

Claus Garbe, Axel Hauschild, Matthias Volkenandt, Dirk Schadendorf, Wilhelm Stolz, Uwe Reinhold, Rolf-Dieter Kortmann, Christoph Kettelhack, Bernhard Frerich, Ulrich Keilholz, Reinhard Dummer, Günther Sebastian, Wolfgang Tilgen, Gerold Schuler, Andreas Mackensen, Roland Kaufmann

Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines.....	3
1.1 Definition.....	3
1.2 Epidemiologie und Ätiologie	3
1.3 Klinik und Histologie.....	3
1.4 Prognose und Stadieneinteilung	4
2. Diagnostik.....	8
2.1 Klinische und dermatoskopische Diagnostik	8
2.2 Histopathologische Diagnostik des malignen Melanoms.....	8
2.3 Hochauflösende Sonographie der Haut	9
2.4 Ausbreitungsdiagnostik.....	9
3. Operative Verfahren.....	10
3.1 Allgemeines	10
3.2 Operative Versorgung von Melanom-Primärtumoren	10
3.3 Besonderheiten: Lentigo maligna Melanom (LMM) / Akral-lentiginöses Melanom (ALM) / Schleimhautmelanom der Kopf-Hals-Region	11
3.4 Elektive Lymphknotendisektion/Wächterlymphknotenbiopsie	12
3.5 Vorgehen bei Wächterlymphknotenbiopsie -negativen Patienten	13
3.6 Vorgehen bei Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie mit Nachweis von Mikrometastasen	13
3.7 Klinisch manifeste Lymphknotenmetastasierung	14
3.8 Hautmetastasen	14
3.9 Resektion von Fernmetastasen	15
4. Strahlentherapie.....	16
4.1 Primäres malignes Melanom	16
4.2 Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom	16
4.3 Regionäre Lymphknotenstationen.....	16
4.4 Hautmetastasen	177
4.5 Knochenmetastasen	17
4.6 Hirnmetastasen	18
4.7 Thermoradiotherapie.....	199

5. Adjuvante Therapie des malignen Melanoms	19
5.1 Allgemeines	19
5.2 Adjuvante Chemotherapie	19
5.3 Adjuvante Immuntherapie.....	21
5.4 Adjuvante Immuntherapie mit Interferon-alpha.....	22
5.4.1 Adjuvante Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren (Stad. I/II)	22
5.4.2 Adjuvante Behandlung von Patienten mit Lymphknotenmetastasierung (Stad. III).....	23
6. Chemotherapie und Chemoimmuntherapie	25
6.1 Allgemeines	25
6.2 Monotherapien mit Zytostatika und Zytokinen	25
6.3 Polychemotherapie und Chemoimmuntherapie	27
6.4 Besonderheiten beim metastasierten Uveamelanom	28
7. Experimentelle Immuntherapien	30
7.1 Allgemeines	30
7.2 Peptid-Immunisierung	30
7.3 Vakzination mit dendritischen Zellen und Hybridvakzine.....	30
7.4 Adoptiver Transfer von T-Zellen.....	31
7.5 Immunisierung mit unverpackter und verpackter DNS	32
8. Nachsorge	33
8.1 Allgemeines	33
8.2 Diskussion in der Literatur	33
8.3 Empfehlungen für eine strukturierte Nachsorge	33
9. Literatur	35
10. Verfahren zur Konsensbildung	50
10.1 Experten-Konsensuskonferenz	50
10.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand	50
10.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO).....	51
10.4 Redaktionelle Unabhängigkeit	52

1. Allgemeines

1.1 Definition

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich ganz überwiegend an der Haut manifestiert. Selten kommt das Melanom auch am Auge (Konjunktiva und Uvea), an den Hirnhäuten und an Schleimhäuten verschiedener Lokalisation vor. Das Melanom ist zumeist stark pigmentiert, aber auch amelanotische Formen treten auf. Im Verhältnis zur Tumormasse besteht eine frühe Tendenz zur Metastasierung und damit eine ungünstige Prognose. Das maligne Melanom ist etwa für 90 % der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich.

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die Melanominzidenz nimmt in weißen Bevölkerungen weltweit zu, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen [Armstrong & Kricke 1994, Garbe & Blum 2001]. In Mitteleuropa beträgt die Inzidenz 10 – 12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 10 – 25 Fälle und die höchsten Inzidenzen wurden mit 50 – 60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr aus Australien berichtet. In Bevölkerungen mit stärkerer Pigmentierung (Asiaten, Afrikaner) ist das Melanom hingegen selten und nahezu ausschließlich im Schleimhautbereich oder palmoplantar lokalisiert [Garbe 1997]. Individuen mit hoher Nävus-Zahl und Träger von Melanomvorläufern (sog. dysplastische Nävi, kongenitale Nävi) sind besonders gefährdet [Holly et al. 1987, MacKie et al. 1989, Garbe et al. 1994]. Polygene Erbfaktoren können zur familiären Häufung führen und 5-10 % der Melanome treten in erblich belasteten Familien auf [Greene et al. 1985]. Neben diesen konstitutionellen Faktoren spielt unter den exogenen Einflußgrößen die UV-Belastung eine zentrale Rolle [Wiecker et al. 2003]. Kontrovers wird die Bedeutung toxischer, medikamentöser oder endokriner Einflüsse (z.B. Gravidität, Kontrazeptiva) beurteilt. Zahlreiche Beispiele (Spontanremissionen, aggressive Verläufe bei Immunsupprimierten) belegen die Bedeutung immunologischer Faktoren in der Tumorprogression dieser Neoplasie.

1.3 Klinik und Histologie

Klinisch und histologisch lassen sich verschiedene Melanomtypen voneinander unterscheiden (Tabelle 1). Einige Typen sind jedoch nicht klassifizierbar oder repräsentieren Mischformen. Klinische Sonderformen sind z.B. amelanotische Melanome, sowie Schleimhaut- oder andere extrakutane Melanome, die etwa 5 % aller Melanome ausmachen.

Das *superfiziell spreitende Melanom (SSM)* beginnt mit einer intraepidermalen horizontalen Ausbreitungsphase zunächst als Fleck, entwickelt sich dann invasiv flach erhaben, häufig mit farblicher Vielfalt, hellen Regressionszonen und sekundär knotigen Anteilen. Histologisch charakteristisch ist ein pagetoides Muster der intraepidermalen Tumorkomponente im Randbereich. Das *noduläre Melanom* imponiert hingegen als primär knotiger, exophytischer, überwiegend schwarzbrauner, häufig erosiv-blutiger Tumor, dem eine initiale horizontale Wachstumsphase und damit die Möglichkeit zur Frühdiagnose fehlt. Das *Lentigo-maligna-Melanom* entsteht oft

erst nach vielen Jahren aus einer Lentigo maligna (in-situ Melanom) nahezu ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Patienten. Das *akral-lentiginöse* (akrolentiginöse) *Melanom* findet sich vorwiegend palmoplantar, aber auch als sub- oder periunguales Melanom. Es zeichnet sich in seiner intraepidermalen Frühphase meist durch unscharf begrenzte, inkohärente Pigmentierungen aus, ehe die knotigen Anteile das invasive Wachstum signalisieren.

Tabelle 1. Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 - 1995 (n = 30.015)

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4 %	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21,4 %	56 Jahre
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8 %	68 Jahre
Akral-lentiginöses Melanom	ALM	4,0 %	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5 %	54 Jahre
Sonstige		4,9 %	54 Jahre

1.4 Prognose und Stadieneinteilung

Ca. 90 % aller malignen Melanome kommen derzeit als *Primärtumor* ohne erkennbare Metastasierung zur ersten Diagnose. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt ca. 75-80 %. Die wichtigsten *prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen* sind nach neueren Studien folgende [Garbe et al. 1995, Balch et al. 2001b, Garbe et al. 2002]:

- Die *vertikale Tumordicke nach Breslow* am histologischen Präparat ($\leq 1,0$ mm: ca. 88 - 95 % tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR); 1,01 – 2,0 mm: ca. 79 – 84 % 10-JÜR; 2,01 – 4,0 mm ca. 64 - 73 % 10-JÜR; > 4,0 mm: ca. 52 - 54% 10-JÜR, die Werte gelten für Tumoren ohne Ulzeration),
- Das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren *Ulzeration* (führt in der neuen AJCC-Klassifikation zur Höhergruppierung in das nächsthöhere Stadium, s. u.),
- der *Invasionslevel nach Clark* (insb. die Unterscheidung zwischen Level II/III und IV/V),
- Der Nachweis von *Mikrometastasierung* in den regionären Lymphknoten durch Wächterlymphknotenbiopsie,
- das *Geschlecht* (signifikant schlechtere Prognose für Männer) [Garbe et al. 1995a] und

- die *Tumorlokalisation* (ungünstige Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und behaarten Kopf) [Garbe et al. 1995b].

Das maligne Melanom kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen metastasieren. Etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen sind zunächst auf das regionäre Lymphabflußgebiet beschränkt. Eine *regionäre Metastasierung* kann manifest werden mit

- *Satelliten-Metastasen* (bis 2 cm um den Primärtumor), sowie mit lokalen Rezidiven nach Entfernung des Primärtumors mit ungenügendem Sicherheitsabstand,
- *In-transit-Metastasen* (in der Haut bis zur ersten Lymphknoten-Station) und mit
- *regionären Lymphknotenmetastasen*.

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen ca. 30-50 % und bei Patienten mit klinisch manifesten regionären LK-Metastasen ca. 20-40 %. Bei *Fernmetastasierung* ist die Prognose zumeist infaust, die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt nur ca. 6-9 Monate, wobei je nach Organbefall eine erhebliche Variationsbreite vorliegt. Für das maligne Melanom wurde vom AJCC 2001 eine neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die inzwischen auch von der UICC akzeptiert worden ist [Balch et al. 2000, Balch et al. 2001a]. Diese neue Einteilung wird jetzt der Klassifikation des malignen Melanoms zugrundegelegt und ist in den Tabellen 2 – 5 zusammengefaßt.

Tabelle 2. T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [Balch et al. 2001a]

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma in situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	< = 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Level II-III b: mit Ulzeration oder Level IV oder V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

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

Tabelle 3. N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom [Balch et al. 2001a]

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknoten-metastasierung
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 plus Lymphknotenbeteiligung	

Tabelle 4. M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom [Balch et al. 2001a]

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, Subkutan oder Lymphknoten	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen Jede Art von Fernmetastasierung	Normal Erhöht

Tabelle 5. Stadieneinteilung des malignen Melanoms [Balch et al. 2001a]

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In situ Tumoren	Keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit 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
	> 4,0 mm, 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	Bis zu drei Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Keine aber Satelliten- und/oder in-transit Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder in-transit Metastasen mit Lymphknotenbefall	Keine
IV			Fernmetastasen

2. Diagnostik

2.1 Klinische und dermatoskopische Diagnostik

Pigmentläsionen werden zur klinischen Abgrenzung von einem malignen Melanom nach der sogenannten A-B-C-D Regel beurteilt (Evidenzlevel IV) [Kaufmann et al. 1995, Garbe 1996]:

- ◆ A = Asymmetrie des Aufbaus;
- ◆ B = Begrenzung unregelmäßig;
- ◆ C = Colorit inhomogen;
- ◆ D = Durchmesser > 6 mm.

Zur differentialdiagnostischen Abklärung sollte in der Regel die Dermatoskopie herangezogen werden (Evidenzlevel III). Wie eine Metaanalyse von 22 Studien mit 9004 pigmentierten Hautläsionen zeigt, erreichen Experten im Vergleich zur klinischen Diagnostik mit der Dermatoskopie einen 35%igen Anstieg der diagnostischen Treffsicherheit und damit eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 79% [Kittler et al. 2002]. Mehrere dermatoskopische Scores zur Melanomdiagnose wurden entwickelt. Dazu zählen die modifizierte Musteranalyse [Pehamberger et al 1993, Soyer et al. 2001], die ABCD-Regel der Dermatoskopie [Stolz et al 1994], die Bewertungsmethode nach Menzies [Menzies et al 1996] und die 7-Punkte-Checkliste [Argenziano et al. 1998]. Alle Methoden führen zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit beim Melanom. Welche Methode der einzelne verwendet, ist abhängig von seiner persönlichen Erfahrung und dem Vertrauen in das jeweilige Verfahren (Evidenzlevel III).

Bei der Beurteilung melanozytärer Hautläsionen ist eine Verlaufsbeobachtung mit der computer-gestützten Dermatoskopie wertvoll (Evidenzlevel III) [Kittler et al. 2000]. Änderungen der Pigmentmale können so leichter erkannt und bewertet, höher vergrößert und mit digitalen Bildanalyseprogrammen untersucht werden.

Wichtig ist der Ausschluß unabhängiger Zweitmelanome sowie die Beurteilung der übrigen melanozytären Hautveränderungen (kongenitale Nävi, aktinische Lentigines, atypische melanozytäre Nävi, gewöhnliche melanozytäre Nävi) und deren Abgrenzung zu nicht-melanozytären Hautveränderungen wie Basalzellkanthomen, Angiomen und pigmentierten Basalzellkarzinomen.

2.2 Histopathologische Diagnostik des malignen Melanoms

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Melanoms bedarf stets der histologischen Bestätigung. Da das Melanom sowohl klinisch, als auch histopathologisch schwierig zu diagnostizieren ist, sollte das Exzidat von einem in der histologischen Beurteilung von pigmentierten Hautveränderungen erfahrenen Arzt beurteilt werden. Der histologische Befund soll folgende Merkmale enthalten:

- ◆ den Melanomtyp,
- ◆ die Tumordicke in mm nach Breslow
- ◆ die Eindringtiefe nach Clark
- ◆ Ulzeration
- ◆ Regression
- ◆ Einbruch in Lymph-, Blutgefäße oder Perineuralscheiden
- ◆ Mikrosatelliten

Bei histologisch unklaren Tumoren, amelanotischen Tumoren oder vermuteten Melanometastasen kann eine immunophänotypische Charakterisierung (S-100 Protein, HMB-45 Antigen, Melan A, MIB-1 als Proliferationsmarker) hilfreich sein.

2.3 Hochauflösende Sonographie der Haut

Mittels hochfrequenter Sonographie kann eine Tumordickenmessung erfolgen, die für den Sicherheitsabstand bei der Exzision oder für die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie von Bedeutung ist (Evidenzlevel III) [Krähn et al 1998]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei Vorliegen eines ausgedehnten entzündlichen Infiltrats die Tumordicke mittels Ultraschall höher eingeschätzt werden kann als sie histologisch tatsächlich ist. Außerdem konnte in einer Studie gezeigt werden, dass diese Methode bei Tumordicken größer 0,76mm genauere Ergebnisse liefert als bei dünneren Melanomen [Serrone et al 2002].

2.4 Ausbreitungsdiagnostik

Der Wert einer Ausbreitungsdiagnostik im Primärtumorstadium ist umstritten. Das Expertengremium empfiehlt folgendes Vorgehen: Für invasive Melanome ab 1 mm Tumordicke sollte, für dünnere Melanome kann zur Sicherung eines Ausgangsbefundes eine zusätzliche Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden: Die Ausbreitungsdiagnostik umfaßt eine Lymphknoten-sonographie des regionären Abflußgebietes, eine Röntgen-Thoraxaufnahme (2 Ebenen), die Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum. Diese Untersuchungsbefunde sind auch bei dünnen Tumoren geeignet, auffällige Befunde wie z.B. Leberzysten bereits initial zu erkennen und bei späterer Feststellung aufwendige Untersuchungen z.B. zum Ausschluß von zystischen Metastasen zu vermeiden. Bei Risikopatienten können zusätzliche Maßnahmen (z.B. Computertomographie, MRT-Schädel, Protein S100 β etc.) nach klinischer Fragestellung erfolgen.

3. Operative Verfahren

3.1 Allgemeines

Bei durch eine Exzisionsbiopsie gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms besteht die primäre Therapie in der Operation. Bei malignen Melanomen, die noch nicht histologisch gesichert wurden, sind im allgemeinen Exzisionsbiopsien indiziert. Es sollte immer eine möglichst vollständige Exzision der pigmentierten Läsion angestrebt werden, um eine sichere Beurteilung des dermatohistologischen Präparates zu ermöglichen. Außerdem sollten die Resektionsränder im Hinblick auf die in toto-Entfernung der pigmentierten Läsion beurteilt werden.

