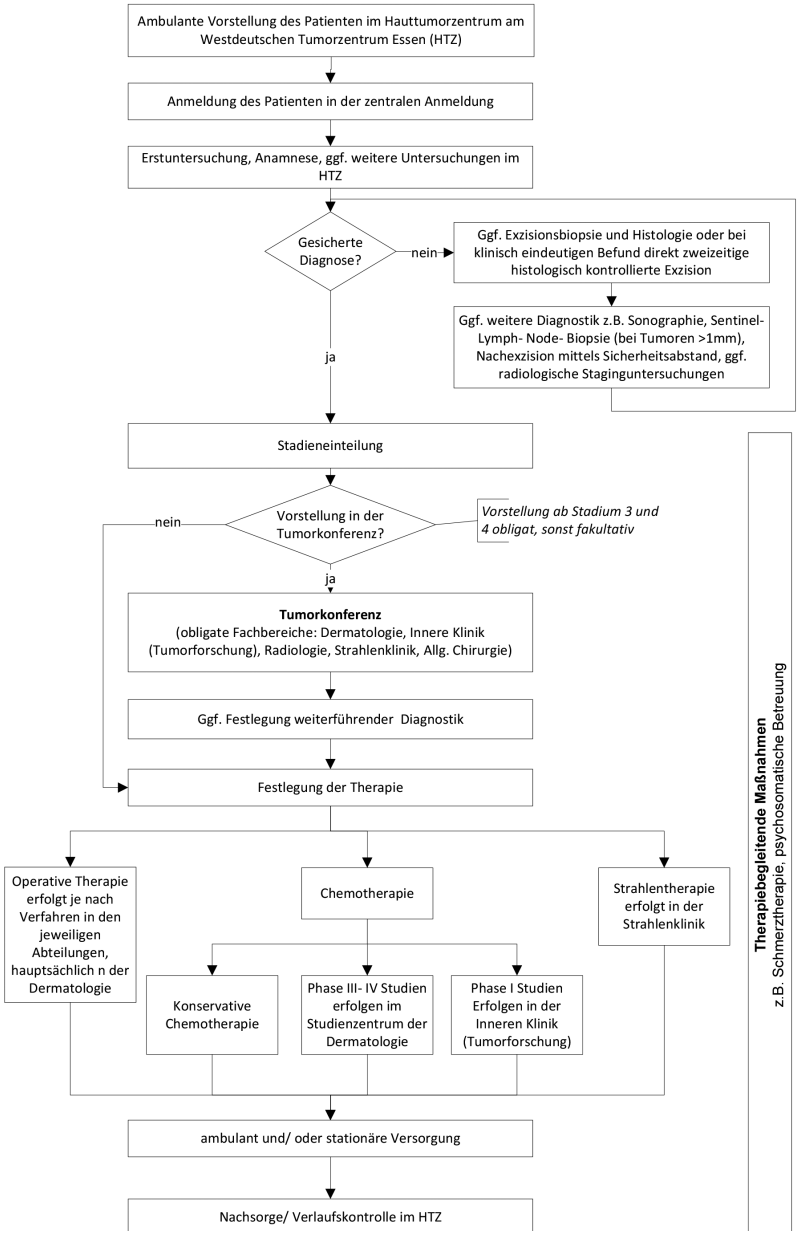
Bei Nachweis einer Mikrometastasierung (HMB45-positiven und/oder Melan A (MART-1) positiven Einzelzellen) im Wächterlymphknoten ist bisher nicht durch Studien gesichert, dass eine radikale Lymphadenektomie einen prognostischen Überlebensvorteil bringt. In einer großen retrospektiven Multicenterstudie mit 388 Melanompatienten mit positivem Wächterlymphknoten[13] zeigte sich vielmehr, dass Melanompatienten mit Nachweis einer Mikrometastasierung im Schildwächterlymphknoten mit dem größten Längstdurchmesser von weniger als 0,1 Millimetern[14] eine identische Überlebensrate haben wie Patientinnen und Patienten mit negativem Wächterlymphknoten und diesen

eine radikale Lymphknotendissektion möglicherweise in Zukunft erspart werden kann.[13] Allerdings bleibt hier eine längere Nachbeobachtungszeit abzuwarten.

