



Melanom

- 2.1 Grundlagen – 48**
- 2.2 Arten des Melanoms und Spezifika des Uveamelanoms – 49**
 - 2.2.1 Melanomtypen – 49
 - 2.2.2 Spezifika des Melanoma of unknown origin (MUP) – 50
 - 2.2.3 Spezifika des Uveamelanoms (Aderhautmelanom) – 51
 - 2.2.4 Spezifika des Schleimhautmelanoms – 52
- 2.3 Stadieneinteilung – 52**
 - 2.3.1 Primärtumor – 52
 - 2.3.2 Lymphknotenbeteiligung – 53
 - 2.3.3 Fernmetastasierung – 54
- 2.4 Mutationen und Mutationsanalyse – 55**
- 2.5 Stadien- und tumorgerechte Therapie – 57**
 - 2.5.1 Therapie des Primärtumors und von Lymphknotenmetastasen – 57
 - 2.5.2 Therapie bei Satelliten- und Fernmetastasen – 59
 - 2.5.3 Therapie des Uveamelanoms – 65
- 2.6 Melanommarker – 65**
 - 2.6.1 S-100 – 66
 - 2.6.2 MIA – 66
 - 2.6.3 Laktatdehydrogenase – 67
 - 2.6.4 Histologische Marker – 67
- 2.7 Ausbreitungsdiagnostik (Staging) – 67**
- 2.8 Nachsorge – 67**

2.9 Checkpoint-Inhibitoren – 69

- 2.9.1 Anti-PD1 Antikörper: Pembrolizumab und Nivolumab – 73
- 2.9.2 Anti-CTLA4-Antikörper: Ipilimumab (Yervoy®) – 74

2.10 BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren und andere small molecules – 75

- 2.10.1 BRAF-Inhibitoren – 77
- 2.10.2 MEK-Inhibitoren – 80
- 2.10.3 Andere Kinaseinhibitoren – 82

2.11 Onkolytische Viren: Talimogen Laherparepvec (Imlygic®) – 87

2.12 Interferon-alpha und Interleukin-2 – 88

- 2.12.1 Interferon-α (Roferon®, Intron-A®, Pegintron®) – 88
- 2.12.2 Interleukin-2 (Proleukin®) – 91

2.13 Bevacizumab, DCP/DNCB und Imiquimod – 92

- 2.13.1 Bevacizumab (Avastin®) – 92
- 2.13.2 DCP (Diphenylcyclopropenon) – 93
- 2.13.3 DNCB (Dinitrochlorbenzol) – 93
- 2.13.4 Imiquimod (Aldara®) – 93

2.14 Chemotherapeutika – Dosierungen und Applikationsschemata – 94

- 2.14.1 Dacarbazin, DTIC (Detimedac®) – 94
- 2.14.2 Temozolomid (Temodal®) – 95
- 2.14.3 Cisplatin (Cisplatin medac®, Platinex®) – 97
- 2.14.4 Carboplatin (Carboplatin®, Carbomedac®) – 99
- 2.14.5 Oxaliplatin (Eloxatin®) – 100
- 2.14.6 Vincristin (Vincristin®, Oncovin®, Cellcristin®) – 101
- 2.14.7 Vindesin (Eldisine®) – 103
- 2.14.8 Fotemustin (Muphoran®) – 104
- 2.14.9 Paclitaxel (Taxol®) – 105
- 2.14.10 Docetaxel (Taxotere®) – 106
- 2.14.11 Carmustin, BCNU (Carmubris®) – 108
- 2.14.12 Lomustin (Cecenu®) – 109
- 2.14.13 Gemcitabin (Gemzar®) – 110
- 2.14.14 Treosulfan (Ovastat®) – 111

- 2.14.15 Tamoxifen (Tamox[®]) – 112
- 2.14.16 Melphalan (Alkeran[®]) – 113
- 2.14.17 Trofosfamid (Ixoten[®]) – 114
- 2.14.18 Busulfan (Myleran[®]) – 115
- 2.14.19 Etoposid (Vepesid[®]) – 116
- 2.14.20 Hydroxycarbamid/Hydroxyurea (Litalir[®]) – 117

2.15 Experimentelle Therapie – 118

2.16 Interventionelle Therapien – 119

- 2.16.1 Elektrochemotherapie – 119
- 2.16.2 Extremitätenperfusion – 120
- 2.16.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) – 121
- 2.16.4 Selektive interne Radiotherapie (SIRT) – 121
- 2.16.5 Chemosaturation – 121
- 2.16.6 Radiofrequenzablation (RFA) – 122
- 2.16.7 Radiotherapie – 122
- 2.16.8 Chirurgische Resektion – 123

Literatur – 124

Links – 134

2.1 Grundlagen

■ Epidemiologie

Das Melanom ist der gefährlichste Hautkrebs mit der höchsten Sterblichkeitsrate, der schon bei jungen Menschen auftreten kann und seit Jahrzehnten steigende Inzidenz verzeichnet (Jemal et al. 2007; Little et al. 2012). Jährlich erkranken weltweit etwa 137.000 Menschen am Melanom und 37.000 versterben an der Erkrankung (Boyle et al. 2004). Die Inzidenz liegt weltweit jährlich bei 2,3–2,6/100.000 Einwohner (Pisani et al. 2002). In Deutschland beträgt die Inzidenz 19,2/100.000 Einwohner und es verstarben 2711 Betroffene im Jahre 2010 (Statistisches Bundesamt).

■ Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren für die Melanomentstehung sind bekannt:

- Exzessive UV-Exposition und Sonnenbrände (insbesondere bis zum 20. Lebensjahr)
- Genetische Disposition (positive Familienanamnese; positive Eigenanamnese)
- Atypische melanozytäre Nävi
- Hauttyp I und II

Epidemiologische Studien zeigen schon lange, dass **UV-Strahlung** kutane Melanome und Uveamelanome verursacht. Molekularbiologische Studien konnten inzwischen zeigen, dass 46% der Driver-Mutationen beim Melanom eine UV-Mutagenese haben (Hodis et al. 2012). Hierunter fallen v. a. die Mutationen C → T (durch UVB-Wellen) und G → T (durch UVA-Wellen). Die bei Melanomen auch häufig beobachteten Mutationen in den BRAF- und GNAQ/GNA11-Genen (bei kutanen bzw. Uveamelanomen) werden jedoch typischerweise nicht von mittelwelligem UVB-Licht (315–280 nm) oder langwelligem UVA (320–400 nm) induziert. Langwelliges UV-Licht kann, zusammen mit Melanin, reaktive Sauerstoffmoleküle induzieren. Dieser UV-induzierte oxidative Stress und nachfolgende oxidative Schaden ist für die Melanomentstehung mitverantwortlich, da Melanozyten sehr empfindlich gegenüber oxidati-



■ Abb. 2.1 Kongenitaler Nävuszellnävus

vem Stress sind mit einer Reparaturkapazität, die noch unterhalb derer von Fibroblasten liegt (Wang et al. 2009).

Weitere Risikofaktoren sind:

- Kongenitale Nävi (■ Abb. 2.1)
- Neuromelanose/neurokutane Melanose
- Xeroderma pigmentosum
- Immunsuppression

Bei Vorliegen **kongenitaler Nävi** können in Abhängigkeit von der Größe Melanome bei kleinen und mittleren kongenitalen Nävi in bis zu 4,9% der Fälle auftreten (im Vergleich zur normalen Inzidenz von 1,97%; Rhodes u. Meliski 1982; Zaal et al. 2005; Kinsler et al. 2017). Bei größeren kongenitalen Nävi (>20 cm Durchmesser) besteht ein Risiko von 5–15% für die Entwicklung eines Melanoms (Williams u. Penella 1994), welches aber in einem Drittel der Fälle außerhalb des Nävus, z. B. im ZNS,



■ **Abb. 2.2a–d** Differenzialdiagnose des superfiziell spreitenden Melanoms. **a** Superfiziell spreitendes

Melanom, Tumordicke 0,7 mm. **b** Seborrhoische Keratose. **c** Spitz-Nävus. **d** Spitz-Nävus vergrößert

aufreten kann. Neben ZNS-Beteiligung mit leptomeningealer Melanose/intrazerebraler Melanozytose können bei kongenitalen Nävi auch vermehrt ZNS-Fehlbildungen auftreten, die mit einem deutlich erhöhten Melanomrisiko einhergehen (Kinsler et al. 2008; Kinsler et al. 2017). Daher wird bei Vorliegen sehr großer kongenitaler Nävi im Alter von 6 Monaten ein MRT des Kopfes empfohlen.