Inzisionsbiopsien aus Arealen eines pigmentierten Hauttumors werden im allgemeinen nicht durchgeführt, wenn Exzisionsbiopsien technisch möglich sind. Sie können bei bestimmten Indikationen (z.B. bei Verdacht auf eine ausgedehnte Lentigo maligna im Gesichtsbereich bei akrolentiginösem Melanom oder auch bei Schleimhautveränderungen) notwendig werden. Allerdings ist die histopathologische Beurteilung bei Inzisionsbiopsien erschwert. Größere Studien haben gezeigt, daß bei Patienten mit unvollständigen Primärexzisionen oder Inzisionsbiopsien im Vergleich zu primären vollständigen Exzisionsbiopsien keine Prognoseverschlechterung vorliegt [Bong et al. 2002, Übersicht bei Hauschild et al. 2001]. Prospektiv-randomisierte Studien mit dieser Fragestellung können nicht durchgeführt werden, so daß sich Aussagen ausschließlich auf retrospektive Auswertungen beziehen (Evidenzlevel III).

3.2 Operative Versorgung von Melanom-Primärtumoren

Eine Exzisionsbiopsie in Lokalanästhesie sollte zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Bei eindeutigem Verdacht auf ein invasives Melanom sollte ein primärer Sicherheitsabstand von 10 mm gewählt werden. Größere Sicherheitsabstände sind bei primärer Exzision wegen einer gegebenenfalls noch durchzuführenden Schildwächterlymphknotenbiopsie mit Lymphabstromszintigrafie aus dem Tumorgebiet zu vermeiden. Die Wahl des Sicherheitsabstandes bei der Exzision von Melanomen gestaltet sich variabel in Abhängigkeit vom Metastasierungsrisiko (Tabelle 6) [Breuninger & Kettelhack 2001, Roberts et al. 2002, Sober et al. 2001]. Im Vergleich zu den bisher gültigen Empfehlungen können aufgrund neuerer Daten kleinere Sicherheitsabstände empfohlen werden, die hier formulierten Empfehlungen stimmen mit den amerikanischen und britischen Empfehlungen überein.

Tabelle 6: Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Evidenzlevel II)

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
in situ	0,5 cm
bis 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren bei bis zu 2 mm dicken Melanomen (z.B. Ulzeration, Regressionszeichen im Primärtumor) kann ein Sicherheitsabstand von 2 cm in Erwägung gezogen werden.

Die heutigen Empfehlungen (Tabelle 6) lassen sich durch prospektiv-randomisierte Studien und internationale Konsensuskonferenzen begründen [Balch et al 1993, Heaton et al. 1998, O'Rourke et al. 1993, Ringborg et al. 1996, Veronesi et al. 1991] (Evidenzlevel II). Aufgrund der vorliegenden Studien kann davon ausgegangen werden, daß die Wahl des Sicherheitsabstandes keinen entscheidenden Einfluß auf das Risiko der Fernmetastasierung und damit auf die Gesamtüberlebensrate hat [Kaufmann et al. 1998]. Mit zunehmender Tumordicke steigt jedoch das Risiko von Satellitenmetastasen in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors. Daraus abzuleiten ist, daß mit einem kleineren Sicherheitsabstand das Risiko für das Auftreten derartiger Satellitenmetastasen zunimmt [Veronesi et al. 1991].

Die meisten Eingriffe am Primärtumor können bei den heute empfohlenen Sicherheitsabständen einzeitig oder auch zweizeitig in Lokalanästhesie durchgeführt und die Defekte in den allermeisten Fällen durch lokale Lappenplastiken verschlossen werden. Lediglich in ausgewählten Lokalisationen wird daher die Versorgung mit Spalthaut- oder Vollhauttransplantaten notwendig werden [Kaufmann 2000], bei großen Defekten kommen auch mikrochirurgische Lappenplastiken zum Einsatz [Bogle et al. 2000].

3.3 Besonderheiten: Lentigo maligna Melanom (LMM) / Akral-lentiginöses Melanom (ALM) / Schleimhautmelanom der Kopf-Hals-Region

Bei Melanomen im Gesicht, in akraler Lokalisation und anogenital kann statt der Einhaltung eines lateralen Sicherheitsabstandes die histologisch kontrollierte Chirurgie mit Sicherstellung der vollständigen Exzision aller Tumoranteile empfohlen werden. Der Einsatz der histographischen Chirurgie im Paraffinschnittverfahren (lückenlose Schnitttrandhistologie) erlaubt einen reduzierten Sicherheitsabstand bei der Operation dieser Melanome vor allem im Gesichtsbereich [Breuninger & Schaumburg-Lever 1988]. Die histographische Chirurgie kann darüberhinaus auch bei akral-lentiginösen Melanomen an den Händen und Füßen eingesetzt werden, um in diesen schwierigen anatomischen Lokalisationen den Sicherheitsabstand zu reduzieren [Breuninger et al. 1999] (Evidenzlevel III).

In speziellen klinischen Situationen, z.B. bei älteren Patienten mit Operationsrisikofaktoren, kann auch eine Strahlentherapie (z.B. als Weichstrahltherapie oder mit Elektronen) als Alternative zum primär chirurgischen Vorgehen bei Lentigo maligna Melanomen eingesetzt werden [Farsad et al. 2002] (Evidenzlevel IV).

Schleimhautmelanome der Kopf-Hals-Region sind hochmaligne Tumoren mit sehr ungünstiger Prognose. Die höchste Letalität haben Tumoren der Sinusschleimhaut, gefolgt von Mundhöhle, Pharynx und Nasenhöhle [Manolidis und Donald, 1997]. Das Auftreten regionaler Metastasierung beeinflusst, im Gegensatz zu den kutanen Melanomen, nicht das Überleben, was an der schlechten Gesamtprognose dieser Tumorentität liegt. Das Schleimhautmelanom der Mundhöhle hat einen Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt [Schwipperf 2000], bevorzugt sind

Schleimhäute des Gaumen und des Oberkiefers betroffen. Aufgrund der generell ungünstigen Prognose sind destruktive Eingriffe mit Resektion des Oberkiefers oder Kontinuitätsresektionen des Unterkiefers in der Regel nicht indiziert. Eine lokale radikale chirurgische Behandlung kann jedoch die Prognose verbessern. Dabei sollte neben einem Sicherheitsabstand von 0,5 cm nur der unmittelbar benachbarte Knochen des Ober- und Unterkiefers entfernt werden [Schwipper 2000] (Evidenzlevel III). Lymphknotenausräumungen sind nicht prognoseverbessernd. Sie sollten nur bei nachgewiesenen Absiedlungen in die Lymphknoten des Halses unter Erhalt funktionell wichtiger Strukturen operiert werden.

3.4 Elektive Lymphknotendisektion/Wächterlymphknotenbiopsie

Durch die Einführung der Wächterlymphknotenbiopsie kommt der elektiven Lymphknotendisektion (ELND) im Stamm- und Extremitätenbereich außerhalb von klinischen Studien keine Bedeutung mehr zu (Evidenzlevel II) [Cascinelli et al. 1998, Sober et al. 2001]. Eine Ausnahme hiervon bilden die Melanome des Kopf-Hals-Bereiches, bei denen aufgrund der Nähe von Primärtumor und Lymphabstromgebiet sowie überschneidender Lymphabflüsse der Wert der Wächterlymphknotenbiopsie nach wie vor nicht vollständig geklärt ist und demzufolge die ELND erwogen werden kann. Die Wächterlymphknotenbiopsie wurde entwickelt, um selektiv den ersten drainierenden Lymphknoten der regionären Lymphabstromstation darzustellen [Morton et al. 1992]. Das Verfahren ist für klinisch Lymphknoten-negative Patienten geeignet, die unter Verwendung aller üblichen diagnostischen Verfahren (Lymphknotenpalpation, Lymphknotenultraschographie) keine Hinweise für manifeste Lymphknotenmetastasen aufweisen. Nur in wenigen Fällen (< 5 %) wird der Wächterlymphknoten übersprungen [Morton et al. 1992]. Multicenter-Studien zeigten, dass die rezidivfreie Überlebenszeit eindeutig mit dem Status des Wächterlymphknotens korreliert [Gershenwald et al. 1999] (Evidenzlevel III).

Allerdings ist die Lymphknotenaufarbeitung auch heute noch relativ wenig standardisiert und somit die Gefahr des Nichtauffindens von Mikrometastasen am Wächterlymphknoten eindeutig abhängig von der Untersuchungstechnik (Anzahl der Schnitte durch den Lymphknoten; HE-Färbungen; Immunhistologische Färbungen; RT-PCR von Melanom-assoziierten Molekülen am Lymphknoten) [Cochran 2000, Cochran et al. 2000]. Eine weitere potentielle Fehlerquelle bei der Wächterlymphknotenbiopsie ist die Unerfahrenheit des Operateurs. Verschiedene Studien konnten zeigen, daß erst nach mehr als 50 durchgeführten Wächterlymphknotenbiopsien eine Detektionsquote von mehr als 90 % gelingt. Somit muß davon ausgegangen werden, daß die Wächterlymphknotenbiopsie präferentiell an Zentren mit ausreichender Erfahrung in dieser Technik durchgeführt werden sollte.

Der Stellenwert der Wächterlymphknotenbiopsie im Hinblick auf die Standards der operativen Versorgung wird weltweit unterschiedlich beurteilt [Dummer et al. 2001, McMasters et al. 2001, Roberts et al. 2002, Thoma & Patocskai 2000]. Während die Wächterlymphknotenbiopsie in den USA als aussagekräftigstes Staging-Instrument mit in die Therapieplanung einfließt, wurde jüngst in den britischen Leitlinien zur Versorgung von Melanompatienten zusammenfassend erklärt, daß die „Wächterlymphknotenbiopsie für das Staging von Stadium II-Melanompatienten in spezialisierten Zentren in klinischen Studien eingesetzt werden kann, aber bis zum Beweis

der Bedeutung der Wächterlymphknotenbiopsie im Hinblick auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht in die Routine überführt werden sollte“ [Roberts et al. 2002].

Aufgrund der mittlerweile mehrere Jahre praktizierten Wächterlymphknotenbiopsie in vielen deutschen Zentren kann folgendes Vorgehen empfohlen werden (Evidenzlevel III).

Die Wächterlymphknotenbiopsie sollte vorrangig in mit dieser Operationstechnik und nuklearmedizinischen Darstellungstechniken vertrauten Zentren vorgenommen werden. Die Wächterlymphknotenbiopsie sollte ab einer Tumordicke von 1,0 mm nach Breslow durchgeführt werden. Beim Vorliegen weiterer ungünstiger Prognoseparameter (Clark-Level IV/V; Ulzeration des Primärtumors; Regressives Melanom) kann auch bei geringeren Tumordicken eine Wächterlymphknotenbiopsie erwogen werden. Die Wächterlymphknotenbiopsie ist eine Staging-Untersuchung („pathologisches Staging“) und keine therapeutische Maßnahme mit nachgewiesenem Wert im Hinblick auf eine wirksame Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Evidenzlevel III). Die Wächterlymphknotenbiopsie ist in bisherigen Studien bei Kopf-Hals-Melanomen mit einer etwas höheren Rate an falsch-negativen Resultaten als in anderen Körperregionen behaftet, wobei vor allem auch Unterschiede in der praktischen und technischen Vorgehensweise eine wesentliche Rolle spielen und einer Vereinheitlichung bedürfen [McMasters et al. 2004]. Bei Melanomen des Gesichts kann als Ausbreitungsdiagnostik deshalb zusätzlich oder alternativ eine elektive Neck-Dissection, in der Regel in Form einer selektiven Ausräumung unmittelbar zugeordneter Lymphknoten Regionen (SND, selektive Neck-Dissection) durchgeführt werden. Für Gesichtsmelanome betrifft dies in der Regel die Ausräumung der Level I (suprahyoidale Loge) und Level II (craniale juguläre Lymphknoten) unter Schonung funktionell wichtiger Strukturen, wobei nur Patienten mit einer Tumordicke von 1,5-4 mm (Männer) bzw. 2,5-4 mm (Frauen) davon profitieren [Schwipper 2000] (Evidenzlevel III).

Nach bisherigen Erkenntnissen ist von einer ELND bei Gesichtshautmelanomen < 1,5 mm bei Männern bzw. < 2,5 mm bei Frauen und ulzerierten Tumoren > 4 mm von einer ELND wegen fehlenden Nutzens Abstand zu nehmen [Schwipper 2000, Drepper et al. 1989, 1993].

3.5 Vorgehen bei Wächterlymphknotenbiopsie -negativen Patienten

Keine weitere operative Maßnahme an der regionalen Lymphknotenstation (Evidenzlevel III).

3.6 Vorgehen bei Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie mit Nachweis von Mikrometastasen

Bisher ist nicht durch Studien gesichert, daß eine radikale Lymphadenektomie einen prognostischen Vorteil bringt. Eine Ausräumung der entsprechenden Lymphknotenstation (radikale Lymphadenektomie) (Evidenzlevel III) wird allerdings empfohlen [Essner et al 1999, Wagner et al 1999 u. 2000]. Ein anderes Vorgehen sollte nur nach sorgfältiger Aufklärung der Patienten im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden.

3.7 Klinisch manifeste Lymphknotenmetastasierung

Die radikale Lymphadenektomie stellt die Standardtherapie dar [Coit et al 1991, Karakousis et al 1991, Morton et al 1991, Chan et al 2000, White et al 2002] (Evidenzlevel IV).

Die Metastasierung des Melanoms im Kopf-/Halsbereich ist sehr von der Tumorlokalisation (Gesicht, Hinterkopf, Nacken) abhängig. Die therapeutische zervikale Lymphknotendisektion beinhaltet daher lokalisationsabhängig auch andere Lymphknotenstationen [O'Brien et al 1991 und 1992]. Dies betrifft u.a. die submandibuläre und submentale Gruppe, die oberen zervikalen Lymphknoten retroaurikulär und im jugulo-digastrischen Winkel, oder auch die Lymphknoten in der Gl. parotis. Eine Resektion von V. jugularis, N. accessorius und M. sternocleidomastoideus (Radikale Neck-Dissection, RND) sollte heute nur noch bei direkter Infiltration dieser Strukturen durchgeführt werden. Inzwischen liegen auch für die Melanome Daten vor, die die gleichwertige therapeutische Effektivität der modifiziert radikalen Neck-Dissection (MRND) im Vergleich zur RND und auf der anderen Seite die Überlegenheit gegenüber selektiven Formen der Neck-Dissection (SND) belegen [O'Brien et al. 1995, Übersicht bei Mack und McKinnon 2004], so wie dies für die Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts seit längerem anerkannt ist.

Die Axilladisektion beim Melanom beinhaltet die Disektion der Level I und II, sowie der Level-III-Lymphknoten medial des M. pectoralis minor [Karakousis et al 1990, Bevilacqua et al 1990]. Um die Disektion des Level III zu erleichtern, kann der M. pectoralis minor mit einem kräftigen Gummizügel angeschlungen werden. Ein Ablösen des Muskels an seinem Ursprung und anschließende Reinsertion ist ebenfalls möglich. Wichtig ist die Schonung des Muskelastes für den M. pectoralis major medialseitig, da sonst eine Atrophie resultiert. Bei ausgedehntem Befall der Level-III-Gruppe muß der M. pectoralis minor ggf. mitreseziert werden.

Bei Befall der Leistenlymphknoten erfolgt eine inguinale Lymphknotendisektion des Trigonum femorale und der unteren M. abdominis externus Region vom Tuberculum Pubicum bis zur Spina iliaca anterior in der Tiefe bis zum Hiatus saphenus und dem Leistenband [Karakousis et al 1991, Shen et al 2000, Chan et al 2000, Lawton et al 2002]. Die Vena saphena magna wird, wenn keine Kontraindikation besteht, mitentfernt. Beim präoperativen Nachweis oder Verdacht auf iliakalen Befall erfolgt die Disektion kombiniert mit den iliakalen Lymphknotenstationen. Die iliakalen Lymphknoten werden bis zur Iliakalbifurkation ausgeräumt, ebenso wie die Lymphknoten der Obturatoriagruppe. Da nach einer kompletten Disektion die Femoralgefäße relativ ungeschützt unter der Haut liegen, sollte die Indikation zu einer Sartoriusplastik großzügig gestellt werden. Bei Rezidivoperationen entscheidet das Vorgehen der bestehende Lokalbefund im Zusammenhang mit dem Stadium der Erkrankung.