Auch bei dem Vorliegen isolierter Fernmetastasen sollte immer zunächst eine operative Versorgung mit dem Ziel einer R0-Resektion geprüft werden, da hierdurch möglicherweise ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden kann[15].

Systemtherapien

Blickt man auf die bis vor kurzem zur Verfügung stehenden (System-)Therapien für das metastasierte Melanom, so ist festzustellen, dass die Ansprechraten und das Gesamtüberleben sowohl für die adjuvante/vorbeugende, insbesondere aber für die meist palliativ intendierte Systemtherapie unbefriedigend waren. Das war vor allem darin begründet, dass DTIC (Dacarbazin), mit klinischen Ansprechraten zwischen fünf und zehn Prozent und einer mittleren Überlebensrate von neun Monaten, für nahezu drei Jahrzehnte als Referenzsubstanz in allen klinischen Prüfungen verwendet werden musste. Es bestand daher ein großer Bedarf an kontrollierten klinischen Studien mit dem Ziel, bisherige Therapieverfahren zu optimieren und den Einsatz neuer Substanzen zu prüfen. Insbesondere im Bereich der Fernmetastasierung zeichnete sich in den letzten fünf Jahren zunehmend ein Pfad weg von der alleinigen, klassischen Chemotherapie mit unzureichender Wirksamkeit hin zu zielgerichteten und immunologischen Therapien ab. Grundlage für diese Entwicklungen ist das neue molekularpathologische Verständnis des Melanoms in den letzten Jahren. Dabei kristallisierte sich heraus, dass es sich beim Melanom nicht um ein Krankheitsbild handelt, sondern um eine heterogene Gruppe von verschiedenen Melanomerkrankungen! Basierend auf Arbeiten der Arbeitsgruppe um



(4) Flussdiagramm zum Ablauf von Melanompatienten am Hauttumorzentrum am Westdeutschen Tumorzentrum Essen.

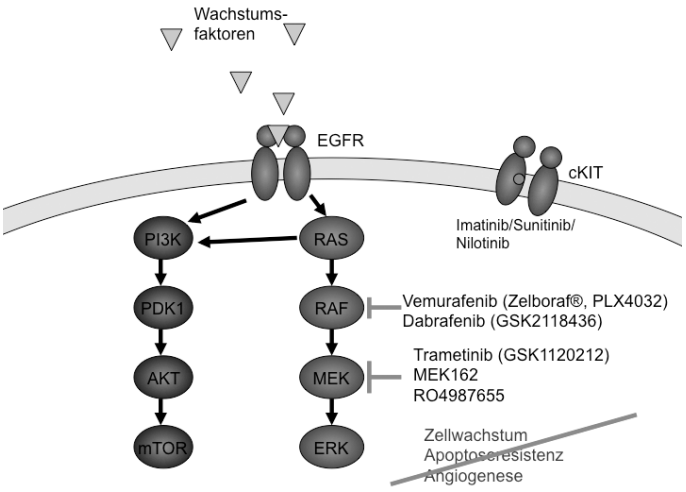
Boris Bastian unterscheidet man Melanome auf chronisch-sonnenexponierter Haut von solchen auf nichtchronisch-sonnenexponierter Haut sowie akrale und Schleimhautmelanome, die sich in ihrer Frequenz an im Tumor nachweisbaren Mutationen in den cKit, NRAS und BRAF Genen unterscheiden[16]. Daraus ergibt sich, dass bei Melanomen vornehmlich der RAS-RAF-Signalweg gestört ist (Abb. 5). Als Konsequenz ergibt sich für die klinische Praxis die Bestimmung des molekularpathologischen Profils von Mutationen im Tumor aber auch der Expression von Tumorantigenen aus dem Tumor, um spezielle Charakteristika und Mutationen der Melanommetastasen zu erfassen, die dann eine spezifische Therapie – sowohl in Studien aber mittlerweile auch mit zugelassenen Substanzen – ermöglichen. Nach fast drei Jahrzehnten Therapiestillstand ist plötzlich ein rasanter Fortschritt in der

Diagnostik und Therapie der Melanomerkrankungen eingetreten.

Hervorgehoben werden sollen hier zwei neue vielversprechende Therapeutika, die aktuell zur Behandlung auch in unserem Hauttumorzentrum zur Verfügung stehen.