Bei der **Neuromelanose** und der **neurokutanen Melanose** kommt es durch eine Entwicklungsstörung des Ektoderms zu einer melanozytären Proliferation an Leptomeningen und im Gehirn. Dies kann bei Kindern durch die Verdrängung von Neuronen durch Melanozyten zu neurologischen Symptomen führen und hat eine schlechte Prognose mit Entwicklung von ZNS-Melanomen (Alikhan et al. 2012). Eine Rarität ist die transplazentare Übertragung eines Melanoms von der Mutter auf das Kind (Trumble et al. 2005).

Interessanterweise zeigt sich bei Vorliegen einer **Immunsuppression** (z. B. iatrogen bei

Organtransplantierten) in epidemiologischen Studien nur ein moderat erhöhtes Melanomrisiko (relatives Risiko 2,2; Krynitz et al. 2012) und es konnte keine pathogenetische Rolle der Immunsuppression bei der Melanomentstehung gezeigt werden (Zattra u. Mel 2009).

2.2 Arten des Melanoms und Spezifika des Uveamelanoms

2.2.1 Melanomtypen

Klinisch-histologisch werden bei den kutanen Melanomen **vier Typen** unterschieden:

- Superfiziell spreitendes Melanom (■ **Abb. 2.2a**) (SSM; 60%)
- Noduläres Melanom (NM; 20%)
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM; 10%)
- Akrallentiginöses Melanom (ALM; 5%)

Weiterhin gibt es klinische Sonderformen, wie das amelanotische Melanom, das Schleimhautmelanom (an der Mundschleimhaut, in Nasopharynx, Larynx, im gesamten Gastrointestinaltrakt, vaginal, anal oder an der Glans penis) bzw. andere extrakutane Melanome (Meningen, Primärmelanom in den Lymphknoten), das Bindehautmelanom, das Uveamelanom und Patienten mit Melanom bei unbekanntem Primärtumor (MUP = melanoma with unknown primary tumor). Letztere sind molekulargenetisch den kutanen Melanomen zuzuordnen.

Superfiziell-spreitendes Melanom (▣ Abb. 2.2a)

- Typische Lokalisation: nicht chronisch-lichtexponierte Haut (z. B. Rücken)
- Medianes Alter: 51 Jahre
- Besonderheit: meist über mehrere Jahre oberflächliche horizontale Tumorausbreitung, im weiteren Verlauf knotige Form mit vertikalem Wachstum
- Histologie: Vorherrschen epitheloider Zellen, die zur Tiefe nicht ausreifen (nicht kleiner werden), unscharfe Lateralbegrenzung. In bis zu 50% der Fälle Assoziation zu melanozytären Nävi

Noduläres Melanom

- Typische Lokalisation: lichtexponierte und nicht lichtexponierte Haut
- Medianes Alter: 56 Jahre
- Besonderheit: primär vertikale Ausbreitung, exophytisch, rasch wachsend und ulzerierend, häufig amelanotisch.
- Histologie: epitheloide und spindelförmige Zellen. Scharfe Lateralbegrenzung mit Collette-Formation, Atrophie des Epithels.
- Prognose: schlecht

Lentigo-maligna-Melanom

- Typische Lokalisation: in lichtexponierten Arealen (90% der Fälle im Gesichtsbereich), bevorzugt betroffen sind ältere Frauen
- Medianes Alter: 68 Jahre
- Besonderheit: entwickelt sich auf dem Boden einer Lentigo maligna, als Knoten oder Pigmentveränderung

- Histologie: Vorherrschen spindelförmiger Zellen, unscharfe Lateralbegrenzung, aktinische Elastose
- Prognose: protrahierter Verlauf; im Vergleich zu anderen Melanomformen auch bei analogen Tumorparametern günstigere Prognose

Akrallentiginöses Melanom

- Typische Lokalisation: Sonderform des superfiziell-spreitenden Melanoms im Bereich der Palmae und Plantae, einschließlich subunguales Melanom
- Medianes Alter: 63 Jahre
- Besonderheit: ist häufig amelanotisch, wird nicht selten fehldiagnostiziert. Hutchinson-Zeichen (mit perinugularer Pigmentierung bei Nagelpigmentierung) wegweisend, jedoch nicht beweisend
- Histologie: epitheloide oder spindelförmige Zellen, atypische dendritische Melanozyten in der Junktionszone
- Prognose: da in der Frühphase häufig übersehen, Prognose meist schlecht

Das spitzoide und das desmoplastische Melanom sind histologische Sonderformen. Sehr selten treten Melanome schon im Kindesalter auf (Richardson et al. 2002), wobei hier die Abgrenzung zu anderen Entitäten, z. B. dem Spitznävus (▣ Abb. 2.2c,d), sehr schwierig sein kann. Es ist möglich, dass selbst mittels Begutachtung durch erfahrene Histopathologen und ggf. der Untersuchung mit zusätzlichen Methoden (komparative Genomhybridisierung oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; Gerami et al. 2009) eine genaue Zuordnung nicht möglich ist. Daher gibt es die Bezeichnung „melanocytic tumor of uncertain malignant potential“ (MELTUMP).

2.2.2 Spezifika des Melanoma of unknown origin (MUP)

Patienten mit einem Melanoma of unknown origin bzw. Primary (MUP) werden diagnostiziert bei Vorliegen von Lymphknoten- oder

Fernmetastasen (inklusive Hautmetastasen), ohne dass ein Primärtumor identifiziert werden kann. Etwa 4% der Melanome sind Melanome mit unbekanntem Primarius (MUPs). Bei diesen ist aufgrund des Mutationsmusters von einem kutanen Primarius (okkult oder regredient) auszugehen (Baiter et al. 2015). Bei MUP-Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1b, N2b oder N3) zeigten sich bessere 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 55% bzw. 44% im Vergleich zu den Kontrollen mit bekanntem Primarius von 42% und 32% (Cormier et al. 2006). Dieser Überlebensvorteil konnte auch in einer großen Übersichtsarbeit bestätigt werden (Bae et al. 2015). Auch im Stadium IV zeigen die Patienten mit 18% 5-Jahresüberleben versus 10% für kutane Melanome eine bessere Prognose (Lee et al. 2009).

Die Suche nach einem extrakutanen Primärtumor (HNO-ärztliche, gynäkologische und gastrointestinale Untersuchung) wird nicht empfohlen (S3-Leitlinie) und ergibt in der Regel keinen Tumornachweis. Bei Haut-, Lymphknoten- und Fernmetastasen bei unbekanntem Primarius ist in der Regel von einer Regression eines kutanen Melanoms auszugehen. Die Ausbreitungsdiagnostik sollte entsprechend Stadium III bzw. IV, je nach Vorliegen von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen, erfolgen (Schlagenhauff et al. 1997).