3.8 Hautmetastasen

Die Therapie der Wahl bei Hautmetastasen ist die Exzision. Beim gleichzeitigen Vorliegen einer disseminierten Fernmetastasierung kann im Einzelfall die Entscheidung für Exzisionen von Hautmetastasen mit dem Patienten zugunsten einer primär systemischen Therapie diskutiert werden. Für multiple Satelliten- und Intransitmetastasen an den Extremitäten, die nur unzureichend oder gar nicht operativ zu resezieren sind, stellt die Extremitätenperfusion mit Melphalan

(evtl. plus TNFa) heute die Therapie der Wahl dar [Lienard et al. 1999, Kettelhack et al 1997] (Evidenzlevel III). Alternativ hierzu können auch die Kryotherapie, Lasertherapie sowie experimentelle Therapieverfahren mit dem Patienten diskutiert werden (Evidenzlevel IV).

3.9 Resektion von Fernmetastasen

Beim Vorliegen von mit R0-Intention operablen Metastasen möglichst an nur einem inneren Organ (z.B. Lunge oder Hirn) sollte die operative Exstirpation der Metastase(n) als Therapie der ersten Wahl angestrebt werden (bei Hirnmetastasierung gleichwertig mit stereotaktischer Bestrahlung, siehe Abschnitt 4.6) [Brega et al 1990, Leo et al 2000]. Die Möglichkeit einer vorherigen neoadjuvanten Therapie bleibt zu prüfen. Das Auftreten von solitären Metastasen zeigt in vielen retrospektiven Untersuchungen zum Wert der Metastasen Chirurgie im Stadium IV eine per se günstige Prognose des Patienten an. Durch das Erreichen einer klinischen Tumorfreiheit kann in Einzelfällen (ca. 5% aller fernmetastasierten Melanompatienten) ein Langzeitüberleben oder sogar eine Heilung erreicht werden [Leo et al 2000] (Evidenzlevel IV). Der Wert der Metastasen Chirurgie bei fernmetastasierten Melanomen ist ebenfalls unbestritten bei Vorliegen von die Lebensqualität deutlich einschränkenden Metastasen an bestimmten Lokalisationen. So stellen z.B. die operative Entfernung von symptomatischen Hirnmetastasen, Darmmetastasen mit Subileus oder Ileus oder frakturgefährdete Knochenmetastasen unter palliativen Gesichtspunkten zu sehende notwendige operative Interventionen im Einzelfall dar (Evidenzlevel IV). Auch die operative Entfernung von komprimierenden Weichteilkonglomerattumoren sollte diskutiert werden.

Der Wert der sogenannten „allgemeinen Tumormassenreduktion“ („Debulking“-Operation) darf heute im Allgemeinen kritisch beurteilt werden, insbesondere im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit (Evidenzlevel III).

4. Strahlentherapie

4.1 Primäres malignes Melanom

Die alleinige Strahlentherapie ist als Primärbehandlung bei malignem Melanom nur in den Einzelfällen indiziert, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist. Die lokale Tumorkontrolle ist der chirurgischen zwar unterlegen, in diesen Situationen aber befriedigend [Seegenschmidt et al. 1999]. Auch in Hochrisikokonstellationen scheint die elektive Bestrahlung einen therapeutischen Gewinn zu erreichen [Stevens et al. 2000, Cooper et al. 2001]. Die Entscheidung über das Zielvolumen, Zielvolumendosis und Bestrahlungstechnik muß daher individuell getroffen werden. Zur optimalen Dosisverteilung im Tumorgebiet und zur Schonung des Normalgewebes, insbesondere zur Tiefe hin wird der Einsatz von schnellen Elektronen empfohlen.

Bei makroskopischem Resttumor sollten unter Einhaltung eines Sicherheitssaumes von allseits 3cm lokal 70,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 x 2 Gy pro Woche angestrebt werden. Bei mikroskopischem Resttumor (R1-Resektion) werden 60,0 Gy empfohlen (Evidenzlevel III). Sofern möglich, können auch höhere Einzeldosen (insbesondere zur palliativen Therapie) eingesetzt werden. Die regionären Lymphabstromgebiete werden nicht adjuvant mitbehandelt.

4.2 Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom

Obwohl die chirurgische Exzision als Therapie der Wahl bei der Lentigo maligna angesehen wird, sollte bei älteren Patienten vor allem aber bei ungünstiger Tumorlokalisation z. B. im Gesichtsbereich eine alleinige Strahlenbehandlung in Betracht gezogen werden, um ein kosmetisch und funktionell gutes Ergebnis zu erreichen. Die lokalen Tumorkontrollraten liegen in neueren Fallserien beim Lentigo maligna Melanom bei 90 – 100 % [Schmid-Wendtner et al. 2000, Farsad et al. 2002] (Evidenzlevel III). Die kosmetischen Ergebnisse sind in der überwiegenden Mehrheit sehr gut. Es werden schnelle Elektronen oder konventionelle Röntgenstrahlen in Weichstrahltechnik in konventioneller Fraktionierung mit Einzeldosen zwischen 2,0 und 3,0 Gy und einer Zielvolumendosis zwischen 50 und 60 Gy eingesetzt.

4.3 Regionäre Lymphknotenstationen

Bei einer Operation non in sano (R1-Resektion) bzw. Inoperabilität wird im Allgemeinen die Indikation zur Strahlentherapie der befallenen Regionen gestellt, obwohl die Literatur hierzu widersprüchliche Angaben macht [Ang et al. 1994, Burmeister et al. 1995, Fuhrmann et al. 2001, Ballo et al. 2002] (Evidenzlevel III). Bei ausgedehnten Tumormanifestationen kann vor Beginn der Strahlenbehandlung eine Tumormassenreduktion unter Schonung der Gefäß- und Nervenbahnen erwogen werden. Im Einzelfall kann der zusätzliche Einsatz der Hyperthermie berücksichtigt werden (siehe unten). Bei Mitbeteiligung regionärer Lymphknoten erreicht die Strahlentherapie bei inoperablem Tumor oder Hochrisikokonstellation (initial ausgedehnter Befall, zweites Rezidiv, postoperativ makroskopisch ausgedehntere Tumorrreste) eine lokale Kontrollrate von 74 - 87% (gegenüber 50-70% nach alleiniger Operation in der Serie von Ballo et al. 2002) [Burmeister et al. 1995, Ballo et al. 2002]. Ein Einfluß auf die medianen Überlebenszeiten kann

in der Regel jedoch nicht erreicht werden da in diesem Stadium (III AJCC) das Fernmetastasierungsrisiko hoch ist und die Prognose limitiert. Nach neueren Analysen könnte die lokale Kontrolle bei Hochrisikokonstellation einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben erreichen [Lee et al. 2000]. Die zu wählende Gesamtdosis und Fraktionierung sollte sich an der Toleranz des Normalgewebes orientieren, vor allem aber unter Berücksichtigung von Risikoorganen im Bestrahlungsfeld und des damit verbundenen Nebenwirkungsrisikos (Plexusläsion/Lymphödem) erfolgen. Die an anderen Körperregionen einsetzbaren hohen Einzeldosen sollten vermieden werden (siehe unten). Es werden daher Einzeldosen zwischen 1,8 und 2,0 Gy bei einer Gesamtzielvolumendosis zwischen 50 und 54 Gy empfohlen. Nach einer retrospektiven Analyse wird bei moderaten Einzeldosen kein unvertretbares Nebenwirkungsprofil verursacht [Burmeister et al. 2002]. Höhere Einzeldosen bieten keinen Vorteil [Fenig et al. 1999].

4.4 Hautmetastasen

In-transit-Metastasen, die für einen chirurgischen Eingriff zu ausgedehnt sind, können effektiv durch eine alleinige Strahlenbehandlung kontrolliert werden. Es werden schnelle Elektronen mit einer Grenzenergie zwischen 6 und 8 MeV Photonen eingesetzt. Eine postoperative Strahlenbehandlung sollte nach Exzision rezidivierender In-transit-Metastasen erwogen werden [Seegenschmidt et al. 1999] (Evidenzlevel III). Als Gesamtdosis sollten bei konventioneller Fraktionierung zwischen 50 und 60 Gy angestrebt werden. Je nach Ausdehnung und Lokalisation kann der zusätzliche Einsatz der Hyperthermie erwogen werden.

4.5 Knochenmetastasen

Eine effektive Palliation kann durch eine lokale Strahlentherapie erreicht werden (Evidenzlevel III). Die Ansprechrate liegt zwischen 67% und 85 % und wird häufig bereits unter Therapie beobachtet [Kirova et al. 1999, Kortmann et al. 1995, Rate et al. 1988]. Generell stellt sich die Indikation zur palliativen Bestrahlung bei Schmerzen und / oder Statikgefährdung bzw. Kompression des Spinalkanales mit oder ohne neurologische Symptomatik. Die Strahlentherapie erreicht bei Kompression des Spinalkanales eine vollständige Remission der Symptome in 47 % und eine partielle Remission in 24 % der Fälle [Kortmann et al. 1995], in der Serie von Rate eine Kontrolle der Symptome in 67% der Fälle [Rate et al. 1988]. Das Therapieergebnis hängt maßgeblich vom neurologischen Ausgangsstatus ab, so daß die Ursache neurologischer Ausfälle bei Patienten mit malignem Melanom rasch abgeklärt werden sollte, um dann notwendige strahlentherapeutische Maßnahmen nicht zu verzögern.

Als Gesamtdosis und Fraktionierung werden 35-36,0 Gy Zielvolumendosis bei einer Einzeldosis zwischen 2,5 und 3,0 Gray empfohlen. Im Einzelfall können bei deutlich begrenzter Lebenserwartung und fehlender Statikgefährdung auch Einzeiththerapien mit 8,0 Gray appliziert werden, um die Gesamtbehandlungsdauer zu verkürzen. Liegen begleitende Weichteiltumoren vor, sollten 45,0 Gy bei einer Einzeldosis von 2,5 Gy angestrebt werden, liegen Teile des Rückenmarkes im Bestrahlungsfeld sollte sich die Zielvolumendosis auf 40 Gy beschränken. Höhere Dosierungen erreichen eine bessere Tumorkontrolle [Seegenschmidt et al. 1999].

4.6 Hirnmetastasen

Das maligne Melanom zeichnet sich gegenüber anderen Malignomen durch eine ausgeprägte Tendenz zur zerebralen Metastasierung aus. Bei fortgeschrittener Erkrankung entwickeln zwischen 12 und 20% der Patienten zerebrale Metastasen, bei Autopsie wird bei bis zu 80 % der Fälle ein Befall des Zentralnervensystems gefunden.

Unbehandelt sterben Patienten mit Hirnmetastasen zumeist innerhalb 1-3 Monaten nach Diagnosestellung. Eine Besserung der neurologischen Ausfälle kann bei 50 bis 75 % der Patienten erwartet werden, die mit einer Verbesserung des Allgemeinzustandes verbunden ist. Kopfschmerzen sprechen in ca. 80 % der Fälle auf die Behandlung an [Rate et al. 1988, Stevens et al. 1992]. Die mediane Überlebenszeit kann von 1,5 auf 4 Monate verlängert werden, die Überlebensraten nach einem Jahr bewegen sich zwischen 8 und 15 % [Rate et al. 1988, Stevens et al. 1992]. Bei multiplen Hirnmetastasen stellt sich die Indikation zur Strahlentherapie des Ganzhirns. Es werden 30 Gray in 10 Fraktionen innerhalb von 2 Wochen empfohlen. Höhere Dosierungen scheinen die medianen Überlebenszeiten zu verlängern, so dass im Einzelfall lokale Aufsättigungen in Erwägung gezogen werden können [Isokangas et al. 1996].

Retrospektive Analysen zeigen, daß die lokale Tumorkontrolle bei solitären Hirnmetastasen jedoch eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit erreichen kann [Buchsbaum et al. 2002, Douglas et al. 2002, Rate et al. 1988, Stevens et al. 1992]. Bei solitären Hirnmetastasen kann daher eine operative Resektion bzw. stereotaktische Einzeitbestrahlung angestrebt werden. Der Vorteil der stereotaktischen Einzeitbehandlung liegt in der geringen Toxizität. Die Lokaltherapie (Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung) kombiniert mit Bestrahlung des Ganzhirns kann eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeiten erreichen (von ca 4 auf 10 Monate) [Buchsbaum et al. 2002, Brown et al. 2002] (Evidenzlevel III). In anderen Serien kann der Gewinn einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung nicht sicher belegt werden [Chen et al. 2000, Wronski et al. 2000, Mingione et al. 2002]. Die alleinige Ganzhirnbestrahlung ist bei lokal therapierbaren Metastasen mit einer medianen Überlebenszeit von ca 3 - 4 Monaten verbunden. Das Fehlen einer extrakraniellen Tumoraktivität, das Vorliegen eines solitären Herdes sowie die Möglichkeit der Tumorresektion werden als prognostisch günstige Faktoren für eine verbesserte Überlebenszeit angesehen [Buchsbaum et al. 2002, Douglas et al. 2002, Rate et al. 1988, Stevens et al. 1992]. In einer prospektiv randomisierten Studie konnte kein zusätzlicher therapeutischer Effekt weder im Hinblick auf das Überleben noch auf die Remissionsrate bei Gabe von Fotemustin gezeigt werden [Mornex, Hauschild 2003].

4.7 Thermoradiotherapie

Die Verbindung von Bestrahlung mit Hyperthermie (Thermoradiotherapie) kann eine sinnvolle therapeutische Option darstellen, befindet sich aber noch in Erprobung. Die Ergebnisse von retrospektiven und prospektiven klinischen Studien zeigten übereinstimmend, daß das kombinierte Vorgehen der alleinigen Strahlentherapie überlegen sein kann. Die lokale Tumorkontrollrate scheint sich durch die kombinierte Behandlung, bestehend aus Strahlentherapie und Hyperthermie zu verbessern [Emami et al. 1988, Engin et al. 1993]. Durch die Hyperthermie wird die radiotherapeutische Wirksamkeit um den Faktor 1,4 - 4,8 verstärkt, so daß eine Ansprechrate von makroskopischem Tumor von 88% erreicht werden kann [Emami et al. 1988, Engin et al. 1993]. Diese Erfahrungen konnten bei 134 Patienten in einer multizentrischen randomisierten Studie bestätigt werden [Overgaard et al. 1996] (Evidenzlevel II). Die zusätzliche Hyperthermie und eine ausreichende radiotherapeutische Dosis gehörten zu den wichtigsten prognostischen Faktoren. Nach den bisherigen Erfahrungen wird der klinische Einsatz der Hyperthermie durch technische Gegebenheiten limitiert und beschränkt sich in der Regel auf eher oberflächlich gelegenen Tumoren, vor allem inoperable Primärtumoren, Lymphknotenstationen im Zervikalbereich, der Achselhöhle sowie Inguinalbereich. Der große technische und zeitliche Aufwand dieser Methode sowie die beschränkte Zahl von Zentren setzen jedoch dem Einsatz Grenzen.

5. Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

5.1 Allgemeines

Bei Melanompatienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko (TD > 1,5 mm und / oder reg. Lymphknotenmetastasen) besteht ein erhebliches klinisches Interesse an einer vorbeugenden (= adjuvanten) Therapie zur Verbesserung der Prognose. Da adjuvante Therapien die Lebensqualität einschränken können, sind an Ihre Indikation und Durchführung hohe Ansprüche zu stellen [Hauschild et al. 2000].

5.2 Adjuvante Chemotherapie

Die systemische adjuvante Chemotherapie ergab in prospektiv randomisierten Studien im Gegensatz zu ersten Untersuchungen mit historischen Kontrollkollektiven keinen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Evidenzlevel II, vgl. Tabelle 7) [Hill et al. 1981, Karg et al. 1990, Veronesi et al. 1982]. Eine der umfangreichsten Untersuchungen der Central Oncology Group (COG) aus den USA weist sogar schlechtere Überlebensraten in der Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen auf [Hill et al. 1981].

Tabelle 7: Prospektiv randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie des malignen Melanoms mit negativem Ergebnis

Therapieschema	Autoren
DTIC 6 Mon.	Veronesi 1982
DTIC + Cyclophosphamid	Balch 1984
BCNU, Hydroxyurea, DTIC (BHD)	Tranum 1987
DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen (DBCT)	Saba 1992
Bleomycin, Vindesin, CCNU, DTIC (BELD)	Stables 1992
BCNU, Actinomycin-D, Vincristin	Karakousis 1993
DTIC, Vindesin, Cisplatin (DVC)	Pectasides 1994

Kontrovers diskutiert wird eine einzelne nicht randomisierte retrospektive Studie bei Patienten nach Exzision von regionären Lymphknotenmetastasen, die die Ergebnisse einer adjuvanten zweijährigen Behandlung mit Vindesin evaluierte [Retsas et al. 1994]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren wiesen die behandelten Patienten eine Überlebensrate von 49% auf, unbehandelte Patienten jedoch nur 28%. Diese Untersuchung führte zu einer prospektiv randomisierten Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), deren erste Zwischenauswertung keine signifikanten Unterschiede weder für das rezidivfreie noch für das gesamte Überleben zeigte [Garbe et al. 2002].