So genannte selektive BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib haben in den letzten drei Jahren für Aufregung gesorgt: Es treten dabei nie gesehene Ansprechraten von 70 Prozent bei Melanompatienten mit einer BRAF-Mutation auf[17]. Selektive Inhibitoren von (mutiertem) BRAF, das bei ungefähr der Hälfte der Melanome in aktivierter Mutation vorliegt, führen zu einer sofortigen Unterbrechung der onkogenen, treibenden Signalkette (RAS-RAF-MEK-ERK) mit Einschmelzen der Tumoren innerhalb von Tagen. Hohe Ansprechraten mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität sind die Folge. Spektakulär ist dabei auch das extrem schnelle Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie, die im PET innerhalb von wenigen Tagen bereits sichtbar ist. Allerdings ist dieser klinische Erfolg im Durchschnitt nur für sechs Monate aufgrund von Resistenzentwicklung anhaltend. Nur etwa zehn Prozent der betroffenen Patienten sind auch nach zwölf Monaten ohne Krankheitsfortschritt. Dennoch führen selektive BRAF-Inhibitoren, von denen als erstes Vemurafenib (Zelboraf ®) im Februar 2012 auch in Deutschland zugelassen wurde, zu einer Lebensverlängerung von durchschnittlich vier Monaten, und einzelne Patienten behandeln wir jetzt bereits mehr als drei Jahre. Die Potenz dieser zielgerichteten, neuen Therapeutika zeigt sich auch bei der Anwendung, wenn Hirnmetastasen als tödlichste Komplikation einer Krebserkrankung auftreten. Auch in dieser Situation gelingt in 80 Prozent der Patienten für eine gewisse Zeit eine gute Krankheitskontrolle und eine Verdopplung der Überlebenszeit[18].

Eine weitere Neuentwicklung ist ein Antikörper gegen das zytotoxische T-Lymphozyten Antigen (CTLA4), Ipilimumab, das seit Mitte 2011 in Deutschland zugelassen ist. Auch mit Ipilimumab konnte ein Überlebensvorteil im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gezeigt werden[19]. Ipilimumab führt zu einer erhöhten Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten und damit zu einer gesteigerten Immunantwort, die sich gegen Tumorzellen, aber auch körpereigene Zellen richtet. Im Gegensatz zu den selektiven BRAF-Inhibitoren, die zu einem schnellen Tumoransprechen führen, ist der direkte Effekt von Ipilimumab auf den Tumor marginal. Seine Wirkung beruht offensichtlich auf einer gewissen immunologisch-vermittelten Morbistase mit statistisch signifikanten Verlängerungen des Gesamtüberlebens, die selbst in der chemotherapeutisch vorbehandelten Situation zu einem Überlebensvorteil von drei Monaten führt[19]. Wichtig bei dem Einsatz von Ipilimumab ist jedoch die Kenntnis und genaue Aufklärung des Patienten und seiner mitbehandelnden Ärzte über mögliche (immunogen-bedingte) Nebenwirkungen, vor allem die Autoimmuncolitis, Autoimmunthyreoidits und Autoimmunhypophysitis. Der frühe Einsatz von Steroiden ist ein wichtiges Mittel zur Kontrolle dieser Nebenwirkungen. Ein eindrucksvolles Beispiel eines dauerhaften Ansprechens/Vollremission auf Ipilimumab wird im unten genannten Beispiel (Abb. 6) gezeigt. Derzeit befinden sich weitere Antikörper, die wie Ipilimumab an der immunologischen Checkpoint Kontrolle ansetzen, wie Anti-PD1, anti-PD1-L oder anti-CD137 in der weit fortgeschrittenen klinischen Testung. Die vorliegenden klinischen Phase-II Daten lassen erwarten, dass zumindest die anti-PD1 Antikörper ebenfalls einen deutlichen Effekt auf die fortgeschrittene Melanomerkrankung haben.