2.2.3 Spezifika des Uveamelanoms (Aderhautmelanom)

Uveamelanome repräsentieren etwa 3–5% aller Melanome (Chang et al. 1998; Singh et al. 2011). Das Uveamelanom ist der häufigste primär intraokuläre Tumor bei Erwachsenen mit einer Inzidenz von 0,6–0,7 pro 100.000 pro Jahr (Anastassiou et al. 2002). Das Uveamelanom unterscheidet sich vom kutanen Melanom hinsichtlich klinischer Manifestation, Verlauf der Erkrankung, Histopathologie, molekularem Profiling und Genetik. Das Uveamelanom metastasiert primär hämatogen, weil die Aderhaut über keine Lymphgefäße verfügt, so dass im Gegensatz zum kutanen Melanom die Leber die

vorherrschende Lokalisation bei der Metastasierung ist (Schuster et al. 2007). Bei 85% der Patienten mit Fernmetastasierung ist diese zunächst auf die Leber beschränkt. Andere Lokalisationen von Fernmetastasen stellen Lunge, Knochen und Haut dar (Kath et al. 1993) und seltener Pankreas, Niere, Nebenniere, und andere Organe (Wöll et al. 1999). Das Uveamelanom entsteht aus Melanozyten des Choroidalplexus (= Aderhaut), des Ziliarkörpers oder der Iris. Ein **Naevus Ota**, eine intradermale Melanozytenproliferation, welche zu grau-blauer Hyperpigmentierung der Skleren und periorbitalen Dermis führt, stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines Uveamelanoms dar.

Weiterhin sind beim Uveamelanom andere pathogenetische Gene als bei kutanen Melanomen relevant. So zeigt die BRAF V600E-Mutation beim kutanen Melanom eine Häufigkeit von 50%, kann beim Ziliarkörpermelanom vorliegen, tritt jedoch bei Uveamelanomen vermutlich nicht auf. Ebenso bestehen beim Uveamelanom keine Mutationen von NRAS oder KIT. Beim Uveamelanom liegen jedoch bei 83% eine **Mutation des GNAQ- oder GNA11-Gens** vor (Van Raamsdonk et al. 2010). Aktivierende Mutationen im GNAQ-Gen, welches die stimulatorische α -G-Protein-Untereinheit kodiert, stellen einen alternativen Weg der MAP-Kinase-Aktivierung dar. Andere Patienten weisen Mutationen des BRCA1-associated protein 1 (BAP1), splicing factor 3b subunit 1 (SF3B1) oder des EIFAX auf (Davis et al. 2018). Das Überleben hängt weiterhin direkt mit dem Vorliegen einer Monosomie des Chromosoms 3 zusammen (Scholes et al. 2003). Besteht diese, so bedeutet das ein erheblich höheres Risiko für eine Metastasierung. Ein weiterer ungünstiger prognostischer Parameter sind Hinzugewinne (Duplikationen, Additionen) bei Chromosom 8. Hingegen zeigen Tumoren mit Hinzugewinnen beim Chromosom 6p ein geringeres Metastasierungsrisiko.

Das mediane Gesamtüberleben bei Fernmetastasierung beträgt 4–15 Monate (Augsburger et al. 2009); bei Patienten, bei denen eine operative Resektion durchgeführt werden konnte, 14–19 Monate (Mariani et al. 2009;

Adam et al. 2006). Das fernmetastasierte Uveamelanom spricht schlecht auf systemische Therapien an (Vahrmeijer et al. 2008) mit Ansprechraten um die 5% (Review von Buder et al. 2013). In einem mit Ipilimumab behandelten Patientenkollektiv zeigte sich bei 53 Patienten kein Ansprechen (Zimmer et al. 2015) und unter anti-PD1-Therapie in einer anderen retrospektiven Studie zeigte sich lediglich ein Ansprechen in 5% der Fälle (Heppt et al. 2017). Das metastasierte Uveamelanom ist schlechter untersucht, da diese Patienten von den großen Immuntherapie-Studien ausgeschlossen waren. Die Therapie mit verschiedenen zielgerichteten Therapien (Sorafenib, MEK-Inhibitoren) wurde im Rahmen einiger Studien untersucht.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasiertem Uveamelanom beträgt nur 22%; insgesamt betrug sie bei Patienten mit metastasiertem Melanom 59% (Mallone et al. 2012).

2.2.4 Spezifika des Schleimhautmelanoms

Schleimhautmelanome oder mucosale Melanome repräsentieren etwa 1% aller Melanome mit einem höheren Anteil bei dunklerem Hauttyp und bei asiatisch-stämmigen Individuen (Chang 1998). Das Schleimhautmelanom unterscheidet sich vom kutanen Melanom hinsichtlich klinischer Manifestation (enoral, vaginal, anorektal), Verlauf der Erkrankung, Histopathologie und molekularem Profiling. Bei Schleimhautmelanomen wurden Mutationen von NRAS (14%), KIT (9%) und BRAF (6%) detektiert (Heppt et al. 2017). KIT-Mutationen sind damit häufiger beim Schleimhautmelanom als beim kutanen Melanom während BRAF-Mutationen seltener sind. Die Prognose ist eher schlechter als beim kutanen Melanom. Diese Tatsache läßt sich zum Teil damit begründen, dass Schleimhautmelanome oft relativ spät diagnostiziert werden.

2.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung wird entsprechend der TNM-Klassifikation nach der Einteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC 2009, revidiert 2017) vorgenommen. Diese Stadieneinteilung wurde anhand der unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten getroffen.

2.3.1 Primärtumor

Zunächst wird die Diagnose klinisch und histologisch gestellt. Bei der histologischen Evaluation des Primärtumors (T = Tumor) werden zahlreiche Kriterien untersucht, u. a. asymmetrische Gesamtarchitektur, Nester atypischer Melanozyten, pagetoide Durchsetzung der Epidermis mit melanozytären Zellen, fehlende Ausreifung dermal gelegener Tumorzellen, atrophe Epidermis = „consumption“, Pigmentinkontinenz. Für die Stadieneinteilung des Primärtumors sind die essenziellen Charakteristika die **Tumordicke nach Breslow** und das Vorhandensein einer **Ulzeration**. Die **Mitoserate** war noch in der alten TNM-Klassifikation als prognostischer Faktor von T1-Melanomen in der Einteilung enthalten (Balch et al. 2009), fand jedoch aktuell keinen Eingang mehr (Amin et al. 2017).

🔍 **Das Vorliegen einer Ulzeration stellt aktuell – nach der Tumordicke nach Breslow – das zweitwichtigste prognostische Kriterium dar, welches am Primärtumor erhoben werden kann.**

Patienten mit **ulzeriertem Tumor** zeigen gegenüber Patienten gleicher Tumordicke ohne Ulzeration ein schlechteres Überleben. Daher führt Ulzeration zu einer Hochstufung in das jeweils höhere Tumorstadium (■ Tab. 2.1). So ist ein Melanom mit Tumordicke >1 mm, nicht ulzeriert (T2a) Stadium IB, eines mit >1 mm Tumordicke, welches ulzeriert ist (T2b) bereits Stadium IIA (■ Tab. 2.1). Das 5-Jahres-Überleben senkt sich bei Ulzeration im Stadium I/II von 80% auf 55% im Stadium III von 53% auf 12% (Balch et al. 2010, Thompson et al. 2011).

■ **Tab. 2.1** TNM-Klassifikation gemäß AJCC 2017. Einteilung entsprechend der Charakteristika des Primärtumors

T	Tumordicke (mm) nach Breslow	Ulzeration/Mitosen
Tis	Melanoma in situ, Clark-Level I	NA
T1	≤1,0	a: <0,8 mm und keine Ulzeration b: ≤0,8 mm mit Ulzeration oder 0,8–1,0 mm
T2	>1,0–2,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	>2,0–4,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Weiterhin finden Untersuchungen zur Protein- und Genexpression zur Erhebung prognostischer und prädiktiver Marker statt. Bislang gibt es jedoch keine validierten Marker für das Melanom.

2.3.2 Lymphknotenbeteiligung

Für die Stadieneinteilung in Bezug auf die **Lymphknoten** werden Mikro- und Makrometastasen unterschieden. **Makrometastasen**

sind klinisch nachweisbare Metastasen, die histologisch bestätigt wurden. Darüber hinaus wurde durch die Sentinel-Node-Biopsie (SNB; synonym auch Sentinel-Lymph-Node-Biopsie, SLNB) mit nachfolgender immunhistochemischer Untersuchung des Wächterlymphknotens (des Sentinels) die Detektion von **Mikrometastasen**, als klinisch nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen, möglich. Das Vorliegen von Mikrometastasen ist prognostisch schlecht und führt deshalb entsprechend der AJCC-Klassifikation zu einer Höherstufung (■ Tab. 2.2).