Zusammenfassend besteht derzeit außerhalb von kontrollierten Studien keine Indikation für die systemische Gabe von Chemotherapeutika in der adjuvanten Therapie des Melanoms (Evidenzlevel II).

Eine lokoregionäre adjuvante Chemotherapie erfolgte vielfach als isolierte Extremitätenperfusion, bei der zumeist des Zytostatikum Melphalan verwendet wurde. Eine große prospektiv randomisierte Multicenterstudie ergab, dass eine adjuvante Extremitätenperfusion nach Exzision primärer Hochrisikomelanome an den Extremitäten zu keinem Vorteil in Hinblick auf die Gesamtüberlebensraten führt [Koops et al. 1998]. Als adjuvante Therapie sollte dieses Verfahren mit hoher Toxizität daher nicht mehr eingesetzt werden (Evidenzlevel II).

5.3 Adjuvante Immuntherapie

Prospektiv randomisierte Studien zur Evaluation unspezifischer Immuntherapien mit Bacille Calmette Guerin (BCG) und Corynebacterium parvum ergaben keinen Hinweis auf eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit oder der Gesamtüberlebensraten [Czarnetzki et al. 1993, Kirkwood & Agarwala 1998]. In der größten adjuvanten Therapiestudie zur BCG-Immunsierung ergab sich für die mit BCG Behandelten sowie für die mit BCG und Dacarbazin Behandelten kein Vorteil im Vergleich zu unbehandelten Patienten [Veronesi et al. 1982]. Auch weitere Studien mit Einsatz unspezifischer Immunstimulantien zeigten keine signifikante Verlängerung des Überlebens (Tabelle 8).

Tabelle 8: Prospektiv randomisierte Studien zur adjuvanten Immuntherapie des malignen Melanoms mit negativem Ergebnis

Therapie	Autoren
BCG-Impfung	Veronesi 1982
Corynebacterium parvum-Impfung	Balch 1984
Transfer Factor	Miller 1988
Megestrol	Creagan 1989
Levamisol	Spitler 1991
Vitamin A	Meyskens 1994
GM2-Antikörper Vakzination	Livingston 1994
MM-Onkolysat (allogene Vakzine)	Wallack 1995
Misteltherapie (Iscador ®)	Kleeberg 2000

Eine randomisierte Studie der Southwestern Oncology Group (SWOG / USA) zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren und/oder Lymphknotenmetastasen mit Interferon-gamma ergab keinen Vorteil für die Behandelten im Vergleich zu Unbehandelten, vielmehr war die Rezidivrate bei den Behandelten sogar höher [Meyskens et al. 1990]. Auch in einer EORTC-Studie führte die Therapie mit Interferon-gamma zu keiner Verbesserung der Überlebensraten im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen (unpublizierte Ergebnisse).

Eine Untersuchung von mit natürlichem Interferon-beta adjuvant behandelten Melanom-Patienten im Vergleich zu sogenannten „Symptomzwillingen“ aus dem Zentralregister Malignes Mela-

nom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ergab Hinweise auf einen möglichen Nutzen [Beitecke et al. 1993]. Die Ergebnisse führten zur Initiierung einer randomisierten Studie, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen.

Studien zu einer adjuvanten Monotherapie mit Interleukin-2 liegen bisher nicht vor. Eine prospektiv randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie von 225 Melanompatienten mit Primärtumoren (Tumordicke > 1,5 mm) ohne Lymphknotenmetastasen mit Interleukin-2 und Interferon alpha2b über 11 Monate zeigte einen Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben der Behandelten [Dummer et al. 1998]. Die Endauswertung ergab jedoch für die Behandelten keinen Vorteil in Hinblick auf die rezidivfreie und die Gesamtüberlebensrate (Hauschild et al. 2003).

Das Zytokin GM-CSF (Granulozyten Makrophagen - Colonie stimulierender Faktor) wird bei verschiedenen Vakzinationsprotokollen als Adjuvans verwendet. Bei der ersten Studie zur adjuvanten Monotherapie mit GM-CSF, bei der 48 Patienten über ein Jahr behandelt wurden, zeigte sich eine verbesserte mediane Überlebenszeit (37,5 Monate) im Vergleich zu einer historischen unbehandelten Kontrollgruppe (12,2 Monate) [Spitler et al. 2000]. Erst durch zukünftige prospektiv-randomisierte Studien wird der Wert dieser Therapie zu beurteilen sein.

Zusammenfassend kann der Einsatz der oben genannten Substanzen zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms außerhalb von Studien nicht empfohlen werden (Evidenzlevel II).

5.4 Adjuvante Immuntherapie mit Interferon-alpha

Interferon-alpha ist die erste Substanz in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms, die in prospektiv randomisierten Studien zu einem signifikanten Vorteil für die Behandelten geführt hat. Eine adjuvante Therapie mit Interferon-alpha sollte daher allen Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko angeboten werden, soweit keine Kontraindikationen bestehen. Die zur Verfügung stehenden Interferone FN-alpha-2a und IFN-alpha-2b unterscheiden sich in ihrer molekularen Struktur nur in zwei Aminosäuren und sind hinsichtlich ihrer Rezeptorbindung, ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen als weitgehend äquivalent anzusehen.

5.4.1 Adjuvante Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren (Stad. I/II)

Bei Patienten mit malignen Melanomen mit einer Tumordicke > 1,5 mm ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen wurden bisher drei prospektiv randomisierte Studien mit niedrigdosiertem Interferon-alpha durchgeführt. In allen Studien wurde mit IFN-alpha 3 x 3 Mill E / Woche (6 - 18 Monate) behandelt, und in allen Studien fand sich eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit [Grob et al. 1998, Pehamberger et al. 1998, Cameron et al. 2001] In der größten Studie mit einer Behandlungsdauer von 18 Monaten fand sich auch ein deutlicher Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ($p = 0.056$).

Eine Therapie mit IFN-alpha 3 x 3 Mill E / Woche über 18 Monate sollte daher Patienten dieser Risikogruppe bei fehlenden Kontraindikationen angeboten werden (Evidenzlevel II). Es muß zur

Zeit offen bleiben, ob eine längere oder höher dosierte Behandlung zu besseren Ergebnissen führt. Diese Fragen sollten weiter in kontrollierten klinischen Untersuchungen geklärt werden.

5.4.2 Adjuvante Behandlung von Patienten mit Lymphknotenmetastasierung (Stad. III)

Für das Stadium der Lymphknotenmetastasierung wurden international verschiedene randomisierte Therapiestudien mit unterschiedlichen Interferon-Dosierungen durchgeführt. Alle Patienten waren vor der Interferon-Gabe operativ im Bereich der Lymphknotenregion saniert worden, so dass die Therapie in prolyptischer Intention durchgeführt wurde.

Die klarsten Therapieergebnisse liegen momentan zur Hochdosis-Interferon $\alpha 2b$ -Therapie vor. Drei prospektiv-randomisierte Studien zeigten übereinstimmend einen Vorteil in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit zum jeweiligen Vergleichsarm (in 2 Fällen unbehandelte Kontrollpatienten, in einer Studie Patienten mit einer Gangliosid-Vakzinierung). In der ersten von Kirkwood und der ECOG in den USA durchgeführten prospektiv-randomisierten Studie zu Hochdosis-Interferon im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten konnte zudem ein positiver Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit beobachtet werden [Kirkwood et al. 1996]. Dieser Effekt konnte in der zweiten Studie nicht mehr nachvollzogen werden [Kirkwood et al. 2000]. In der dritten Studie wurde nicht mit unbehandelten Kontrollpatienten verglichen, da mittlerweile das Kirkwood-Hochdosis-Therapieschema in den USA als Standardbehandlung zugelassen war. In dieser Studie zeigte sich wiederum eine Überlegenheit auch in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit für Hochdosis-Interferon α -behandelte Patienten diesmal im Vergleich zu vakzinieren Patienten.

Tabelle 9: Behandlungsschemata für die adjuvante Behandlung mit Interferon- α beim malignen Melanom

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
Niedrigdosisschema	3 Mio. IU sc.	Tag 1, 3 u. 5 jeder Woche	18–24 Monate	Stad II – III
Hochdosisschema	– 20 Mio IU/m ² iv. als Kurzinfusion	Tag 1-5 jeder Woche	4 Wochen	Stad. III
Erhaltung	10 Mio IU/m ² sc.	Tag 1, 3 u. 5 jeder Woche	11 Monate	Stad III

Die Akzeptanz dieser Ergebnisse als Therapiestandard im Stadium der Lymphknotenmetastasierung ist in den USA und Kanada vorhanden, während in verschiedenen europäischen Ländern aufgrund der relativ hohen Toxizität des Hochdosis-Interferons und des Therapievorteils nur für eine begrenzte Subgruppe von Patienten andere Interferondosierungen alternativ erwogen werden.

Zur niedrigdosierten Therapie mit Interferon $\alpha 2b$ und auch Interferon $\alpha 2a$ liegen widersprüchliche Ergebnisse aus prospektiv-randomisierten Studien im Stadium der Lymphknotenmetastasierung vor. Eine Studie der WHO-Melanomgruppe zeigte für eine niedrigdosierte Interferon α -Therapie im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten nach einer positiven Zwischenauswertung für das rezidivfreie Überleben [Cascinelli et al. 1994] in der Endauswertung keine signifikanten Effekte für das rezidivfreie oder Gesamtüberleben. Kürzlich berichteten Garbe et al. in einer Zwischenauswertung über eine Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), in der eine Verlängerung des rezidivfreien und des gesamten Überlebens für eine Monotherapie mit Interferon $\alpha 2a$ (3 x 3 Mio. Einheiten über 2 Jahren appliziert) im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten zu erkennen war.

Zwischenergebnisse einer EORTC-Melanomgruppen-Studie zur mittelhoch-dosierten Interferon α -Therapie wurden kürzlich ebenfalls kommuniziert. Hierbei zeigte sich für die mittelhohen Dosierungen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten bis zum jetzigen Zeitpunkt kein statistisch relevanter Unterschied im Hinblick auf die rezidivfreie Überlebenszeit oder Gesamtüberlebenszeit.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Lymphknotenmetastasierung ist hervorzuheben, dass es gute Argumente für eine adjuvante Therapie entweder mittels Hochdosistherapie oder alternativ auch durch eine niedrig-dosierte Interferon α -Therapie gibt. Weitere Therapieoptimierungsprotokolle in diesem Therapiesegment sind aktiviert worden. Die Interferon-Therapie als Standardbehandlung anzusehen wird durch Metaanalysen gestärkt, die eine Senkung des Sterbe- und Rezidivrisikos für die Interferon-Therapie zeigen, ohne dass eine stringente Beziehung zu den Dosierungen erkennbar ist [Wheatley et al. 2002].

Durch pegylierte Zubereitungsformen von Interferon-alfa können über längere Zeit höhere Serumspiegel erreicht werden. Ob dies zu einer verbesserten klinischen Wirksamkeit bei Patienten mit malignen Melanomen führt, wird derzeit innerhalb klinischer Studien evaluiert. Pegyliertes Interferon-alfa wird nur einmal wöchentlich appliziert und kann zu einem verbesserten Nebenwirkungsprofil führen. Insbesondere bei klinischer Unverträglichkeit klassischer Zubereitungsformen von Interferon-alfa kann daher der Einsatz von pegyliertem Interferon-alfa erwogen werden.

6. Chemotherapie und Chemoimmuntherapie

6.1 Allgemeines

Prinzipielle Indikationen zur systemischen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie sind inoperable Rezidivtumoren, inoperable regionäre Metastasen sowie Fernmetastasen (Stadium IV). Da die Behandlungen überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten erfolgen, sind die therapeutischen Bemühungen im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität kritisch zu würdigen.

Im Stadium der Fernmetastasierung (Stad. IV) werden vollständige Heilungen nur selten durch medikamentöse Therapien erreicht, daher stehen zwei Ziele im Vordergrund:

- ◆ Eine Verlängerung des Überlebens zu erreichen und
- ◆ Eine Rückbildung der Tumoren, mit dem Ziel die beschwerdefreie Zeit zu verlängern oder eine Beschwerdesymptomatik zu lindern.

Im Stadium IV wird ein limitiertes („limited disease“) von einem ausgedehnten („extensive disease“) Metastasierungsmuster differenziert. Patienten mit „limited disease“ (Metastasen im Bereich der Haut, Weichteile, Lymphknoten, Lunge) zeigen auf die unterschiedlichen Therapie-schemata insgesamt höhere Ansprechraten und bessere Verlaufsprognosen als Patienten mit „extensive disease“ (Metastasen in Leber, Skelett, Gehirn, oder generalisierte viszerale Metastasierung).

6.2 Monotherapien mit Zytostatika und Zytokinen

Für die systemische Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, deren klinische Wirksamkeit vergleichbar ist. Durch den Einsatz einer palliativen Monochemotherapie kann eine Rückbildung der Tumoren und ein Rückgang der tumorbedingten Beschwerden erzielt werden. Die älteste und am besten untersuchte Substanz dieser Reihe ist Dacarbazin (DTIC). Objektive Remissionen, d.h. eine Rückbildung der Tumormassen um mehr als 50% werden in 5,3-28,6% [Moon et al. 1975; Chiarion Sileni, et al. 2001] der Patienten nach einer Monochemotherapie mit Dacarbazin beobachtet. In bis zu 8% [Moon et al. 1975] werden komplette Remissionen erzielt, die jedoch meistens nur von kurzer Dauer (3-6 Monate) sind und vorwiegend bei Patienten mit subkutanen Metastasen oder Lymphknotenmetastasen beobachtet werden. Die subjektive Verträglichkeit von Dacarbazin konnte seit Einführung neuer Antiemetika (HT3-Antagonisten) sehr verbessert werden. Das Ein-Tages-Regime (850 mg/m² i.v. alle 3-4 Wochen) führt zu vergleichbaren Ergebnissen wie das Fünf-Tages-Regime (250 mg/m² i.v. Tag 1-5 alle 3-4 Wochen) und bewirkt keine höhere Toxizität (Evidenzlevel II). Deshalb wird heute der eintägigen Behandlung im Allgemeinen der Vorzug gegeben. In keiner bisherigen klinischen Studie hat sich eine andere Mono- oder Kombinationstherapie der Behandlung mit Dacarbazin als überlegen erwiesen (Evidenzlevel I) [Moon et al. 1975; Chapman et al. 1999; Chiarion Sileni et al. 2001].

Als Alternative zu Dacarbazin kann Temozolomid eingesetzt werden, ein Alkylans mit einer vergleichbaren Ansprechrate (Evidenzlevel II). Im Gegensatz zu allen anderen Monochemotherapeutika wird Temozolomid oral verabreicht. Aufgrund der Liquorgängigkeit ist Temozolomid im Gegensatz zu Dacarbazin auch bei Hirnmetastasen wirksam. Temozolomid wurde bisher in einer Dosierung von 150 mg/m² Tag 1-5 alle 4 Wochen eingesetzt. Alternativ zu Dacarbazin/Temozolomide kann auch der Nitrosoharnstoff Fotemustin eingesetzt werden. Die Remissionsraten, die in der Monochemotherapie des metastasierten Melanoms erzielt werden, sind vergleichbar mit Dacarbazin [Middleton et al. 2000; Khayat et al. 1992] (Evidenzlevel II). Fotemustin ist aufgrund der Liquorgängigkeit ebenfalls bei Hirnmetastasen wirksam [Monrex et al. 2003, Khayat et al. 1992]. Eine weitere Alternative stellt das Vincaalkaloid Vindesin dar, mit dem ähnlich hohe Ansprechraten wie mit Dacarbazin erreicht werden [Retsas et al. 1979] (Tabelle 9)

Neben der Monotherapie mit Zytostatika wurde in zahlreichen klinischen Studien die Wirkung von Zytokinen untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen haben gezeigt, dass mit den beiden Zytokinen Interferon (IFN) und Interleukin-2 (IL-2) beim metastasierten Melanom objektive Remissionen erzielt werden können, die in der derselben Größenordnung wie die der zytostatischen Substanzen liegen [Keilholz et al. 1997]. Die Behandlung mit IL-2 bewirkt bei ca. 5% der Patienten dauerhafte komplette Remissionen [Dillman et al. 1997].