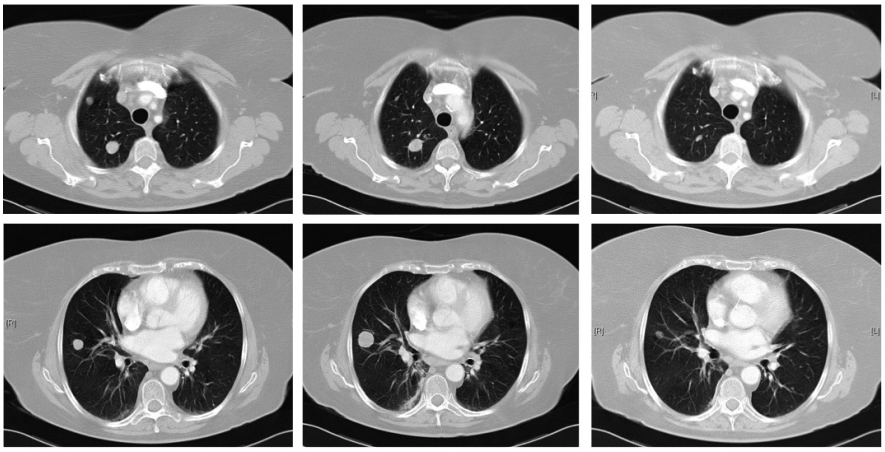


(5) Durch Mutationen betroffene Signalwege beim Melanom sowie pharmakologische Agentien, die in der klinischen Erprobung sind bzw. schon zugelassen wurden (Zelboraf®).

Mit Iplimumab wird jetzt auch erstmals eine Substanz in der adjuvanten Therapie des Melanoms (im Stadium III (N1,N2)) getestet, für die ein klinischer Wirkungsnachweis in der metastasierten Krankheitssituation gezeigt ist; Ergebnisse der Studie werden Ende 2013 erwartet. Parallel werden Hoch-Risiko-Patienten im Stadium III derzeit für adjuvante Studien mit selektiven BRAF-Inhibitoren rekrutiert.

Fazit

Zusammenfassend gilt, dass eine leitliniengerechte, interdisziplinäre



(6) Dargestellt sind die Stagingaufnahmen einer Patientin mit ausgedehnten bipulmonalen Metastasen, die eine immunmodulierende Therapie mit dem Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab erhalten hat. Linkes Bild: 01/07 vor Beginn der Therapie. Mitte: 04/07 divergente Befundentwicklung nach Durchführung der Induktionstherapie mit 4 Zyklen. Rechts: Deutliches Tumoransprechen 07/07, 3 Monate nach Beendigung der Antikörpertherapie. Im Verlauf zeigte sich eine vollständige, weiterhin anhaltende Remission.

multimodale Therapie des malignen Melanoms außerordentliche Bedeutung hat. In der jüngsten Vergangenheit sind mehre vielversprechende Therapieansätze entwickelt worden, die derzeit im Rahmen von klinischen Phase II/III Studien unter anderem im Essener Hauttumorzentrum verfügbar sind.

Nicht zuletzt sollte der unermüdliche Aufklärungskampf zum Thema des schwarzen Hautkrebs fortgesetzt und das Hautkrebsscreening genutzt werden, denn sowohl die Primärprävention als auch die Früherkennung sind derzeit die wichtigsten und einfachsten Waffen im Kampf gegen das Melanom und seine potenziell schwerwiegenden Folgen.

Erstmals seit Jahrzehnten sind zwei neue Substanzen in 2011 und 2012 beim Melanom zugelassen worden, die das Überleben zum Teil deutlich verlängern. Eine weitere Medikamentenzulassung ist für 2013 zu erwarten. Darüber hinaus sind mehrere neue Medikamente weit fortgeschritten im Zulassungsverfahren für das metastasierte Melanom, die erwarten lassen, dass es erstmals gelingt, für zumindest einen Teil der Patienten eine längerfristige Perspektive auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu schaffen, auch wenn der Weg zu einer Heilung sicherlich noch weit ist. Die molekulare Charakterisierung von Patiententumoren sollte bereits heute zur klinischen Routine gehören, mit erheblichen therapeutischen Konsequenzen und mit weitreichenden Folgen auch für die Prognose betroffener Patienten.

Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist der aggressivste Tumor unter den bösartigen Neubildungen der Haut. Obwohl es nur etwa vier Prozent aller soliden Tumore ausmacht, ist es weltweit der Tumor mit der höchsten Inzidenzzunahme[21]. Durch seine in der Regel exponierte Lage an der Haut besteht eine hervorragende Möglichkeit zur Früherkennung, weshalb dermatologische Screening-Untersuchungen seit 2008 für alle Personen ab dem 35. Lebensjahr inzwischen zum gesetzlichen Krebsvorsorgeprogramm der Krankenkassen gehören. Hat jedoch eine Metastasierung stattgefunden, stellt das Melanom weiterhin aufgrund seiner relativen Resistenz gegenüber Chemo-, Strahlen- und Immuntherapie eine große therapeutische Herausforderung dar.

Zur adjuvanten Behandlung des Hochrisiko-Melanoms ist in Deutschland derzeit nur Interferon alpha zugelassen. Der Einsatz von Interferon alpha sollte jedoch kritisch beurteilt werden und offen mit den Patienten besprochen werden, da bisher nur eine Verlängerung des metastasenfreien Intervalls, nicht jedoch ein tatsächlicher Überlebenszeitvorteil gezeigt werden konnte[22]. Auch in der palliativen Situation, das heißt nach eingetretener Absiedlung in ferne Organsysteme, stand bis 2011 mit dem alkylierenden Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) nur eine einzige Substanz zur Verfügung. DTIC wurde 1975 bereits zugelassen und zeigt Therapieansprechen von nur fünf bis zehn Prozent[23]. Seit einigen Jahren besteht daher schon das Bestreben, Patienten im Rahmen von klinischen Studien, die an spezialisierten Zentren, wie hier am Hauttumorzentrum Essen, durchgeführt werden, innovative Therapieoptionen anzubieten. Neue Erkenntnisse auf tumorimmunologischer und molekularpathologischer Ebene haben zu der Entwicklung innovativer Substanzen geführt, die die Tumortherapie individualisieren und hoffentlich in Zukunft zu einer optimierten Versorgungssituation führen werden.

Summary

Melanoma is the most aggressive malignant tumor of the skin with steeply increasing incidence rates globally. Because of its superficial localization which make all kinds of skin cancer prone to early detection, screening campaigns have been implemented in Germany since 2008 as an insurance-covered service to all persons above 34 years. Melanoma in particular has a tendency to spread to distant organs posing a therapeutic challenge since resistance to oncological standards is high.

For the adjuvant treatment of high risk patients, only interferon alpha has been approved in Germany, however, its value has been

debated fiercely as its effect on relapse-free survival is highly reproducible, however, overall survival is affected in only a very small patient proportion. Until 2011 the alkylating agents dacarbacine (DTIC) – approved since 1975 – was seen as a reference drug in treating metastatic melanoma with response rates between 5–10%. Offering affected patients the option to participate in a clinical trial opens a way to new innovative therapy options. Novel concepts in tumor immunology and molecular understanding in recent years have led to the development of new drugs which already have shown to have an impact on overall survival times. Although the avenue to cure is still very long, for the first time since decades, there is some light at the end of the tunnel of treating melanoma patients.

Anmerkungen

1) WHO 2009
2) Garbe and Blum 2001
3) Linos, Swetter et al. 2009
4) Davies, Bignell et al., 2002
5) McLaughlin, Wu et al. 2005
7) Curtin et al. 2005
8) Tronnier, Garbe et al. 1997
10) Balch, Gershenwald et al. 2009
11) SEER 2009
12) Pflugfelder A., Kochs C. et al. (2013) S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" short version. J Dtsch Dermatol Ges 11(6):563–602.
13) van Akkooi et al. 2008
15) Meyer, Merkel et al. 2000
16) Curtin et al., 2005
17) Flaherty et al., 2010, Chapman et al., 2011, Hauschild et al., 2012
18) Long et al., 2012
19) Hodi et al., NEJM, 2010; Robert et al., 2011
21) Jemal et al. 2007
22) Garbe, Peris et al. 2010
23) Serrone, Zeuli et al. 2000