■ **Tab. 2.2** TNM-Klassifikation gemäß AJCC 2017. Einteilung entsprechend der Lymphknotenmetastasen. SLNB = Sentinel-Lymphnode-Biopsie

N	Anzahl regionärer Lymphknotenmetastasen	Ausbreitung des Lymphknotenbefalls
N0	Keine	NA
N1	1	a: Mikrometastase (SLNB+) b: Makrometastase (klinisch festgestellt) c: Satelliten- oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	2–3	a: Mikrometastasen (SLNB+) b: Makrometastasen (klinisch festgestellt) c: Satelliten- oder In-transit-Metastase(n) <i>mit</i> regionären Lymphknotenmetastasen
N3	4 oder mehr Lymphknotenmetastasen oder verbackene Lymphknotenmetastasen oder Satelliten- oder In-transit-Metastase(n) mit regionären Lymphknotenmetastasen in 2 oder mehr regionären Lymphknoten	a: Mikrometastasen (SLNB+) b: Makrometastasen (klinisch festgestellt) c: Satelliten- oder In-transit-Metastase(n) mit 2 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen

Tab. 2.3 TNM-Klassifikation gemäß AJCC 2017. Einteilung entsprechend der Fernmetastasen und des Serum-LDH-Wertes.

M	Lokalisation der Metastasen
M0	Keine
M1a	Entfernte Haut- und/oder subkutane und/oder nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Lungenmetastasen
M1c	Alle anderen viszeralen Metastasen
M1d	ZNS-Metastasen
(0)	LDH* nicht erhöht
(1)	LDH erhöht

* LDH (Laktatdehydrogenase): 2× mit mindestens 24 h Abstand erhöht gegenüber dem Normbereich

2.3.3 Fernmetastasierung

Beim Vorliegen von Fernmetastasen wird die Lokalisation dieser Metastasen zur Einteilung in 3 Untergruppen mit unterschiedlicher Prognose verwendet (Tab. 2.3). Die Höhe der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der als Suffix berücksichtigt wird, so entspricht M1a(1) einem Melanom mit subkutanen Metastasen jenseits der regionären Lymphknoten und einer erhöhten LDH.

Die Stadien ergeben sich aus der TNM-Klassifikation und lassen eine Aussage zur Prognose zu. Die Überlebenszeiten galten noch unter der alten AJCC-Klassifikation und den nicht wirksamen Therapien, d. h. werden in der Zukunft positiver ausfallen (Tab. 2.4). Im Stadium IV verändern sich die Überlebensdaten mit dem Einsatz der wirksamen Therapien auf ein deutlich besseres Survival mit 3-Jahres-Überlebensraten von mindestens 37% (Forschner et al. 2017) im Vergleich zu historischen Daten (Douglas et al. 2002; Gaspar et al. 1997).

Das Auftreten einer melanomassoziierten vitiligoähnlichen Hypopigmentierung, die, je nach Studie und Therapie, bei 3% bis zu 30% der Patienten spontan oder im Verlauf von Immuntherapien (Interferon-alpha, Interleukin-2, DNCB/DCP, Antikörper, Vakzinierung) auf-

Tab. 2.4a Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation AJCC 2017.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b		
IB	T2a		
IIA	T2b, T3a		
IIB	T3b, T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	
IIIB	T0	N1b/c	
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	
	T2b, T3a	N1a – N2b	
IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	
	T1a–T3a	N2c, N3a–c	
	T3b/T4a	Jedes N >= N1	
	T4b	N1a–N2c	
IIID	T4b	N3a–c	
IV	Jedes T	Jedes N	M1

■ **Tab. 2.4b** Stadieneinteilung gemäß AJCC 2017 und Überleben (Gershenwald et al. 2017)

Stadium	T	N	M	5-Jahres-Überlebensrate [in %]	10-Jahres-Überlebensrate [in %]	
0	Tis	N0	M0	100	100	
IA	T1a			99	98	
IB	T1b			99	96	
	T2a			96	92	
IIA	T2b			93	88	
	T3a			94	88	
IIB	T3b			86	81	
	T4a			90	83	
IIC	T4b			82	75	
IIIA	T1a/b, T2a			N1a, N2a	93	88
IIIB	T0			N1b/c	83	77
	T1a/b, T2a			N1b/c, N2b		
	T2b, T3a			N1a – N2b		
IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	69	60		
	T1a–T3a	N2c, N3a–c				
	T3b/T4a	Jedes N >= N1				
	T4b	N1a–N2c				
IIID	T4b	N3a–c	32	24		

tritt, wird als prognostisch günstiger Faktor angesehen, verbunden mit einem verbesserten Gesamtüberleben (Hartmann et al. 2008; Quaglino et al. 2010; Teulings et al. 2015).

2.4 Mutationen und Mutationsanalyse

Molekularbiologische Untersuchungen, insbesondere Mutationsanalysen (BRAF-V600, c-KIT bei ALM oder Schleimhautmelanom, NRAS) werden zunehmend relevant. Diese sind sowohl pathogenetisch als auch therapeutisch von Bedeutung (■ Tab. 2.5). Chromosomale Abnormitäten bestehen insbesondere bei akralen, Uvea- und Schleimhautmelanomen.

Patienten, deren Melanom die **BRAF-V600-Mutation** aufweist, können mit einem BRAF-Inhibitor (siehe ► 2.10) behandelt werden. Dieser wird in Kombination mit einem MEK-Inhibitor angewendet, um eine paradoxe Aktivierung des Stoffwechsels nicht mutierter Zellen (BRAF Wildtyp) zu vermeiden (■ Tab. 2.5). Meist liegt die BRAF-V600E-Mutation vor. Seltener werden V600K-, V600R-, V600M-, V600D- und andere seltenere Mutationen detektiert (Baiter et al. 2013).

Mutationsanalysen werden mittels verschiedener Verfahren in der Regel an Paraffinschnitten von Tumormaterial durchgeführt. Dabei wird versucht eine möglichst aktuell entstandene Metastase zu untersuchen. Nach der Präparation der DNA kann die Mutation durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) mit oder

■ Tab. 2.5 Melanom und Genmutationen

Betroffenes Gen	Funktion	Mutationen	Vorkommen	Therapieoption/ Bedeutung
BRAF	Steigert Zellproliferation	V600E (aktiviert BRAF und MAP-Kinase-Pathway)*; V600K, V600R, V600M, V600D, L597S, V600EK601del, V600DK601del und andere	Etwa bei 40–60% der Melanompatienten: nicht bei Uveamelanom	BRAF-Inhibitor (Vemurafenib Zelboraf®, Dabrafenib Tafinlar®, Encorafenib Braftovi®; Goel et al. 2006)
c-KIT	Steuert Überleben hämatopoetischer Stammzellen und Mastzellen, Melanogenese und Melanozytenwanderung, Erythropoese und Spermatogenese	Zahlreiche Mutationen, da großes Gen und viele Hot spots. Insbesondere Mutationen in Exon 9, 11, 13, 17, 18, manchmal in Kombination mit multiplen c-KIT-Kopien	5–21% der ALM und Schleimhautmelanome; vermutlich nicht bei Uveamelanom	Imatinib (Glivec®); (Carjaval et al. 2011; Guo et al. 2011); Nilotinib (Tasigna®; Cho et al. 2012) insbesondere bei Mutation in Exon 11 oder 13; Dasatinib (Kalinsky et al. 2017)
GNAQ/ GNA11	Kodiert α-Untereinheit eines G-Proteins, Endothelinsignaling	Insbesondere in Exon 4 und 5	83% der Uveamelanome	Noch kein spezifisches Therapeutikum; kein schlechteres Überleben bei Mutation (van Raamsdonk et al. 2009)
NRAS	Proto-Onkogen welches für ein G-Protein kodiert	Häufig Q61R, Q61K, Q61L, Q61H, u.a. G13P ^{NRAS} -Mutationen, führen zu Verlust der GTPase-Aktivität	9–29% aller Melanome; nicht bei Uveamelanom	Verschiedene Inhibitoren in Studien (MEK, PI3K, AKT, HSP90; Eggermont u. Robert 2011)

* bei zusätzlicher Mutation von MC1R schlechtere Prognose; ALM: Akralentiginöses Melanom
Davies et al. 2002, Edlundh-Rose et al. 2006, Reifenberger et al. 2004, Solit et al. 2006

ohne Fluoreszenz-Monitoring, Dideoxysequenzierung, Kapillarsequenzierung oder mittels Pyrosequenzierung bestimmt werden. Diese zeigen Unterschiede hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Kosten und Dauer. Weitere Verfahren zur Detektion der **V600E-Mutation** stellen der COBAS-Test und die immunhistochemische Färbung dar. Diese Methoden können aber seltene V600-Mutationen nicht detektieren. Die BRAF- und die NRAS-Mutation treten meist nicht gleichzeitig auf.