Tabelle 10: Monotherapien des fortgeschrittenen kutanen Melanoms

Medikament	Dosierung	Ansprechrate
Dacarbazin [Ringborg et al. 1989, Middleton et al. 2000]	250 mg/m ² i.v. Tag 1-5 alle 3-4 Wochen oder	12,1-17,6%
[Chiarion Sileni, et al. 2001, Young et al. 2001]	800 – 1200 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	5,3-23%
Temozolomid [Bleehen et al. 1995, Middleton et al. 2000]	150 - 200 mg/m ² oral Tag 1-5 alle 4 Wochen	13,5-21%
Fotemustin [Jacquillat et al. 1990, Mornex et al. 2003]	100 mg/m ² i.v. Tag 1, 8 und 15 dann 5 Wochen Pause, Fortsetzung alle 3 Wochen	7,4-24,2%
Vindesin [Nelimark et al. 1983, Carmichael et al. 1982]	3 mg/m ² i.v. alle 14 Tage	12-26 %
Interferon-alpha [Robinson et al. 1986, Miller 1989]	9-18 Mio. I.E./m ² s.c. 3x wöchentlich, kontinuierliche Gabe	13-25 %
Interleukin-2 [Dorval et al. 1992,	6 MIU/kg als 15 min Kurzinfusion i.v. alle 8 Std. Tag 1 – 5 (maximal 14 Einzeldosen)	16-21,6 %

Legha et al. 1996, Atkins et al. 1999]	Wiederholungszyklus Tag 14	
---	----------------------------	--

6.3 Polychemotherapie und Chemoimmuntherapie

Durch eine Kombination von Zytostatika mit Zytokinen kann eine Steigerung der objektiven Ansprechraten erreicht werden. Allerdings ergab sich in allen bisher durchgeführten Studien hierdurch keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [Dorval et al. 1999; Falkson et al. 1998] (Evidenzlevel I). Die subjektive und objektive Verträglichkeit einer Monochemotherapie wird durch die Zugabe von IFN bzw. IL-2 verschlechtert. Der Einsatz von pegylierten Interferonen kann bei der Interferontherapie eine bessere Verträglichkeit der Behandlung bewirken [Bukowski et al. 2002] (Evidenzlevel III).

In gleicher Weise bewirkt die Kombination verschiedener Chemotherapeutika (Polychemotherapie) bzw. Chemotherapeutika mit Zytokinen (Polychemoimmuntherapie) im Vergleich zur Monotherapie z.T. beträchtlich höhere Remissionsraten ohne dass hierdurch eine Verlängerung der Gesamtüberlebensraten erreicht wird [Atzpodien, et al. 2002; Eton, et al. 2002; Ridolfi, et al. 2002] (Evidenzlevel I). Die Toxizität der kombinierten Chemotherapien ist im Vergleich zur Monotherapie signifikant erhöht. Allerdings kann der Einsatz der Polychemo- bzw. Polychemoimmuntherapie in Einzelfällen von palliativem Nutzen sein und eine effiziente Behandlung tumorbedingter Symptome bewirken.

Tabelle 11: Polychemotherapie und Chemoimmuntherapie des fortgeschrittenen kutanen Melanoms

Schema	Dosierung	Ansprechrate
DTIC (Temozolomid) + IFN-a [Bajetta et al. 1994, Falkson et al. 1998]	DTIC 850 mg/m ² i.v. Tag 1 (bzw. Temozolomid 150 mg/m ² oral Tag 1-5) IFN-a2a/b 3 Mio. I.E./m ² s.c. Tag 1-5 s.c. IFN-a2a/b 5 Mio I.E./m ² s.c. 3x/Woche in Woche 2-4 Wiederholung alle 4 Wochen	14-27,7 %
Vindesin + IFN-a [Smith et al. 1992]	Vindesin 3 mg/m ² i.v. Tag 1 IFN-a2a/b 5 Mio I.E./m ² s.c. 3x wöchentlich, Wiederholung alle 2 Wochen	24 %
BHD-Schema [Carter et al. 1976, Co- stanzi et al. 1982]	BCNU 150 mg/m ² i.v. Tag 1, nur jeden 2. Zyklus Hydroxyurea 1500 mg/m ² oral Tag 1-5 DTIC 150 mg/m ² i.v. Tag 1-5 alle 4 Wochen	12,7-30,4 %

BOLD-Schema [Seigler et al. 1980, York et al. 1988]	Bleomycin 15 mg i.v. Tag 1+4 Vincristin 1 mg/m ² i.v. Tag 1+5 CCNU 80 mg/m ² p.o. Tag 1 DTIC 200 mg/m ² i.v. Tag 1-5 alle 4-6 Wochen	22-40 %
DVP-Schema [Gunderson, 1987, Pectasides et al. 1989, Jungnelius et al. 1998]	DTIC 250 mg/m ² i.v. Tag 1-5 Vindesin 3 mg/m ² i.v. Tag 1 Cisplatin 100 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	31,4-45 %
DVP-Schema [Verschraegen et al. 1988]	DTIC 450 mg/m ² i.v. Tag 1+8 Vindesin 3 mg/m ² i.v. Tag 1+8 Cisplatin 50 mg/m ² i.v. Tag 1+8 alle 3-4 Wochen	24%
DBCT-Schema [McClay et al. 1987, Chapman et al. 1999, Creagan et al. 1999]	DTIC 220 mg/m ² i.v. Tag 1-3 BCNU 150 mg/m ² i.v. Tag 1 nur jeden 2. Zyklus Cisplatin 25 mg/m ² i.v. Tag 1-3 Tamoxifen 2 x 10 mg p.o. täglich alle 3-4 Wochen	18,5-31,9%

6.4 Besonderheiten beim metastasierten Uveamelanom

Melanome des Auges (der Uvea, des Ziliarkörpers oder der Retina) weisen gegenüber kutanen Melanomen ein anderes Metastasierungsmuster auf. Diese Beobachtung hängt damit zusammen, dass das Auge kein Lymphabflußsystem besitzt und eine Metastasierung nahezu immer primär in der Leber zu beobachten ist. Aus diesem Grunde wurde die Prognose von Aderhautmelanomen im metastasierten Stadium früher schlechter als die von kutanen Melanomen im metastasierten Stadium eingeschätzt. Vergleicht man jedoch die Überlebensraten von Patienten mit Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms zu Patienten mit Lebermetastasen eines kutanen Melanoms sind keine prognostischen Unterschiede feststellbar.

Aufgrund der präferentiellen Metastasierung in die Leber können bei Patienten mit Aderhautmelanomen und manifester Lebermetastasierung lokoregionäre Therapieverfahren in Erwägung gezogen werden. Die intraarterielle intrahepatische Chemotherapie mit Fotemustin bewirkt in bis zu 40 % aller Fälle eine zumeist temporäre partielle, in deutlich weniger Fällen auch eine komplette Remission der Lebermetastasen [Leyvraz et al. 1997]. Eventuell kann das Verfahren mit einer Chemoembolisation verbunden werden (Evidenzlevel IV).

Die systemische Zytostatikatherapie bei Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms zeigt in weniger als 5 % aller behandelten Fälle einen Therapieerfolg im Sinne einer Remission. Neuerdings wurde anhand von Chemosensitivitätstestungen an Tumormaterial eine relativ hohe Chemosensitivität von Uvea-Melanomzellen für die Zytostatikakombination Treosulfan und Gemcitabine

bin festgestellt (Evidenzlevel IV). Ergebnisse der klinischen Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven stehen noch aus.

Tabelle 12: Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Uveamelanoms

Medikamente	Dosierung	Ansprechrate
Fotemustin [Egerer et al. 2001]	Induktionszyklus 100 mg/m ² intraarteriell über 4 Std (A. Hepatica) wöchentlich über 4 Wochen anschließend 5 Wochen Pause, dann Fortführung der Therapie in 3-wöchentl. Abständen	28,6 %
Treosulfan/ Gemcitabin [Pfähler et al. 2003]	Treosulfan 5 g/m ² i.v. Tag 1 Gemcitabin 1 g/m ² i.v. Tag 1 Wiederholung alle 3-4 Wochen	28,6 %

Die Kombinationstherapie des Zytokins Interleukin 2 zusammen mit der experimentellen Substanz Histamindehydrochlorid (Ceplene) führte bei einer Reihe von Melanompatienten mit Aderhautmelanomen zu z.T. eindrucksvollen Remissionen. In einer prospektiv-randomisierten Studie zu der Kombinationstherapie von Interleukin 2 mit oder ohne Histamindehydrochlorid wurden auch Patienten mit Aderhautmelanomen und Lebermanifestation aufgenommen. In gepoolten Daten aus zwei klinischen Studien konnte dabei eine signifikante Überlebensverlängerung für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Interleukin 2 gezeigt werden [Agarwala et al. 2001]. Allerdings stehen Ergebnisse der randomisierten Prüfung dieser Kombination bei Lebermetastasen bei Augenmelanomen noch aus.

7. Experimentelle Immuntherapien

7.1 Allgemeines

Unter *experimenteller Therapie* beim Melanom werden verschiedene Formen der Immunisierung sowie auch andere neue Therapieansätze verstanden, die bislang nicht in prospektiv-kontrollierten, randomisierten Studien überprüft wurden. Im Mittelpunkt des Interesses stehen derzeit immunologische Therapieverfahren, auf die sich die folgenden Ausführungen beschränken.

7.2 Peptid-Immunisierung

Die Charakterisierung HLA-Klasse II-bindender Peptidsequenzen aus Melanom-assoziierten Proteinen als Zielstrukturen für zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) war die Grundlage für die Entwicklung antigen-spezifischer Tumor-Impfstoffe. HLA Klasse II-bindende Peptide bestehen aus 9-10 Aminosäuren und lassen sich relativ einfach synthetisch herstellen. Peptide können ohne Antigenprozessierung direkt an HLA Klasse II-Moleküle auf der Zelloberfläche binden. Ein Nachteil von Peptid-Impfstoffen ist die HLA-Restriktion der Peptide d.h. in Abhängigkeit vom HLA-Typ des Patienten können nur selektiv Peptide für den individuellen Patienten ausgewählt werden.

In verschiedenen Phase I-Studien mit dem Ziel die Immunogenität und Toxizität einer Peptidvaksinierung zu überprüfen, wurden Patienten mit metastasiertem Melanom immunisiert. Oftmals erfolgte eine Kombination mit Adjuvantien vornehmlich GM-CSF. Bei einzelnen Patienten wurden Tumorremissionen beobachtet [Marchand et al. 1999, Jäger et al. 1996, Scheibenbogen et al. 2000]. Das Monitoring der T-Zell-Antwort mit in vitro expandierten T-Zellklonen, die im Chromium release-Assay oder ELISA auf Antigen-spezifität getestet wurden, erwies sich nicht als hilfreicher Surrogatmarker für die klinische Wirksamkeit in verschiedenen Studien [Marchand et al. 1999; Cormier et al. 1996; Rosenberg et al. 1998]. Weitere Studien zur Prüfung von Peptidvaxzinen in der adjuvanten Situation wurden durchgeführt [Wang et al. 1999, Weber et al. 1999, Schadendorf et al. 2001]. In einer adjuvanten Phase I-Studie konnte gezeigt werden, daß Patienten, die eine T-Zell-Antwort gegen das MART-1-Peptid aufbauten, länger rezidivfrei blieben [Wang et al. 1999]. Unter der Annahme, daß Tumorantigene als körpereigene Proteine relativ schwache Immunogene sind, wurden in den meisten Studien Adjuvantien eingesetzt, die entweder, wie z.B. GM-CSF, IL-2, IL-12 und andere modulierende Agentien, die Antigenpräsentation stimulieren oder die Generierung von zytotoxischen T-Zellen unterstützen sollen [Übersicht in Schadendorf et al. 2001]. Eine erste systematische Analyse von verschiedenen Adjuvantien bezüglich ihrer Wirkung auf eine Peptidimmunisierung in tumorfreien Patienten mit Melanom wurden erstmals von Scheibenbogen et al. [2003] vorgelegt.

7.3 Vakzination mit dendritischen Zellen und Hybridvakzine

Dendritische Zellen (DZ) sind für die Einleitung von Immunantworten notwendig. Bei einer konventionellen Immunisierung, d.h. der Injektion von Antigen (oder dafür kodierender Nukleinsäure) zusammen mit Adjuvans muß das Antigen auch die DZ des Patienten erreichen und die DZ müssen durch das Adjuvans aktiviert werden. Als neuer Weg einer aktiven Impfung wird daher basierend auf vielversprechenden Experimenten in der Maus derzeit die Injektion von *ex*

in vivo mit Tumorantigenen beladenen DZ experimentell erprobt, wobei das Melanom auch bei dieser Vakzinationsmethode den Modelltumor schlechthin darstellt [Übersicht in Schuler et al. 2003]. In Phase I Studien konnte das „proof of concept“ im Sinne der Induktion zytotoxischer und auch Helfer T Zellen (CTL bzw. Th) erbracht werden und die Rückbildung von Metastasen inklusive vereinzelter kompletter Regressionen wurde beobachtet [Nestle et al 1998, Thurner et al. 1999, Schuler-Thurner et al. 2002, Banchereau et al. 2001]. Interessanterweise ergab sich bei weniger fortgeschrittenen Stadium IV Patienten eine deutliche Korrelation zwischen klinischem Effekt und induzierter Melanom-spezifischer CTL Antwort [Banchereau et al. 2001].

Für die DZ Vakzination werden heute in erster Linie wegen der einfachen und standardisierbaren Methodik die *ex vivo* aus Monozyten generierten sog. Mo-DZ eingesetzt [z.B. Nestle et al 1998, Thurner et al. 1999, Schuler-Thurner et al. 2002], seltener aus CD34+ Präkursoren gezüchtete DZ [Banchereau et al. 2001]. Ob ein bestimmter DZ Typ überlegen ist weiß man noch nicht, die Verwendung ausdifferenzierter sog. „reifer DZ“ scheint aus heutiger Sicht notwendig, da „unreife DZ“ sogar Toleranz induzieren können [siehe Ausführungen in Schuler et al. 2003]. Als Antigene können sog. definierte Antigene eingesetzt werden, zumeist in Form von MHC Klasse I (für die Induktion von CTL) oder MHC II (für die Th-Induktion) restringierten Peptiden oder in Form von Proteinen (werden aber nur in MHC Klasse II prozessiert). Derzeit in Erprobung befindliche, wahrscheinlich effektivere Beladungs-Methoden sind Protein-Antikörper (d.h. Immun-) Komplexe sowie die Transfektion mit RNA. Man versucht auch – bei höherem Risiko von Autoimmunität - das ganze antigene Repertoire und damit auch mutierte patienten-spezifische Antigene zu inkludieren durch Verwendung von nekrotischen/lysierten [Nestle et al 1998] Tumorzellen. Eine innovative Methode ist die Verwendung PCR amplifizierter Tumor-RNA.

7.4 Adoptiver Transfer von T-Zellen

Beim Melanom wurde auch der adoptive Transfer von T-Zellen klinisch getestet. Infusionen von polyklonalen T-Zellen, die aus dem Tumor isoliert (tumor-infiltrierende Lymphozyten, TIL) und mit hohen Dosen IL-2 expandiert wurden, erbrachten erste positive Ergebnisse in der adoptiven Tumorimmuntherapie [Rosenberg et al. 1988]. Die Identifizierung von tumorassoziierten Antigenen beim malignen Melanom hat zur Entwicklung verschiedener *in vitro* Strategien zur Generierung antigenspezifischer T-Zellen geführt, die im Rahmen einer adoptiven Immuntherapie gezielt eingesetzt werden können. Für den klinischen Einsatz kommen entweder definierte Peptide aus der Familie der Cancer-Testis-Antigene (z.B. NY-ESO-1) oder der Melanozytendifferenzierungsantigene (z.B. Melan-A) in Frage. In einer Phase I-Studie erhielten HLA-A2⁺ Melanompatienten 5×10^6 Melan-A-spezifische T-Zell-Infusionen pro kg KG in 2-wöchigen Abständen in Kombination mit niedrig-dosiertem IL-2 (tgl. 3×10^6 IU s.c. für 6 Tage). Untersuchungen zum Überleben (Melan-A-Tetramer-Analyse *ex vivo*) und „Tumor-Homing“ (¹¹¹Indium-Markierung von Melan-A spezifischen T-Zellen) konnten ein Überleben der transferierten T-Zellen im Patienten für mehr als 2 Wochen sowie ein Homing der Zellen im Tumor belegen [Meidenbauer et al. 2003]. In einer kürzlich von der Arbeitsgruppe von S.A. Rosenberg veröffentlichten Studie konnte nach Konditionierung mittels nicht-myeloablativer Chemotherapie und anschließendem adoptiven Transfer tumor-reaktiver T-Zellen bei Patienten mit metastasiertem Melanom eine klonale Repopulation, Expansion und Migration der transferierten T-Zellen in den Tumor nachgewiesen wer-

den [Dudley et al. 2002]. Bei 6/13 Patienten wurde eine objektive Tumorregression beobachtet. Allerdings war dieser Therapieansatz bei einigen Patienten mit einer erheblichen Toxizität (Autoimmunität, opportunistische Infektionen, EBV-Infektionen) verbunden.