Literatur

– Balch, C. M., J. E. Gershenwald, et al. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27(36): 6199–6206.
– Chapman et al. (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. NEJM 364(26):2507–16.
– Curtin JA et al. (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma N Engl J Med:353(20):2135–2147.
– Curtin JA et al. (2006) Somatic activation of kit in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol:24(26):4340–4346.
– Davies et al. (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 417(6892):949–54.
– Garbe, C. and A. Blum (2001). Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14(5): 280–290.
– Garbe, C., K. Peris, et al. (2010). Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 46(2): 270–283.
– Hauschild et al., (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 380(9839):358–65.
– Hodi et al., (2010) Ipilimumab improves survival in melanoma. NEJM 363(8):711–23
– Jemal, A., R. Siegel, et al. (2007). Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57(1): 43–66.
–Long et al. (2012) Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology 13(11):1087–95.
– Linos, E., S. M. Swetter, et al. (2009). Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol 129(7): 1666–1674.
– McLaughlin, C. C., X. C. Wu, et al. (2005). Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer 103(5): 1000–1007.
– Meyer, T., S. Merkel, et al. (2000). Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. Cancer 89(9): 1983-1991.
– Robert C. et al. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. NEJM 364(26):2517-26.
– Serrone, L., M. Zeuli, et al. (2000). Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 19(1): 21–34.
– Tronnier, M., C. Garbe, et al. (1997). Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society. Hautarzt 48(10): 720–729.
– van Akkooi AC et al. (2008) Sentinel node tumor burden according to the rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients. A multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. Annals of surgery: 248(6):949–955.
– http://seer.cancer.gov/statistics
– www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html

Die Autorinnen und der Autor

Dirk Schadendorf studierte von 1980 bis 1986 Medizin an der Universität Hamburg und legte 1986 seine Promotion ab. Als DFG-Stipendiat forschte er von 1987 bis 1989 am Memorial Sloan-Kettering Institute for Cancer Research im Bereich Tumorimmunologie. Nach seiner Rückkehr setzte er an der Hautklinik des Virchow-Klinikums der Humboldt Universität Berlin seine Ausbildung zum Facharzt und seine Forschungsarbeit fort, von 1995 bis 1997 als Heisenberg Stipendiat. 1995 habilitierte Schadendorf im Fach Dermatologie & Venerologie. Im Jahr 1997 übernahm er eine Professur für Dermato-Onkologie an der Universitätsmedizin Mannheim verbunden mit der Leitung der Klinischen Kooperationseinheit Dermato-Onkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg. Im Jahr 2008 übernahm er die Leitung der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Essen.

Elisabeth Livingstone studierte von 1999 bis 2006 Medizin an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. 2003 verbrachte sie mehrere Monate in Australien, wo sie Teile ihrer Promotionsarbeit anfertigte. 2006 schloss sie ihr Studium ab und promovierte noch im selben Jahr. Danach war sie bis 2008 Mitarbeiterin der Abteilung für Dermatologie am Universitätsklinikum in Kiel. Seit 2009 ist Elisabeth Livingstone wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Dermatologie des Essener Universitätsklinikums und war als Subinvestigatorin in mehrere dermatoonkologischen Phase II-III-Studien involviert.

Julia Vaubel studierte von 1996 bis 2002 Humanmedizin an der Universität Essen und promovierte 2002 dort am Institut für Medizinische Mikrobiologie. Von 2009 bis 2011 absolvierte sie den berufsbegleitenden Studiengang „Pharmazeutische Medizin“ an der Universität Duisburg-Essen. Von 2002 bis 2004 war Julia Vaubel Ärztin im Praktikum an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Essener Universitätsklinikums und von 2004 bis 2006 Assistenzärztin an der hiesigen Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Seit 2009 ist sie Oberärztin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Essen.

Lisa Zimmer studierte von 1998 bis 2005 Medizin an der Universität Hamburg, wo sie 2006 promovierte. Sie arbeitete zunächst als Assistenzärztin an den Universitätskliniken Hamburg (2005–2007) und Mannheim (2007–2010). Seit 2010 ist sie Oberärztin und zusammen mit Julia Vaubel Koordinatorin des Hauttumorzentrums am Westdeutschen Tumorzentrum am Universitätsklinikum Essen. Von Juli bis September 2012 arbeitete sie im Forschungsprojekt „Incidence of new primary melanomas after diagnosis of stage III and IV melanoma“ am Melanoma Institute of Australia in Sydney.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

DOI: 10.17185/duepublico/70518
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190823-144317-7

Erschienen in: UNIKATE 44 (2013), S. 136 -143

Alle Rechte vorbehalten.