Zusätzlich zur klinisch/pathologischen Stadieneinteilung werden Mutationsanalysen für Prognoseerstellung und Therapieentschei-

dungen immer wichtiger. In Abhängigkeit von den Melanomtypen unterscheidet sich die Häufigkeiten der verschiedenen Mutationen (■ Tab. 2.6).

Insbesondere der Nachweis einer **V600-Mutation** eröffnet die Therapieoption mit der Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor, während bei Vorliegen einer **c-KIT-Mutation** ein Therapieversuch mit Imatinib oder Nilotinib unternommen werden kann. **BRAF-Mutationen** finden sich hauptsächlich in Melanomen an nicht chronisch sonnenexponierter Haut, während c-KIT-Mutationen eher in Schleimhautmelanomen, akralen Melano-

■ **Tab. 2.6** Melanomsubtypen (Nach Curtin et al. 2005, 2006)

Subtyp	Entstehung von/auf	BRAF-Mutation	NRAS-Mutation	KIT-Mutation
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	Haut ohne chronischen UV-Schaden (intermittierende Sonnenexposition)	51–60%	20%	0%
Lentigo-maligna-Melanom (LMM)	Haut mit chronischem UV-Schaden	10–20%	10%	12–28%
Schleimhautmelanom (SH-M)	Schleimhäute	0–10%	5–13%	5–39%
Akrallentiginöses Melanom (ALM)	Akren	16–20%	10%	30–36%

men und Melanomen auf chronisch sonnenexponierter Haut gefunden wurden (Curtin 2005). Patienten mit **NRAS-Mutation** haben einen aggressiveren Krankheitsverlauf mit einem um durchschnittlich 8 Monate kürzeren Überleben bei metastasierter Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Mutation oder ‚double wildtype‘ (BRAFWt und NRASwt; Jakob et al. 2012). Zahlreiche weitere Mutationen, die entweder mit Prognose oder mit Ansprechen/Resistenz auf bestimmte Therapien korrelieren, sind beschrieben. Die **Neurofibromatose Typ 1 (NF1)** Mutation ist bei 10–15% der Melanome vorhanden. Telomerase reverse Transkriptase (TERT) Promoter Mutationen, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) Verlust, Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN) Verlust oder TP53 Mutationen sind beschrieben (Davis et al. 2018). CDKN2A ist mit dem Auftreten familiärer Melanome assoziiert (Goldstein et al. 2007). Weitere Mutationen, die potentiell auch zur Therapie genutzt werden könnten, sind PI3K, AKT, mTOR.

2.5 Stadien- und tumorgerechte Therapie

Während in den frühen Stadien (I–IIA) Resektion mit adäquatem Sicherheitsabstand eine Therapie mit etwa 90% Langzeitüberleben darstellt, haben Patienten der Stadien IIB–C und III ein hohes Risiko für ein Rezidiv mit einer

stadienabhängigen Rezidivrate. Stadium IIC-Patienten haben eine 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 82% und 75%, die noch unter der der Stadium IIIA-Patienten mit 93% und 88% liegt (Gershenwald et al. 2017). Eine adjuvante Therapie kann das Risiko verringern.

2.5.1 Therapie des Primärtumors und von Lymphknotenmetastasen

Die Exzision sollte nach klinischer Diagnose zeitnah erfolgen. Nach Vorliegen des histologischen Befundes, inklusive Tumordicke, erfolgt dann die Nachexzision, eventuell inklusive Sentinel-Lymphknotenbiopsie (■ Tab. 2.7). Das Risiko für einen positiven Sentinel-Lymphknoten steigt mit der Tumordicke und anderen prognostischen Merkmalen wie Ulzeration, Lokalisation des Primarius und Alter des Patienten

■ **Tab. 2.7** Chirurgische Therapie des Primärtumors

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
In situ	Histologisch kontrollierte komplette Exzision oder 0,5 cm
≤2 mm	1 cm
>2 mm	2 cm

(jüngeres Alter geht mit erhöhtem Risiko einher). Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird bei Primärtumoren > 1 mm Tumordicke und bei Tumoren > 0,75 mm mit zusätzlichen Risikofaktoren (Ulzeration, Mitoserate, Alter < 40 Jahre) empfohlen. Unter einer Tumordicke von 0,75 mm liegt die Rate positiver SLND bei unter 5% (Han et al. 2013) und wird deshalb nicht empfohlen.

Bei Vorliegen einer Mikrometastase mit geringerer Größe, kann keine **Lymphadenektomie (LAD)** mehr empfohlen werden. Zwei Studien zeigten, dass bei Mikrometastasen, die komplette Lymphknoten-dissektion zwar eine Verbesserung der regionalen Kontrolle, jedoch keine verringerte Fernmetastasierung und keinen Überlebensvorteil gegenüber Observation zeigte, bei den bekannten Komplikationen (DeCOG-Studie, Leiter et al. 2016; MSLT-II-Faries et al. 2017). Insbesondere bei kleinen Mikrometastasen (< 2 mm), für die in den Studien ausreichend Daten gewonnen werden konnten, empfehlen wir daher bei guter Nachsorge, inklusive regelmässiger Lymphknoten-Sonographie, keine LAD mehr. Bei Vorliegen einer Makrometastase wird eine **Lymphadenektomie (LAD)** empfohlen. Bei extrakapsulärem Tumorwachstum, Lymphknotenmetastasen größer 3 cm, oder bei ≥ 3 befallenen Lymph-

knoten sollte zusätzlich eine postoperative **Strahlentherapie** nach der Lymphknoten-dissektion durchgeführt werden (S3-Leitlinie). Dies sichert eine bessere lokale Tumorkontrolle, zeigt jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Weiterhin wird eine adjuvante Therapie empfohlen (■ Tab. 2.7).

In der adjuvanten Situation sollten bei BRAF-mutierten Patienten präferentiell BRAF/MEK-Inhibitoren (Dabrafenib+Trametinib; Long et al. 2017) eingesetzt werden; bei Wildtyp Patienten die anti-PD1 Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab (Weber et al. 2017; Eggermont et al. 2018). Ipilimumab adjuvant sollte nicht eingesetzt werden (Eggermont et al. 2016), da dies gegenüber der Therapie mit anti-PD1-Antikörpern unterlegen war. Die Studie bei Patienten im Stadium III nach LAD zeigte, dass eine Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib die 3-Jahresüberlebensrate von 77% auf 86% im Vergleich zu Placebo steigert mit einem 3-Jahres-rezidivfreien Überleben von 58% gegenüber 39% (Long et al. 2017). Die Therapie mit Nivolumab bei Patienten im Stadium IIIB/C oder IV tumorfrei zeigte einen Vorteil im rezidivfreien Überleben von 71% gegenüber 61% im Vergleich zu Ipilimumab (mit 10 mg/kg 4x alle 3 Wochen dann alle 12 Wochen über insgesamt