7.5 Immunisierung mit unverpackter und verpackter DNA

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, dass Gene erfolgreich in verschiedene Gewebe ohne die Mithilfe von störenden viralen Gensequenzen und Proteinen transferiert und exprimiert werden können. Nachteilig sind oft die geringe Transduktionseffizienz und eine zeitlich beschränkte Aktivität [Ferber 2001]. So führt z.B. die Anwendung von nackter Plasmid DNA nach intramuskulärer Injektion zu einer langdauernden Expression des Transgens. Die Methode der nDNA-Injektion wird inzwischen als Vakzinierungsansatz für infektiöse Erreger wie z.B. Malaria erprobt. Immunantworten sind bereits dokumentiert. Auch klinische Studien mit der Anwendung von nackter DNA, die tumorassoziierte Antigene, wie z.B. Tyrosinase oder eine Kombination verschiedener T-Zell-Epitope kodieren, sind initiiert worden.

Nach vorläufigen Ergebnissen eignet sich die nackte DNA-Injektion vor allem zur Transduktion von Leber und Muskeln. Um auch andere Gewebe gezielt transduzieren zu können, wird an verschiedenen Verpackungsstrategien gearbeitet, die entweder Lipide oder Polymere einsetzen, um die Aufnahme der DNA von den Zielzellen zu erreichen. So befindet sich z.B. ein Lipid-verpacktes Plasmid in der klinischen Anwendung, das das HLA-B7-Gen beinhaltet. Dieses Gen löst eine Immunantwort gegen das injizierte Tumorgewebe aus. Es wurden in Phase-II-Studien bereits Regressionen beim Melanom und anderen malignen Erkrankungen beobachtet. Auch andere Gene wie z.B. das für Interleukin-2, werden in Form von Lipid-verpackten DNA-Strukturen in Phase-II klinischen Studien eingesetzt.

Obwohl virale Transfektionssysteme immer noch die höchste Effizienz aufweisen, werden nicht-virale Systeme wie die Lipofektion und nackte DNA-Ansätze sowie die Applikation von DNA auf kleinen Goldpartikeln (gene gun Ansätze) in Zukunft vermehrt an Bedeutung gewinnen, da diese Verfahren durch das Immunsystem nicht erkannt und blockiert werden können.

8. Nachsorge

8.1 Allgemeines

Der Umfang und die Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen orientieren sich ähnlich wie das therapeutische Vorgehen an den initialen Tumorparametern bzw. dem Tumorstadium. Die Nachsorge ist in den ersten 5 postoperativen Jahren intensiv zu gestalten, da hier 90 % der Metastasen auftreten. Spätmetastasen sind jedoch nicht ungewöhnlich, so daß generell eine Nachsorge über 10 Jahren empfohlen wird. Dies trägt auch dem erhöhten Risiko des Auftretens von Zweitmelanomen Rechnung. Folgende Ziele werden mit Nachsorgeuntersuchungen verbunden:

1. Feststellung der Tumorfreiheit bzw. Früherkennung einer Progression
2. Überwachung des Pigmentsystems zur Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen
3. Psychosoziale Betreuung
4. Dokumentation der Krankheitsverläufe
5. Durchführung und Überwachung einer adjuvanten Therapie

8.2 Diskussion in der Literatur

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hatte 1994 ein Nachsorgeschema empfohlen, das umfangreiche Kontrolluntersuchungen vorsah [Orfanos et al. 1994]. Die Nachsorge des malignen Melanoms, wie auch die anderer solider Tumoren, wurde in den letzten Jahren allerdings verstärkt in Frage gestellt. So wurde bezweifelt, daß die Untersuchungen und Maßnahmen der Nachsorge das Leben metastasierender Patienten tatsächlich verlängern [Eggermont 1996, Eggermont 1995, Kleeberg 1997]. Dieses gilt besonders für Tumoren, bei denen die therapeutischen Möglichkeiten in den Stadien der Metastasierung sehr begrenzt sind. Kritisch beurteilt wurde insbesondere der Einsatz bildgebender Verfahren, da Rezidive überwiegend durch Selbstuntersuchung des Patienten und aufgrund der körperlichen Untersuchung durch den Arzt entdeckt wurden [Ardizzoni et al. 1987, Weiss et al. 1995, Basseres et al. 1995]. Entsprechende Zweifel wurden auch am Wert der Ausbreitungsdiagnostik zur Entdeckung von Metastasierungen bei primären Melanomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung formuliert, da die Rate von Entdeckungen von Metastasen durch bildgebende Verfahren gering war [Iscoe et al. 1987, Huang et al. 1998, Terhune et al. 1998].

8.3 Empfehlungen für eine strukturierte Nachsorge

Inzwischen liegen zwei neuere empirische Untersuchungen zur Nachsorge des Melanoms aus Deutschland vor, deren Ergebnisse nun zu einer Modifikation der Empfehlungen führen. Am Universitätsklinikum Mannheim wurde eine retrospektive Untersuchung bei 661 Melanom-Patienten zu den Ergebnissen der Nachsorge durchgeführt [Hofmann et al. 2002]. Das Zentralregis-

ter Malignes Melanom führte 1996-1998 in Tübingen eine prospektive Studie zu den Ergebnissen der Nachsorge bei 2000 Patienten durch [Garbe et al. 2003]. Im Vergleich zu bisherigen Empfehlungen kann der Umfang der Untersuchungen in den Stadien des Primärtumors und besonders bei Melanomen mit weniger als 1 mm Tumordicke reduziert werden [Garbe & Schadendorf 2003]. Bei besonderen prognostischen Risikofaktoren kann von diesen Empfehlungen abgewichen werden. Die neuen Empfehlungen sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tabelle 13: Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten) [Garbe & Schadendorf 2003]

Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung	Lymphknoten-sonografie	Blutunter-suchung ** Protein S100	Bildgeb. Unter-suchung ***
	1. – 5. Jahr	6. – 10. Jahr	1. – 5. Jahr	1. – 5. Jahr	1. – 5. Jahr
I, ≤ 1mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I+II, > 1 mm	3	6-12	6	3-6	Keine****
III *	3	6	3-6	3-6	6
IV	Individuell				

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

** Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet.

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

**** Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6 – 12monatlichen Abständen empfohlen

In Deutschland praktizieren die Sozialversicherungsträger Anschlußheilbehandlungen (AHB), Anschlußrehabilitationsverfahren (AR) und Anschlußgesundheitsmaßnahmen (AGM) im Anschluß an die Akutbehandlung von bösartigen Geschwulsterkrankungen der Haut. Im Rahmen der psychosozialen Nachsorge kann bei Patienten auch eine Rehabilitationsmaßnahme in entsprechenden Fachkliniken durchgeführt werden. Die „Rehabilitationsnachsorge“ hat das Ziel, den richtigen Umgang mit der Tumorerkrankung selbst und den damit verbundenen körperlichen und psychischen Störungen zu vermitteln, um einer Desintegration im sozialen und beruflichen Umfeld vorzubeugen. Darüber hinaus sollen funktionelle Störungen durch entsprechende Maßnahmen in der Rehabilitation verbessert oder beseitigt werden.

9. Literatur

1. Abraham AD, Fuller LC, Du Vivier AWP, Higgins EM, Sherwood RA (1997) Serum S-100 protein: a potentially useful marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 137: 381-385
2. Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood JM (1999) A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 85: 1979-1984
3. Agarwala SS, Hauschild A, Glaspy J, Gehlsen KR, Naredy P, O'Day S (2001) Histaminedehydrochloride administered with interleukin-2 in patients with ocular melanoma with liver metastases. *Eur J Cancer* 37 (Suppl 7): 33
4. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, CS, Byers RM (1994) Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 795-798
5. Ardizzoni A, Grimaldi A, Repetto L, Bruzzone M, Sertoli MR, Rosso R (1987) Stage I-II melanoma: the value of metastatic work-up. *Oncology* 44: 87-89
6. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. (1998) Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 134: 1563-1570
7. Ariyan S, Poo WJ, Bologna J (1997) Regional isolated perfusion of extremities for melanoma: a 20-year experience with drugs other than L-phenylalanine mustard. *Plast Reconstr Surg* 99: 1023-1029
8. Armstrong BK, Kricger A (1994) Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 19-20: 219-240
9. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA (1999) High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17: 2105-2116
10. Bajetta E, Di-Leo A, Zampino MG, Sertoli MR, Comella G, Barduagni M, Giannotti B, Queirolo P, Tribbia G, Berengo MG, et al. (1994) Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol* 12: 806-811
11. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton AJ, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM (2000) A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 88: 1484-1491
12. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF (2001a) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-3648
13. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A (2001b) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-3634
14. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, Jewell WR, Bartolucci AA, Mihm MC Jr, Barnhill R, et al. (1993) Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 218: 262-267
15. Ballo MT, Strom EA; Zagars GK; Bedikian AY; Prieto VG, Mansfield PF, Lee JE, Gershenwald JE, Ross MI (2002) Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 964-972

16. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, Burkeholder S, Taquet N, Rolland A, Taquet S, Coquery S, Wittkowski KM, Bhardwaj N, Pineiro L, Steinman R, Fay J (2001) Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 61: 6451-6458
17. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, Collet VA, Lota I, Bonerandi JJ (1995) Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 191: 199-20
18. Beiteke U, Ruppert P, Garbe C, Oxenfarth R, Kastl I, Turker T, Tronnier H, Frosch PJ. (1993) Adjuvante Therapie des primären malignen Melanoms mit natürlichem humanem Interferon beta. *Hautarzt* 44: 365-371
19. Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A, Younes RN, Brennan MF (1990) Axillary dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg* 212: 125-131
20. Bong JL, Herd RM, Hunter JAA (2002) Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 46: 690-694
21. Bosserhoff AK, Hauschild A, Hein R, Schadendorf D, Stockfleth E, Bogenrieder T, Landthaler M, Buettner R, Stolz W (2000) Elevated MIA serum levels are of relevance for management of metastasized malignant melanomas: results of a German multicenter study. *J Invest Dermatol* 114: 395-396
22. Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, Thatcher N, Selby P, Calvert AH, Rustin GJ, Brampton M, Stevens MF (1995) Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 13:910-913.
23. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhaff B, Rassner G, Garbe C (1997) Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 79: 2345-2353
24. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W (1990) Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer* 66: 2105-2110.
25. Breuninger H, Kettelhack C (2001) Therapie des primären und metastasierten Melanoms. *Onkologe* 7: 36-43
26. Breuninger H, Schaumburg-Lever G (1988) Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumors: an alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 145: 167-171
27. Breuninger H, Schlagenhaff B, Stroebel W, Schaumburg LG, Rassner G (1999) Patterns of local horizontal spread of melanomas: consequences for surgery and histopathologic investigation. *Am J Surg Pathol* 23: 1493-1498
28. Bröcker EB, Bohndorf W, Kämpgen E, Trcka J, Messer P, Tilgen W, Engenhardt K, Flentje M (1996) Fotemustine given simultaneously with total brain irradiation in multiple brain metastases of malignant melanoma: report on a pilot study. *Melanoma Res* 6: 399-401
29. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL (2002) Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery* 51: 656-665
30. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH (2002) Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 94: 2265-2272
31. Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, Rose E, Laughlin MM, Statkevich P (2002) Treating Cancer with PEG Intron. *Cancer* 95: 389-396
32. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, McLeod GR, Bryant G, Tripcony L, Thorpe C (1995) Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. *World J Surg* 19: 369-371
33. Burmeister BH, Smithers BM, Davis S, Spry N, Johnson C, Krawitz H, Baumann KC (2002) Radiation therapy following nodal surgery for melanoma: an analysis of late toxicity. *ANZ J Surg* 72: 344-348

34. Cameron DA, Cornbleet MC, MacKie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, Smyth JF (2001) Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 84: 1146-1149
35. Carmichael J, Atkinson RJ, Calman KC, Mackie RM, Naysmith AM, Smyth JF (1982) A multicentre phase II trial of vindesine in malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18: 1293-1295
36. Carter RD, Kremenz ET, Hill GJ 2nd, Metter GE, Fletcher WS, Golomb FM, Grage TB, Minton JP, Sparks FC (1976) DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065) *Cancer Treat Rep* 60: 601-609
37. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A (2001) Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 358: 866-869
38. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F (1998) Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. *Lancet* 351: 793-796
39. Chan AD, Essner R, Wanek L, Morton DL (2000) Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 191: 16-23
40. Chang E, Rosenberg SA. (2001) Patients with melanoma metastases at cutaneous and subcutaneous sites are highly susceptible to interleukin-2-based therapy. *J Immunother* 24: 88-90.
41. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN, Kirkwood JM (1999) Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17: 2745-2751.
42. Chen JC, Petrovich Z, O'Day S, Morton D, Essner R, Giannotta SL, Yu C, Apuzzo ML (2000) Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 47: 268-279
43. Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L, Favaretto AG, Cetto GL, Monfardini S (2001) Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res.* 11:189-96.
44. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Canaletti R, Boni C, Buzzi F, Ceci G, Corgna E, Costa P, et al (1992) Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 327: 516-523
45. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL (2000) The Augsburg Consensus . Technique of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 15: 236-241
46. Cochran AJ (2000) The pathologist's role in sentinel lymph node evaluation. *Sem Nucl Med* 30: 11-17
47. Cohen GL, Falkson CI (1998) Current treatment options for malignant melanoma. *Drugs* 55: 791-799
48. Coit DG, Brennan MF (1989) Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 124: 162-166
49. Coit DG, Rogatko A, Brennan MF (1991) Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. *Ann Surg* 214: 627-636
50. Comella P, Daponte A, Casaretti R, Ionna F, Fiore F, Presutti F, Frasci G, Caponigro F, Gravina A, Parziale AP, Mozzillo N, Comella G (1997) Fotemustine and dacarbazine plus recombinant interferon alpha 2a in the treatment of advanced melanoma. *Eur J Cancer* 33: 1326-1329
51. Costanzi JJ, Vaitkevicius VK, Quagliana JM, Hoogstraten B, Coltman CA Jr, Delaney FC (1975) Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 35: 342-346

52. Costanzi JJ, Al-Sarraf M, Groppe C, Bottomley R, Fabian C, Neidhart J, Dixon D (1982) Combination chemotherapy plus BCG in the treatment of disseminated malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 10: 251-258
53. Cooper JS, Chang WS, Oratz R, Shapiro RL, Roses DF (2001) Elective radiation therapy for high-risk malignant melanomas. *Cancer J* 7: 498-502
54. Cormier JN, Salgaller ML, Prevette T, Barracchini KC, Rivoltini L, Restifo NP, Rosenberg SA, Marincola FM (1996) Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide from MART-1/Melan A. *Cancer J Sci Am* 3: 37-44
55. Corry J, Smith JG, Bishop M, Ainslie J (1999) Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1065-1069
56. Creagan ET, Suman VJ, Dalton RJ, Pitot HC, Long HJ, Veeder MH, Vukov AM, Rowland KM, Krook JE, Michalak JC (1999) Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 17: 1884-1890
57. Crosby T, Fish R, Coles B, Bason MD (2000) Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (Cochran Review); in *The Cochrane Library* 4, Oxford: Update Software
58. Czarnetzki BM, Macher E, Suci S, Thomas D, Steerenberg PA, Rumke P (1993) Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC Protocol 18781). *Eur J Cancer* 29A: 1237-1242
59. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P (1984) Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 68: 1403-1405
60. Dillman RO, Chruch C, Barth NM, Oldman RK, Wiemann MC (1997) Long-term survival after continuous infusion interleukin-2. *Cancer Biother Radiopharm* 12: 243-248
61. Dorval T, Fridman WH, Mathiot C, Sastre X, Pouillart P (1992) Treatment of metastatic malignant melanoma with interleukin-2. *Bull Cancer* 79: 781-787
62. Dorval T, Negrier S, Chevreau C, Avril MF, Baume D, Cupissol D, Oskam R, de-Peuter R, Vinke J, Herrera A, Escudier B (1999) 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
63. Douglas JG, Margolin K (2002) The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin-Oncol* 29: 518-524
64. Drepper H, Biess B, Brocker EB, Lippold A, Peters A (1989) Das maligne Melanom im Kopf-Hals-Bereich. Ergebnisse aus klinischen Studien. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 13: 462-471
65. Drepper H, Kohler CO, Bastian B, Breuninger H, Brocker EB, Gohl J, Groth W, Hermanek P, Hohenberger W, Lippold A, . (1993) Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 72: 741-749
66. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Sherry R, Restifo NP, Hubicki AM, Robinson MR, Raffeld M, Dura P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavrouakis SA, White DE, Rosenberg SA (2002) Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 298: 850-854.
67. Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G (2001) Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 203: 75-80
68. Dummer R, Hauschild A, Henseler T, Burg G (1998) Combined interferon-alpha and interleukin-2 adjuvant treatment for melanoma. *Lancet* 352: 908-909