■ Tab. 2.7 Stadiengerechte Therapie des Melanoms

	Stadium I-II	Stadium IIIA	Stadium IIIB/C	Stadium IV tumorfrei
Lymphknoten-Dissektion	NA	nein	Bei Makro-metastasen	NA
Interferon-alpha	Nur bei ulzerierten Tumoren	nein	nein	nein
BRAF/MEK-Inhibitor*	nein	ja (D/T)	ja (D/T)	Weiterführen, wenn durch medikamentöse Therapie erreicht
Anti-PD1 **	nein	ja (Nivo/Pembro)	ja (Nivo/Pembro)	ja (Nivo/Pembro)

* Dabrafenib 150 mg 2 x täglich/Trametinib 2 mg/d für 1 Jahr (St. IIIA-C nach Lymphadenektomie (LAD) → HR OS 0.57; Long et al. 2017)

** Nivo=Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen für 1 Jahr (St. IIIB-C nach LAD, IV tumorfrei → HR RFS 0.65; Weber et al. 2017)

Pembro=Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen für 1 Jahr (St. IIIA-C nach LAD → RFS HR 0.57; Eggermont et al. 2018)

3 Jahre) hatte einen Vorteil gegenüber Placebo im rezidivfreien Überleben nach 5 Jahren von 41% vs. 30% und im 5-Jahresüberleben von 65% vs. 54% zeigen können (Weber et al. 2017). Pembrolizumab wurde bei Patienten im Stadium III A-C nach LAD angewandt (200 mg alle 3 Wochen über 12 Monate) und zeigte eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens von 75% im Vergleich zu 61% im Placeboarm (Eggermont et al. 2018).

Eine adjuvante Therapie mit Interferon-alpha hat bei Patienten mit ulzerierten Primärtumoren einen größeren Benefit als bei nicht ulzerierten Primären. Patienten im Stadium IIIA (nicht-ulzerierte Tumore bis 2 mm T0) profitieren sehr viel stärker von einer adjuvanten Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren bzw. Anti-PD1 Antikörper.

2.5.2 Therapie bei Satelliten- und Fernmetastasen

Therapierichtlinien veröffentlicht die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO; <http://ado-homepage.de/leitlinien>) in regelmäßigen Abständen und diese sind ebenfalls den S3-Leitlinien zu entnehmen. ■ Tab. 2.8 gibt einen Überblick über aktuelle Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Solitäre Metastasen sollten chirurgisch exzidiert werden.

Die Ansprechraten der häufigsten Therapieoptionen im Stadium IV und deren Charakteristika sind in ■ Tab. 2.9 gegenübergestellt.

Zerebrale Metastasierung

Bei zerebraler Metastasierung ist die Prognose insgesamt schlechter, insbesondere, wenn das Intervall zwischen Erstdiagnose des Melanoms und Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen kurz ist (Fife et al. 2004). Die systemische medikamentöse Behandlung mit zielgerichteter Therapie bei BRAF-mutierten Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitortherapie (Davies et al. 2017) und Checkpoint-Inhibitortherapie (siehe ▶ 2.9) ist wirksam (Long et al. 2018) mit intra-

kraniellen Ansprechraten zwischen 21% bei anti-PD1 Monotherapie, bis zu 57% bei kombinierter Immuntherapie und bis zu 59% bei Therapie mit Dabrafenib+Trametinib. Bei einzelnen Metastasen sollte die Resektion erwogen werden, bei bis zu 6–10 Metastasen die stereotaktische Bestrahlung. Bei multiplen Metastasen kann eine Ganzhirnradiatio durchgeführt werden, jedoch wird diese Therapie-modalität bei den aktuell verfügbaren wirksamen Systemtherapien kritischer beurteilt.

Bei **solitären Hirnmetastasen** kann eine operative Resektion oder eine stereotaktische Einzeitbestrahlung (▶ Abschn. 2.16.7) durchgeführt werden. Der Vorteil der stereotaktischen Einzeitbehandlung liegt in der geringen Toxizität (S3-Leitlinie). Durch chirurgische Exzision, ggf. mit Nachbestrahlung, oder stereotaktische Bestrahlung kann durch lokale Tumorkontrolle die Überlebenszeit auf 10–16 Monate verlängert werden (Buchsbaum et al. 2002; Pollock et al. 2003). Hinsichtlich der Kombination der Lokaltherapie mit anschließender Ganzhirnradiatio zeigten einige Untersuchungen eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4 auf etwa 10 Monate (Brown et al. 2002; Buchsbaum et al. 2002), während andere Studien keinen Vorteil zeigten (Fife et al. 2004; Wronski u. Arbit 2000).

In multivariaten retrospektiven Analysen zeigten Patienten, die nur eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, ebenfalls eine verbesserte Überlebensrate (Raizer et al. 2008). Bessere Überlebensdaten für die Lokaltherapie in Kombination mit Immuntherapie bzw. zielgerichteter Therapie werden erwartet.

Bei **multiplen Hirnmetastasen** sollte eine Systemtherapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren bzw. eine kombinierte Immuntherapie mit Anti-PD1 Antikörpern und Ipilimumab durchgeführt werden. Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib zeigte ein intrakranielles Ansprechen von 57% bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Bei der Kohorte mit symptomatischen Hirnmetastasen betrug die Ansprechrate 59%, bei einer medianen Ansprehdauer von 4,5 Monaten (Davies et al. 2017). Die Kombination von Ipilimumab

■ **Tab. 2.8** Therapie bei Fernmetastasierung des Melanoms

Fernmetastasen	Operation	Wenn R0 möglich, bei Komplikationen durch Metastase (Blutung, Perforation) oder palliativ als Debulking
	Anti-PD1 Antikörper	Pembrolizumab (anti-PD1 Antikörper; Keytruda®) 2 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen oder 200 mg alle 3 Wochen Nivolumab (anti-PD1 Antikörper; Opdivo®) 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen oder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen
	Anti-CTLA-4 Antikörper	Ipilimumab (anti-CTLA-4 Antikörper; Yervoy®) 3 mg/kg KG i.v. über 90 min alle 3 Wochen insgesamt 4 Applikationen Tremelimumab 15 mg/kg KG i.v.
	Kombination Anti-PD1 Antikörper + Ipilimumab	Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. gefolgt von Ipilimumab 3 mg/kg KG am selben Tag, alle 3 Wochen 4x, dann Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen; ggf. auch in Kombination normale anti-PD1 Antikörperdosierung mit reduzierter Dosis von Ipilimumab 1 mg/kg KG
	Kombination BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor (wenn BRAF-V600-Mutation vorliegt)	Dabrafenib (Tafinlar®): 150 mg (2 Tabletten à 75 mg) 2× täglich p.o. <u>in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) 2 mg 1× täglich p.o.</u> Vemurafenib (Zelboraf®): 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) 2× täglich p.o. <u>in Kombination mit Cobimetinib (Cotellic®) 60 mg täglich p.o. (20 mg 3-0-0) für 21 Tage, dann 7 Tage Pause</u> Encorafenib (Braftovi®) 450 mg 1x täglich p.o. <u>in Kombination mit Binimetinib (Mektovi®) 45 mg 2x täglich p.o.</u>
	MEK-Inhibitoren (als Monotherapie bei NRAS-Mutation bzw. Uvemelanom)	Trametinib (Mekinist®) 2 mg 1× täglich p.o. Cobimetinib (Cotellic®) 60 mg täglich p.o. (20 mg 3-0-0) für 21 Tage, dann 7 Tage Pause Binimetinib (Mektovi®) 45 mg 2x täglich p.o. Selumetinib 75 mg 2× täglich p.o.
	Andere Immuntherapien	Interleukin-2 (Proleukin®) 600.000 IU/kg KG alle 8 h d1–5 (15 min Kurzinfusion) dann Wiederholung d14–18 (in den USA)
	Onkolytische Viren	T-VEC (Talimogen Laherparepvec; Imlygic®); dosisescalierend, 1 mal maximal 4 ml 10 ⁶ Plaque Forming Units (PFU)/ml, 3 Wochen später maximal 4 ml mit 10 ⁸ PFU/ml intratumoral, und Fortsetzung alle 2 Wochen; ggf. in Kombination mit anti-PD1 Antikörper/Ipilimumab

■ **Tab. 2.8** (Fortsetzung)

Fernmetastasen	Chemotherapien	<p>DTIC (Dacarbazin[®]) 850 mg/m² oder 1000 mg/m² i.v. alle 3–4 Wochen (lichtgeschützt)</p> <p>Temozolomid (Temodal[®]) 75–200 mg/m² p.o. über 5 Tage alle 4 Wochen</p> <p>Fotemustin (Muphoran[®]) 100 mg/m² i.v. an d1, 8, 15, dann 5 Wochen Pause, dann alle 3 Wochen einmalig 100 mg/m² (v. a. bei Hirnmetastasen; lichtgeschützt)</p> <p>Cisplatin 50 mg/m² über 60 min i.v. (lichtgeschützt) alle 3–4 Wochen</p> <p>Carboplatin + Paclitaxel (Taxol[®]); Carboplatinindosis: AUC6 6× (Kreatininclearance–25) = 618 mg; Paclitaxeldosis: 175 mg/m² oder 225 mg/m² i.v. alle 3 Wochen</p> <p>Gemcitabin (Gemzar[®]) + Treosulfan (Ovastat[®]): Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. + Treosulfan 3500 mg/m² i.v.; bei Vorchemotherapie beides auf 75% der Dosis reduzieren; d1 und 8 alle 4 Wochen</p> <p>Vindesin (Eldisine[®]) 3 mg/m² i.v. alle 14 Tage</p> <p>Vincristin 1,4 mg/m² i.v. 1×/Woche</p> <p>DVP: DTIC + Vindesin + Cisplatin</p>
Hirnmetastasen	Singuläre	Operation oder stereotaktische Bestrahlung/Gamma-knife
	Multiple	Systemtherapien (Anti-PD1 Antikörper+Ipilimumab, BRAF+MEK-Inhibitor); evtl. Ganzhirnradiotherapie
Knochenmetastasen	<p>Bisphosphonate: Zoledronsäure (Zometa[®], Aclasta[®]) 4 mg i.v. alle 4 Wochen oder Clodronsäure (Clodron[®]) 2×800 mg 1× täglich oder Alendronsäure 10 mg täglich oder 70 mg 1×/Woche</p> <p>RANK-Ligand-Antikörper: Denosumab (Xgeva[®], Off-label: Prolia[®]) 120 mg s.c. 1× alle 4 Wochen + 500 mg Kalzium + 400 I.E. Vitamin D</p> <p>Bestrahlung mit 30 Gy (10×3 Gy)</p> <p>Stabilisierungsoperation bei drohendem Querschnitt</p>	
Hautmetastasen	<p>Systemtherapien</p> <p>T-VEC (Imlygic[®])</p> <p>Elektrochemotherapie</p> <p>Interleukin-2 (Proleukin[®]) intratumoral 3 Mio. IU 3×/Woche</p> <p>Bestrahlung (bis 70 Gy)</p> <p>Kryotherapie (z. B. d1, 3, 5 alle 3 Wochen)</p> <p>DCP (Diphenylcyclopropenon)-Pinselung (1× pro Monat)</p> <p>DNCB (Dinitrochlorobenzene) + DTIC</p> <p>Imiquimod (Aldara[®]): okklusive Anwendung</p>	
Lebermetastasen	<p>Systemtherapien</p> <p>TACE (transcatheter arterial chemoembolization)</p> <p>SIRT (selective internal radiation therapy)</p> <p>Chemosaturation</p> <p>Radiofrequenzablation</p> <p>Fotemustin (Muphoran[®]) 100 mg/m² intraarteriell an d1, 8, 15, 22, und 57</p> <p>Hypertherme Leberperfusion mit Melphalan (Alkeran[®])</p>	
Metastasen an den Extremitäten	<p>Systemtherapien</p> <p>Hypertherme Extremitätenperfusion mit Melphalan (Alkeran[®])</p> <p>T-VEC (Imlygic[®])</p>	

Tab. 2.9 Gegenüberstellung systemischer Therapien im Stadium IV

Therapieoption	Ansprechrate (CR+PR)	Nebenwirkungen Grad 3-4	Bemerkungen
Nivolumab + Ipilimumab	59%	59%	Schnelles Ansprechen; sehr ausgeprägte Nebenwirkungen; teuer
Pembrolizumab + Ipilimumab low dose	61%	45%	Schnelles Ansprechen; ausgeprägte Nebenwirkungen; teuer
Anti-PD1 Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab)	30–45%	21%	Schnelles Ansprechen; bessere Verträglichkeit; teuer
Ipilimumab	10–19%	28%	Langsames Ansprechen; zum Teil langanhaltende Wirkung; teuer
BRAF/MEK-Inhibitor (Vemurafenib/Cobimetinib, Dabrafenib/Trametinib; Encorafenib/Binimetinib)	65%	32–37%	Schnelles Ansprechen; häufig Resistenzbildung; teuer
Chemotherapien	5–20%	10%	Schnelles Ansprechen; keine Wirkung auf das Gesamtüberleben; günstiger

+ Nivolumab zeigte in 46–57% der Fälle intrakranielles Ansprechen (Tawbi et al. 2018), die Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab in der Monotherapie hingegen nur in 20–22% (Checkmate 204; Goldberg et al. 2016). Ipilimumab konnte als Monotherapie eine Krankheitskontrolle in 18% erzielen (Margolin et al. 2012), in Kombination mit Fotemustin in 50% der Fälle (DiGiacomo et al. 2012, DiGiacomo et al. 2015). Insgesamt ist bei Hirnmetastasierung anzunehmen, dass die Blut-Hirnschranke gestört ist und Systemtherapien wirken können.

Die Ganzhirnbestrahlung (► Abschn. 2.16.7) konnte in verschiedenen retrospektiven Analysen kein statistisch signifikant längeres medianes Überleben der Patienten zeigen (Staudt et al. 2010; Raizer et al. 2008; Fife et al. 2004). Bei insgesamt aufgrund der modernen Therapien längerem Überleben werden jedoch die Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung mit Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit häufiger evident. Hier kann die Ausparung des Hypothalamus vermutlich eine Besserung bringen. Die Kombination einer Fotemustin-Chemotherapie mit Ganzhirn-

radiatio im Vergleich zu alleiniger Fotemustin-Chemotherapie zeigte in einer prospektiv randomisierten Studie eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit, jedoch keine Verlängerung des Ansprechens oder des Gesamtüberlebens (Mornex et al. 2003). Monochemotherapie mit Fotemustin oder Temozolomid zeigt bei unterschiedlichen Studienergebnissen in der Gesamtschau der Daten eine gewisse Aktivität (S3-Leitlinie).

Knochenmetastasen

Knochenmetastasen können Schmerzen verursachen, zu Instabilität mit Frakturgefährdung führen und im Bereich der Wirbelsäule neurologische Komplikationen induzieren.

Neben der Bestrahlung von Knochenmetastasen bei vorhandener oder drohender Symptomatik (meist fraktioniert mit 10×3 Gy), können auch Stabilisierungsoperationen indiziert sein. In jedem Fall sollte bei Vorliegen von Knochenmetastasen eine Therapie mit Bisphosphonaten bzw. RANK-Ligand Inhibitoren (Denosumab) erfolgen (s. nachfolgende Zusammenfassung).