69. Dummer R, Nestle FO, Burg G (1996) Moderne Tumortherapie am Beispiel des Melanoms. Schweiz Rundsch Med Prax 85: 1609-1614
70. Egerer G, Lehnert T, Max R, Naeher H, Keilholz U, Ho AD (2001) Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients. Int J Clin Oncol 6: 25-28
71. Eggermont AM (1995) Surveillance des malades atteints de melanome de stade I apres exeresse de la tumeur primitive. Ann Dermatol Venereol 122: 292-297
72. Eggermont AM (1996) Nachbeobachtung von Patienten mit einem Melanom im Stadium I nach Excision des Primärtumors: einfach und kosteneffizient. Der Onkologe 2: 480
73. Eggermont AM, Kleeberg UR, Ruiter DJ et al. (2001) European Organization for Research and Treatment of Cancer melanoma Group Trial Experience with more than 2,000 Patients, Evaluating Adjuvant Treatment With Low or Intermediate Doses of Interferon Alpha-2b. American Society of Clinical Oncology, 37th Annual meeting, 2001 Educational Book: 88-93
74. El-Gammal S, Altmeyer P, Auer T, Kaspar K, Hoffmann K, Passmann C, Ermet H (1995) Der Stellenwert der 20-50- und 100-Mhz-Sonographie. Akt Dermatologie 21:11-21.
75. Emami B, Perez CA, Konefal J, Pilepich MV, Leybovich L, Straube W, Von Gerichten D, Hederman MA (1988) Thermoradiotherapy of malignant melanoma. Int J Hyperthermia 4: 373-381
76. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Moylan DJ, Nerlinger RE, Leeper DB (1993) Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Bio Phys 25: 87-94
77. Essner R, Conforti AM, Kelley M, Wanek L, Stern S, Glass E, Morton DL (1999) Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. Ann Surg Oncol 6: 442-449
78. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC (1991) Improved results with the addition of recombinant interferon alpha-2b to dacarbazine in treatment of patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 9: 1403-1408
79. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH (1998) 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
80. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. Br J Dermatol 146: 1042-1046
81. Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schechter J (1999) Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. Am J Clin Oncol 22: 184-186
82. Ferber D (2001) Gene therapy: safer and virus-free? Science 294: 1638-1642
83. Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F, Ellwanger U, Garbe C, Suter L (2001) Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? Br J Dermatol 144: 66-70
84. Garbe C (1993) Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malignant melanoma. Melanoma Res 3: 291-299
85. Garbe C (1996) Primäre Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseschätzung des malignen Melanoms. Onkologe 2: 441-448
86. Garbe C (1997) Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds) Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 40-56

87. Garbe C (2002) A rational approach to the follow-up of melanoma patients. *Recent Results Cancer Res* 160: 205-215
88. Garbe C, Blum A (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 280-290
89. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, Peters A, Rassner G, Stadler R, Stroebe W (1995b) Primary cutaneous melanoma: Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 75: 2492-2498
90. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos H, I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al. (1995a) Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75: 2484-2491
91. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. (1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 695-699
92. Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, Bröcker EB, Orfanos CE (2002) The New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Cancer* 94: 2305-2307
93. Garbe C, Hauschild A, Linse R, Dummer R, Kapp A, Ulrich J, Schubert L, Stadler R, Kaufmann R, Reinhold U, Meigel W, Mauch C, Bahmer F, Elsner P, Koch J, Stolz W, Kohl P, Seebacher C (2002) Adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma and regional node metastasis with low dose interferon- or interferon- plus DTIC versus observation alone. Preliminary evaluation of a randomised multicenter DeCOG trial. *Melanoma Res* 12: A13-A14
94. Garbe C, Kapp A, Hauschild A, Djawari D, Reinhold U, Linse R, Elsner P (2002) Adjuvant Treatment of Patients with Cutaneous Melanoma and Completely Resected Metastasis with Vindesine versus Observation Alone. Preliminary Evaluation of a Randomised Multicenter DeCOG Trial. *Melanoma Res* 12: A12-A13
95. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M, Schlagenhauß B, Meier F, Schittek B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520-529
96. Garbe C, Schadendorf D (2003) Malignes Melanom: Neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Dtsch Arztebl* 100: A 1804–1808
97. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI (1999) 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
98. Greene MH, Clark WHJ, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC (1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102: 458-465
99. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P et al (1998) 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
100. Guerry D, Schuchter LM (1992) Disseminated melanoma—is there a new standard therapy? *N Engl J Med* 327: 560-561
101. Gundersen S (1987) Dacarbazine, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy in advanced malignant melanoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 71: 997-999
102. Hauschild A, Eiling S, Lischner S, Haacke T, Christophers E (2001) Sicherheitsabstände bei der Exzision des primären malignen Melanoms. Diskussionsvorschläge aufgrund von Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien. *Hautarzt* 52: 1003-1010

103. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, Christophers E (1999) Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 140: 1065-1071
104. Hauschild A, Garbe C, Stolz W, Ellwanger U, Seiter S, Dummer R, Ugurel S, Sebastian G, Nashan D, Linse R, Achtelik W, Mohr P, Kaufmann R, Fey M, Ulrich J, Tilgen W (2001) Dacarbazine and interferon-alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *Br J Cancer* 84: 1036-1042
105. Hauschild A, Volkenandt M, Garbe C (2000) Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. Aktueller Wissensstand und derzeitige Multicenterstudien in den deutschsprachigen Ländern. *Dt Med Wschr* 125: 1272-1278
106. Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, Schulte KW, Ring J, Schadendorf D, Lischner S, Burg G, Dummer R (2003) Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 21, August 1.
107. Hazard LJ, Sause WT, Noyes RD (2002) Combined adjuvant radiation and interferon-alpha 2B therapy in high-risk melanoma patients: the potential for increased radiation toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 796-800
108. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald J, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, Ross MI (1998) Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 5: 322-328
109. Henze G, Dummer R, Joller-Jemelka HI, Böni R, Burg G (1997) Serum S-100-a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatol* 194: 208-212
110. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P (1981) DTIC and combination therapy for melanoma, III: DTIC Surgical Adjuvant Study COG protocol 7040. *Cancer* 47: 2556-2562
111. Hoffmann R, Muller I, Neuber K, Lassmann S, Buer J, Probst M, Oevermann K, Franzke A, Kirchner H, Ganser A, Atzpodien J (1998) Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin 2 and interferon alpha2a. *Br J Cancer* 78: 1076-1080
112. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D (2002) Primary staging and follow-up in melanoma patients --monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 87: 151-157
113. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987) Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17: 459-468
114. Houghton AN, Legha S, Bajorin DF (1992) Chemotherapy for metastatic melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ (eds.) *Cutaneous melanoma*. Philadelphia: JB Lippincott, pp 498-508
115. Huang CL, Provost N, Marghoob AA, Kopf AW, Levin L, Bart RS (1998) Laboratory tests and imaging studies in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 39: 451-463
116. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R (2001) Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: A meta-analysis Of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 11: 75-81
117. Iscoe N, Kersey P, Gapski J, Osoba D, From L, DeBoer G, Quirt I (1987) Predictive value of staging investigations in patients with clinical stage I malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 80: 233-239
118. Isokangas OP, Muhonen T, Kajanti M, Pyrhonen S (1996) Radiation therapy of intracranial malignant melanoma. *Radiother Oncol* 38: 139-144
119. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Avril MF, Fumoleau P, Namer M, Bonnetterre J, Kerbrat P, Bonerandi JJ (1990) Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 25: 263-266.

120. Jaeger E, Ringhoffer M, Dienes HP, Arand M, Karbach J, Jaeger D, Ilsemann C, Hagedorn M, Oesch F, Knuth A (1996) GM-CSF enhances immune responses to melanoma-associated peptides in vivo. *Int J Cancer* 67: 54-62
121. Johnson TM, Smith JW, Nelson BR, Chang A (1995) Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 32: 689-707
122. Johnston SR, Constenla DO, Moore J, Atkinson H, A'Hern RP, Dadian G, Riches PG, Gore ME (1998) Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 77: 1280-1286
123. Jungnelius U, Ringborg U, Aamdal S, Mattsson J, Stierner U, Ingvar C, Malmstrom P, Andersson R, Karlsson M, Willman K, Wist E, Bjelkengren G, Westberg R (1998) Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 34: 1368-1374
124. Karakousis CP, Emrich LJ, Driscoll DL, Rao U (1991) Survival after groin dissection for malignant melanoma. *Surgery* 109: 119-126
125. Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL (1990) Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 108: 10-17
126. Karg C, Garbe C, Orfanos CE (1990) Chemotherapie des malignen Melanoms – aktueller Stand. *Hautarzt* 41: 56-65
127. Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W (1995) Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg) *Onkologie*. Ecomed, Erlangen
128. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. *Hautarzt* 49: 30-38
129. Kaufmann R (2000) Surgical management of primary melanoma. *Clin Exp Dermatol* 25: 476-481
130. Keilholz U, Conradt C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thatcher N, Goey SH, Gore M, Dorval T, Hancock B, Punt CJ, Dummer R, Avril MF, Bröcker EB, Benhammouda A, Eggermont AM, Pritsch M (1998) Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 16: 2921-2929
131. 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 (1997) 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
132. Keilholz U, Kaufmann R, Tilgen W (2001) Systemische Behandlung beim fortgeschrittenen Melanom. *Der Onkologe* 7: 61-70
133. Kettelhack C, Hohenberger P, Schlag PM (1997) Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion beim malignen Melanom mit Melphalan und Tumornekrosefaktor. *Dtsch Med Wochenschr* 122: 177-181
134. Khayat D, Avril MF, Gerard B, Bertrand P, Bizzari JP, Cour V (1992) Fotemustine: an overview of its clinical activity in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res* 2: 147-151
135. Khayat D, Borel C, Tourani JM, Benhammouda A, Antoine E, Rixe O, Vuillemin E, Bazex PA, Thill L, Franks R, et al (1993) Sequential chemoimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon alfa-2a for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 11: 2173-2180
136. Kirkwood J, Agarwala SS (1998) Adjuvant systemic therapy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (eds) *Cutaneous melanoma*. Quality Medical Publishing, St. Louis 451-459

- 137.Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH (2000) High- and low-dose interferon alfa-2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690. *J Clin Oncol* 18: 2444–2458
- 138.Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U (2001) High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIb-III melanoma: results of intergroup trial E1694. *J Clin Oncol* 19: 2370–2380
- 139.Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. (1996) 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
- 140.Kirova YM; Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y; Le-Bourgeois JP (1999) Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 9: 611-613
- 141.Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2002) Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 3: 159-165
- 142.Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000) Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 43: 467-476
- 143.Kleeberg UR (1997) Wishful thinking, unicentric empiricism and the everyday world of the medical melanomologist. *Melanoma Res* 7 Suppl 2: 143-149
- 144.Kleeberg UR, Engel E, Israels P, Bröcker EB, Tilgen W, Kennes C, Gerard B, Lejeune F, Glabbeke MV, Lentz MA (1995) Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumor load and treatment effectiveness. A multicenter phase II trial of the EORTC-Melanoma Cooperative Group (MCG) *Melanoma Res* 5: 195-200
- 145.Koops HS, Garbe C, Hohenberger P (1996) Is isolated limb perfusion of metastatic malignant melanoma of the extremity worthwhile? *Eur J Cancer* 32A: 1633-1640
- 146.Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Kremenz ET, Ruitter D, Lejeune FJ (1998) Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: Results of a multicenter randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 16: 2906–2912
- 147.Kortmann RD, Hoffmann W, Schiebe M, Bamberg M (1995) Radiotherapie bei Tumorschmerz. *Onkologe*, 1:327-334,
- 148.Krähn G, Gottlob P, Sander C, Peter RU (1998) Dermatoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Res* 11: 151-154
- 149.Krähn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhofer PJ, Wortmann S, Leiter U, Peter RU (2001) S 100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactatedehydrogenase. *Anticancer Res* 21: 1311-1316
- 150.Kremenz ET, Sutherland CM, Muchmore JH (1996) Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. *Surg Clin North Am* 76: 1313-1330
- 151.Kroon BB, Niewg OE (2000) Management of malignant melanoma. *Ann Chir Gynaecol* 89: 242-250
- 152.Lawton G, Rasque H, Ariyan S (2002) Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinalfenoral lymphadenectomy for melanoma. *J Am Col Surg* 195: 339-351
- 153.Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG (2000) Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 467-474
- 154.Lees VC, Briggs JC (1991) Effect of initial biopsy on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 78: 1108-1110

155. Legha SS, Buzaid AC, Ring S, Bedikian A, Plager C, Papadopoulos N, Benjamin RS (1994) Improved results of treatment of metastatic melanoma with combined uses of biotherapy and chemotherapy (Biochemo). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 394
156. Legha SS, Ring S, Bedikian A, Plager C, Eton O, Buzaid AC, Papadopoulos N (1996) Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 7: 827-835
157. Legha SS, Gianan MA, Plager C, Eton OE, Papadopoulos NE (1996) Evaluation of interleukin-2 administered by continuous infusion in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 77: 89-96
158. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, Papadopoulos N (1998) Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 16: 1752-1759
159. Lens MB, Dawes M (2002) Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 20: 1818-1825
160. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, van Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U (2000) Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 83: 569-572
161. Leyvraz S, Bosshard W, Salmon R, Fiorentini G, Keilholz U, Giller M, Zografos L, Popescu R. (2002) Prolonged survival of patients with liver metastases from ocular melanoma: multicentric experience with fotemustine hepatic arterial infusion. *ASCO Abstract*.
162. Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, Pampallona S, Salmon R, Dorval T, Meuli R, Gillet M, Lejeune F, Zografos L (1997) Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 15: 2589-2595
163. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, Schmitz P, Clarke J, Steinmann G, Rosenkaimer F, Lejeune FJ (1999) Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 9: 491-502
164. Lindsey KR, Rosenberg SA, Sherry RM (2000) Impact of the number of treatment courses on the clinical response of patients who receive high-dose bolus interleukin-2. *J Clin Oncol* 18: 1954-1959
165. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC (1989) Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 2: 487-490
166. Manolidis S, Donald PJ (1997) Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 80: 1373-1386
167. Marchand M, van Baren N, Weynants P, Brichard V, Dreno B, Tessier MH, Rankin E, Parmiani G, Arienti F, Humblet Y, Bourlond A, Vanwijck R, Lienard D, Beauduin M, Dietrich PY, Russo V, Kerger J, Masucci G, Jager E, De Greve J, Atzpodien J, Brasseur F, Coulie PG, van der Bruggen P, Boon T. (1999) Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer* 80: 219-230
168. Margolin KA, Liu PY, Flaherty LE, Sosman JA, Walker MJ, Smith JW, Fletcher WS, Weiss GR, Unger JM, Sondak VK (1998) Phase II study of carmustine, dacarbazine, cisplatin, and tamoxifen in advanced melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16: 664-669
169. Margolin K, Atkins B, Thompson A, Ernstoff S, Weber J, Flaherty L, Clark I, Weiss G, Sosman J, Il-Smith W, Dutcher P, Gollub J, Longmate J, Johnson D (2002) Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 128: 214-218
170. Mc Clay EF, Mc Clay ME (1996) Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol* 23: 744-753

171. McClay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, Berd D (1987) Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 71: 465-469
172. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, Fenske N, Glass F, Balch CM, Coit DG (2001) Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol* 19: 2851-2855
173. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, Sussman JJ, Gershenwald JE, Ross MI (2004) Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 86: 212-223
174. Meidenbauer N, Marienhagen J, Laumer M, Vogl, Heymann J, Andreesen R, and Mackensen A. (2003) Survival and tumor localization of adoptively transferred Melan-A-specific T cells in melanoma patients. *J Immunol* 170: 2161-2169
175. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH (1996) A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 6: 55-62
176. Metzger U, Rothlin M, Burger HR, Largiader F (1997) Long-term complete remission of melanoma liver metastases after intermittent intra-arterial cisplatin chemotherapy and surgery. *Eur J Surg Oncol* 23: 270-274
177. Meyskens FL Jr, Kopecky K, Samson M, Hersh E, Macdonald J, Jaffe H, Crowley J, Coltman C (1990) Recombinant human interferon gamma: Adverse effects in high-risk stage I and II cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 82: 1071
178. Middleton MR, 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 (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 18: 158-166
179. Miller RL, Steis RG, Clark JW, Smith JW 2nd, Crum E, McKnight JE, Hawkins MJ, Jones MJ, Longo DL, Urban WJ (1989) Randomized trial of recombinant alpha 2b-interferon with or without indomethacin in patients with metastatic malignant melanoma. *Cancer Res.* 49: 1871-1876
180. Mingione V, Oliveira M, Prasad D, Steiner M; Steiner L (2002) Gamma surgery for melanoma metastases in the brain. *J Neurosurg* 96: 544-551
181. Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood RA, MacRae K, Retsas S (2001) Serum S100beta protein as marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* 18: 109-120
182. Mohr P, Avril MF, Aamal S et al. (2002) Fotemustin (F) versus Dacarbazine (DTIC) in der primären Behandlung von Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV: Eine randomisierte Phase III Studie. *Akt Dermatol* 28: 319-337 (Abstract)
183. 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, Bonnetterre ME, De Gislain C, Bensadoun RJ, Clavel M. (2003) 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
184. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH (1991) Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 214: 491-499
185. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992) Technical details of lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399
186. Nathan FE, Berd D, Sato T, Shield JA, Shields CL, De-Potter P, Mastrangelo MJ (1997) BOLD+interferon in the treatment of metastatic uveal melanoma: first report of active systemic therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 16: 201-208
187. Nathan FE, Mastrangelo MJ (1998) Systemic therapy in melanoma. *Semin Surg Oncol* 14: 319-327

188. Neale MH, Myatt N, Cree IA, Kurbacher CM, Foss AJE, Hungerford JL, Plowman PN (1999) Combination chemotherapy for choroidal melanoma: ex vivo chemosensitivity to treosulfan with gemcitabine or cytosine arabinoside. *Br J Cancer* 79: 1487-1493
189. Nelmark RA, Peterson BA, Vosika GJ, Conroy JA (1983) Vindesine for metastatic malignant melanoma. A phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 6: 561-564.
190. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, Burg G, Schadendorf D (1998) Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 4: 328-332
191. O'Rourke MG, Altmann CR (1993) Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified? *Ann Surg* 217: 2-5
192. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen Schaefer K, Shannon K, Thompson JF, Milton GW, McCarthy WH (1991) Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 162: 310-314
193. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ (1992) Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 16: 222-226
194. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994) Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Stand 1993/94. Hautarzt* 45: 285-291
195. Overgaard J, Gonzalez-Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM (1996) Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 12: 3-20
196. Pectasides D, Yianniotis H, Alevizakos N, Bafaloukos D, Barbounis V, Varthalitis J, Dimitriadis M, Athanassiou A (1989) Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine, vindesine and cisplatin. *Br J Cancer* 60: 627-629
197. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K (1993) In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 100: 356-362
198. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubock J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K (1998) Adjuvant interferon-alpha2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 16: 1425-1429
199. Pföhler C, Cree IA, Ugurel S, Kuwert K, Haass N, Neuber K, Hengge U, Corrie PG, Zutt M, Tilgen W, Reinhold U (2003) Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs* 14: 337-40
200. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. (2001) Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3477-3482
201. Punt CJ, van-Herpen CM, Jansen RL, Vreugdenhil G, Muller EW, de-Mulder PH (1997) Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD) plus interferon alpha for metastatic melanoma: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 76: 266-269
202. Pyrhonen S (1998) The treatment of metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 34 Suppl 3: 27-30
203. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT (1988) Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 859-864
204. Retsas S, Newton KA, Westbury G (1979) Vindesine as a single agent in the treatment of advanced malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2: 257-260
205. Retsas S, Quigley M, Pectasides D, Macrae K, Henry K (1994) Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival. *Cancer* 73: 2119-2130

206. Richards JM, Gale D, Mehta N, Lestingi T (1999) Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17: 651-657
207. Richards JM, Mehta N, Ramming K, Skosey P (1993) Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 10: 1338-1343
208. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafstrom L, Jacobsson S, Jonsson PE, Johansson H, Krysander L, Lagerlof B (1996) Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0,8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 77: 1809-1814
209. 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 (2002) U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 146: 7-17
210. Robinson WA, Mughal TI, Thomas MR, Johnson M, Spiegel RJ (1986) Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha 2. *Immunobiology*. 172: 275-282
211. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC and Seipp CA (1988). Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 319: 1676-1680
212. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Dudley ME, Schwarz SL, Spiess PJ, Wunderlich JR, Parkhurst MR, Kawakami Y, Seipp CA, Einhorn JH, White DE (1998) Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nature Med* 4: 321-327
213. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Seipp CA, Einhorn JH, White DE, Steinberg SM (1999) Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 17: 968-975
214. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, McCulloch PB, James KW, Lohmann RC, Jensen J, Burdette RS, Bodurtha AJ, Silver HK, Verma S, Armitage GR, Zee B, Bennett K (1996) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14: 2083-2090
215. Salmon RJ, Levy C, Plancher C, Dorval T, Desjardins L, Leyvraz S, Pouillart P, Schlienger P, Servois V, Asselain B (1998) Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 24: 127-130
216. Sasson HN, Poo WJ, Bakas MH, Ariyan S (1996) Prolonged survival in patients with advanced melanoma treated with neoadjuvant chemotherapy followed by resection. *Ann Plast Surg* 37: 286-292
217. Scheibenbogen C, Schadendorf D, Bechrakis NE, Nagorsen D, Hofmann U, Servetopoulou F, Letsch A, Philipp A, Foerster MH, Schmittel A, Thiel E, Keilholz U (2003). Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and foreign helper protein as immunologic adjuvants on the T-cell response to vaccination with tyrosinase peptides. *Int J Cancer* 104: 188-94
218. Scheibenbogen C, Schmittel A, Keilholz U, Allgauer T, Hofmann U, Max R, Thiel E, Schadendorf D. (2000) Phase 2 trial of vaccination with tyrosinase peptides and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 23: 275-281
219. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner CM, Peter RU, Plewig G, Volkenandt M (2000) Sep; Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 43: 477-482
220. Schmitz C, Brenner W, Henze E, Christophers E, Hauschild A (2000) Comparative study on the clinical use of protein S-100B and MIA in melanoma patients. *Anticancer Res* 20: 5059-5063
221. Schuler G, Schuler-Thurner B, Steinman RM (2003) Use of Dendritic Cells in Cancer Immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 15: 138-147

- 222.Schuler-Thurner B, Schultz ES, Berger TG, Weinlich G, Ebner S, Woerl P, Bender A, Feuerstein B, Fritsch PO, Romani N, Schuler G: (2002) Rapid induction of tumor-specific type 1 T helper cells in metastatic melanoma patients by vaccination with mature, cryopreserved, peptide-loaded monocyte-derived dendritic cells. *J Exp Med* 195: 1279-1288
- 223.Schultz MZ, Buzaid AC, Poo WJ (1997) A phase II study of interferon-alpha 2b with dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 7: 147-151
- 224.Schwippen V (2000) Malignes Melanom der Kopf-Hals-Region. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1: S177-S186
- 225.Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R (1999) 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
- 226.Seigler HF, Lucas VS Jr, Pickett NJ, Huang AT (1980) DTIC, CCNU, bleomycin and vincristine (BOLD) in metastatic melanoma. *Cancer* 46: 2346-2348
- 227.Serrone L, Solivetti FM, Thorel MF, Eibenschutz L, Donati P, Catricala C (2002) High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res* 12: 287-90
- 228.Seung SK, Sneed PK, McDermott MW, Shu HK, Leong SP, Chang S, Petti PL, Smith V, Verhey LJ, Wara WM, Phillips TL, Larson DA (1998) Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. *Cancer J Sci Am* 4: 103-109
- 229.Shen P, Conforti AM, Essner R, Cochran AJ, Turner RR, Morton DL (2000) Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator nodegroup? *Cancer J* 6: 93-97
- 230.Smith KA, Green JA, Eccles JM (1992) Interferon alpha 2a and vindesine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 28: 438-441
- 231.Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ (2001) Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 45: 579-586
- 232.Soyer H, Argenziano G, Chimenti S, Menzies SW, Pehamberger H, Rabinowitz HS, Stolz W, Kopf AW (2001) Dermoscopy of pigmented skin lesions. An atlas based on the Consensus Net Meeting on Dermoscopy 2000. Milan: Edra
- 233.Spitler LE, Grossbard ML, Ernstoff MS, Silver G, Jacobs M, Hayes FA, Soong SJ (2000) Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J Clin Oncol* 18: 1614-1621
- 234.Stevens G, Firth I, Coates A (1992) Cerebral Metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 23: 185-191
- 235.Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ (2000) Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 88: 88-94
- 236.Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB, Pillet L et al. (1994) ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 4: 521-527
- 237.Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM (2002) Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*: 646-53
- 238.Terhune MH, Swanson N, Johnson TM (1998) Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 134: 569-572
- 239.Thoma JM, Patocskai EJ (2000) The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma. *BMJ* 321: 3-4
- 240.Thomson DB, Adena M, McLeod C, Hersey P, Gill PG, Coates AS, Oliver IN, Kefford RF, Lowenthal RM, Beadle GF, Walpole ET, Boland K, Kingston D (1993) Interferon a2a does not improve response or survival when com-

- bined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma Res* 3: 133-139
241. Thurner B, Haendle I, Roder C, Dieckmann D, Keikavoussi P, Jonuleit H, Bender A, Maczek C, Schreiner D, von den Driesch P, Bröcker EB, Steinman RM, Enk A, Kampgen E, Schuler G (1999) Vaccination with Mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in a advanced stage IV melanoma. *J Exp Med* 190: 1669-1678
242. Ulrich J, Gademann G, Gollnick H (1999) Management of cerebral metastases from malignant melanoma: results of a combined, simultaneous treatment with fotemustine and irradiation. *J Neurooncol* 43: 173-178
243. Veronesi U, Adamus J, Aubert C (1982) A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 307: 913-916
244. Veronesi U, Cascinelli N (1991) Narrow excision (1 cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126: 438-441
245. Verschraegen CF, Kleeberg UR, Mulder J, Rumke P, Truchetet F, Czarnetzki B, Rozenzweig M, Thomas D, Suci S (1988) Combination of cisplatin, vindesine, and dacarbazine in advanced malignant melanoma. *Cancer* 62: 1061-1065
246. Wagner JD, Davidson D, Coleman JJ, Hutchins G, Schauwecker D, Park HM, Havlik R (1999) Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 398-404
247. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ, Hayes JT, Jung SH, Love C (2000) Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 89: 452-462
248. Wang F, Bade E, Kuniyoshi C, Spears L, Jeffrey G, Marty V, Groshen S, Weber J (1999). Phase I trial of a MART-1 peptide vaccine with Incomplete Freund's Adjuvant for resected high-risk melanoma. *Clin Cancer Res* 5: 2756-2765
249. Weber JS, Hua FL, Spears L, Marty V, Kuniyoshi C, Celis E. (1999) A phase I trial of an HLA-A1-restricted MAGE-3 epitope peptide with IFA in patients with resected high-risk melanoma. *J Immunotherapy* 5: 431-440
250. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR (1995) Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 274: 1703-1705
251. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M (2002) Interferon as adjuvant treatment for melanoma. *Lancet* 360: 878
252. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler D, Seigler HF (2002) Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Ann Surg* 235: 879-887
253. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C (2003) Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. *Cancer* 97: 628-638
254. Wronski M, Arbit E (2000) Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 93: 9-18
255. York RM, Foltz AT (1988) Bleomycin, vincristine, lomustine, and DTIC chemotherapy for metastatic melanoma. *Cancer* 61: 2183-2186
256. Young AM, Marsden J, Goodman A, Burton A, Dunn JA (2001) Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 13: 458-465.

10. Verfahren zur Konsensbildung

Das Manuskript wurde im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), sowie den nachstehend aufgeführten Fachgesellschaften erstellt. Die Abstimmung in der Konsensuskonferenz, unter den beteiligten Experten und den Autoren koordinierte Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen.

10.1 Experten-Konsensuskonferenz

Ein Konsens über alle Grundsatzfragen der Leitlinie „Malignes Melanom“ wurde auf der Experten-Konsensuskonferenz am 14.-15. Feb. 2003 erreicht. Die Federführung liegt bei der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), deren Vorstandsmitglieder Axel Hauschild, Kiel, Reinhard Dummer, Zürich und Claus Garbe, Tübingen, zur Tagung eingeladen haben. Teilnehmer waren:

Prof. Dr. med. Jürgen C. Becker, Würzburg, Dr. med. Jörg Böttjer, Minden, Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich, Prof. Dr. med. Alexander Enk, Heidelberg, Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen, PD. Dr. med. Sylke Gellrich, Berlin, Prof. Dr. med. Axel Hauschild, Kiel, Prof. Dr. med. Roland Kaufmann, Frankfurt, PD. Dr. med. Christoph Kettelhack, Basel, Prof. Dr. med. Ruthild Linse, Erfurt, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Cornelia Mauch, Köln, Dr. med. Peter Mohr, Buxtehude, Prof. Dr. med. Dorothee Nashan, Freiburg, Prof. Dr. med. Uwe Reinhold, Bonn, Prof. Dr. med. Günther Sebastian, Dresden, Prof. Dr. med. Wilhelm Stolz, München, Prof. Dr. med. Wolfgang Tilgen, Homburg, Dr. med. Uwe Trefzer, Berlin, PD. Dr. med. Selma Ugurel, Mannheim, Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt, München

Die Veranstaltung wurde mit einer Reisekostenunterstützung der Firma Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Whylen, Deutschland, durchgeführt.

10.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand

Ein Konsens über alle Detailfragen der Leitlinie „Malignes Melanom“ wurde mit allen Teilnehmern der Experten-Konsensuskonferenz (s.o.) hergestellt, unter Einbeziehung weiterer Teilnehmer des Konsensus-Prozesses:

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger, Tübingen, PD. Dr. med. Dr. med. dent. Bernhard Frerich, Leipzig, Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, Berlin, Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München, Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig, Prof. Dr. med. Andreas Mackensen, Regensburg, Dr. med. Rolf Ostendorf, Möchengladbach, Dr. med. Michael Reusch, Hamburg, Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Mannheim, Dr. med. Martin Schlaeger, Oldenburg, Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Frankfurt, Prof. Dr. med. Gerold Schuler, Erlangen, Prof. Dr. med. Rudolph Stadler, Minden, Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin, PD. Dr. med. Jens Ulrich, Magdeburg, PD. Dr. med. Michael Weichenthal, Kiel

10.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO)

Die Leitlinie wurde den folgenden Institutionen zur Stellungnahme vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator berücksichtigt

Arbeitsgemeinschaften

AEK-P

AGO

AHMO

AIO

ARO

ARNS

CAO

AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)

Fachgesellschaften:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO)

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Röntgengesellschaft

Kooperierende Institutionen:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)

10.4 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die DKG hat für diese S 2-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenskonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die eine Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten.

Erstellungsdatum: 25. Januar 1998

Datum der letzten Überarbeitung: 3. Februar 2005

Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Ende Januar 2007 gültig.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Claus Garbe

Universitäts-Hautklinik

Liebermeisterstr. 25

72076 Tübingen

Tel.: 07071 29 87110

Fax: 07071 29 5187

Email: claus.garbe@med.uni-tuebingen.de

Anpassung für die Homepage der ADO

Korrektur einzelner Rechtschreib- oder Formatierungsfehler sowie Konversion in das PDF-Format (jedoch keinerlei inhaltliche Änderungen): 9. Februar 2005

Dr. med. Charis Papavassilis (Email: webmaster@ado-homepage.de)