Bisphosphonate

- **Wirkung:** Bisphosphonate hemmen die Osteoklasten. Sie werden in die Knochenmatrix eingelagert und von hier freigesetzt.
- Kontraindikationen
 - Schwere Niereninsuffizienz
 - Schwere Hypokalzämie
- **Präparate** (Auswahl)
 - Alendronsäure (Alendromed®, Fosamax®, Tevabone®): 10 mg p.o. täglich oder 70 mg p.o. 1×/Woche
 - Clodronsäure/Clodronat (Bonefos®/Clodron beta®; zugelassen bei Hyperkalzämie, Knochenmetastasen infolge solider Tumoren): 2×800 mg p.o. 1× täglich; Ostac®: 2×520 mg p.o. 1× täglich
 - Ibandronsäure (Bondronat®; zugelassen bei Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei Mammakarzinom): 6 mg i.v. alle 3–4 Wochen,
 - Pamidronsäure/Pamidronat (Aredia®, Axidronat®, Novapam®, Pamidro®, Pamifos®, Ribrodronat®; zugelassen bei Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei Mammakarzinom und multiplem Myelom): 90 mg i.v. alle 4 Wochen, über 2 h
 - Zoledronsäure (Zometa®; zugelassen bei Knochenmetastasen; Aclasta®; zugelassen bei Osteoporose): 4 mg i.v. alle 4 Wochen, über 15 min
- **Nebenwirkungen**
 - Hypokalzämie (durch die Komplexbildung mit Kalzium)
 - Niereninsuffizienz (hier Monitoring des Calciumspiegels)
 - Gastrointestinale Nebenwirkungen (bei Tabletten Einnahme mit viel Wasser)
 - Osteonekrose des Kiefers (Zahn-sanierung vor Therapiebeginn; gute Zahnhygiene und keine invasiven zahnärztlichen Eingriffe unter Therapie)

RANK-Ligand-Antikörper

- **Wirkung:** Stoppt RANKL-induzierte Osteoklastenaktivierung. Dadurch Einbau von Calcium in den Knochen → Hypocalcämie
- **Präparate**
 - Denosumab (Xgeva®; zugelassen bei Knochenmetastasen, Prolia®; zugelassen bei Osteoporose und Frakturrisiko bei Prostatakarzinom, nur 60 mg in Fertigspritzen): 120 mg s.c. 1× alle 4 Wochen
- **Nebenwirkungen**
 - Hypokalzämie (Monitoring insbesondere bei Niereninsuffizienz)
 - Dyspnoe, Diarrhö
 - Osteonekrose des Kiefers (Zahn-sanierung vor Therapiebeginn; gute Zahnhygiene und keine invasiven zahnärztlichen Eingriffe unter Therapie)
 - Infektrisiko insbesondere bakterielle Hautinfektionen (Zellulitis)
 - Evtl. Vaskulitis

Vor Therapie mit Bisphosphonaten wie auch mit Denosumab sollte eine bestehende Hypocalcämie korrigiert werden. Insbesondere bei Niereninsuffizienz kann es unter der Therapie zu Hypocalcämien kommen, da bei diesen Patienten der Knochenumsatz stärker von Parathormon abhängt, so dass die Osteoklastenhemmung zu einem „hungry bone-like syndrome“ führen kann. Hypocalcämien können zu Krämpfen, Parästhesien und QT-Verlängerung mit Herzrhythmusstörungen führen.

Während der Therapie sollte zusätzlich 1000 mg Kalzium und 1000 I.E. Vitamin D täglich p.o. verabreicht werden (laut Fachinformation mindestens 500 mg Calcium + 400 IE Vitamin D). Unter Denosumab wurde über weniger Nebenwirkungen, jedoch eine erhöhte Inzidenz neuer primärer Malignome im Vergleich zu Zoledronsäure berichtet (Menshawy et al. 2018).

Hautmetastasen

Insbesondere an Größe oder Zahl zunehmende Hautmetastasen, v. a. im Gesicht- und Halsbereich, belasten die Patienten oft sehr. Die körperliche Erscheinung ändert sich und macht die Erkrankung für den Patienten und für andere sichtbar. Im Verlauf kann es bei kutanen und subkutanen Metastasen zu Blutungen, Nekrosen, Entzündung und Superinfektion kommen, bis hin zu schlecht riechenden, stark sezernierenden Tumoren. Zur Behandlung stehen neben Exzision und Bestrahlung verschiedene Optionen zu Verfügung. Neben Systemtherapien kann eine Immuntherapie mit intratumoral injiziertem T-VEC, Interleukin-2 und Elektrochemotherapie eingesetzt werden. Die lokale Applikation eines Kontaktallergens (DCP/DNCB) in Kombination mit einer milden Chemotherapie (DTIC), lokal appliziertes Imiquimod sowie Kryotherapie finden Verwendung.

Therapie in klinischen Studien/ Experimentelle Therapien

Zusätzlich zu den zugelassenen Therapien werden diverse Therapieansätze im Rahmen klinischer Studien untersucht (■ Tab. 2.10). Der Einschluss von Patienten in Studien ist essenziell zur Gewinnung von Daten und Weiterentwicklung von Therapieoptionen und eröffnet Patienten Zugang zu neuen Therapieformen.

Einige Beispiele umfassen neue Checkpoint-Antikörper, Oligonucleotide oder neue small molecules, welche auch in Kombination mit erprobten Wirkstoffen untersucht werden.

IDO-Inhibitoren, wie Epacadostat, Indoximod oder BMS-986205, hemmen die Indolamin 2,3 Dioxygenase 1, welche Tryptophan metabolisiert. IDO1 spielt eine Rolle beim Immunescape von Tumoren. Trotz vielversprechender Ansprechraten von 52–59% in Kombination mit anti-PD1 Antikörperbehandlung in ersten Studien, konnte die erste große Phase 3 Studie mit Epacadostat keinen Vorteil zeigen (Beatty et al. 2017; Zakharia et al. 2017; Soliman et al. 2014).

CpG Oligonucleotide, z. B. SD-101, wirken als Toll like Rezeptor-Agonisten (TLR-9) und stimulieren dendritische Zellen (Leung et al. 2017).

Weitere Moleküle, die wie CTLA-4 oder PD-1 das Abwehrsystem hemmen, sind LAG-3, TIM-3 oder TIGIT. In der Therapie von Tumorerkrankungen wird versucht diese Checkpoints zu inhibieren. LAG-3 wird auf der Oberfläche von zytotoxischen und regulatorischen T-Lymphozyten exprimiert. Es führt bei Kontakt mit Tumorantigenen zur Erschöpfung der T-Lymphozyten. Von Anti-LAG3 erhofft man sich daher eine Wiederherstellung der Funktion zytotoxischer T-Zellen. TIM-3 wird auf zytotoxischen und regulatorischen T-Lymphozyten, Monozyten und NK-Zellen exprimiert und ist mit T-Zell-Erschöpfung und Hemmung der Monozytenfunktion assoziiert. Anti-TIM-3 Antikörper können zu Proliferation und Wiederherstellung der Funktion zytotoxischer T-Zellen führen.

Eine Stimulation von Effektor-T-Lymphozyten könnte über CD137, GITR, Ox40, ICOS und CD27 erreicht werden. CD137 wird als Mitglied der TNF-alpha Rezeptorfamilie auf aktivierten B- und T-Lymphozyten exprimiert. Urelumab, ein CD137 (4-1 BB) Agonist, wird im Rahmen klinischer Studien zur Therapie solider Tumoren erprobt. Anti-glucocorticoid-induced Tumor Nekrose Faktor Rezeptor (GITR) Agonisten zeigten ebenfalls erste Wirksamkeit in Kombination mit anti-PD1 Antikörpern. Anti-GITR erhöht das Überleben und die Aktivität von T-Effektorzellen und reduziert die immunosuppressive Wirkung von regulatorischen T-Lymphozyten (Tregs).

Andere Therapieansätze umfassen die Stimulation von NK-Zellen, die gezielte Modulation des Tumorstromas oder der Migration von T-Lymphozyten.

Neue Targets für small molecules umfassen Inhibitoren von CDK4/6, mTOR, PI3K oder c-MET. Weiterhin können für andere Indikationen zugelassene Medikamente bei Melanompatienten eingesetzt werden wie z. B. Imatinib.

Tab. 2.10 Experimentelle Therapien

Substanz	Dosierung	Kommentar
Proteinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®)	400 mg/d p.o.	Bei Vorliegen der c-KIT-Mutation (Postow et al. 2012)
Proteinkinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®)	200–400 mg/d 2× täglich p.o.	Bei Uveamelanom (Mangana et al. 2012)
Vakzinierung mit dendritischen Zellen	Nach Leukapherese; verschiedene Applikationsschemata	Keine rasche Tumorregredienz, aber unter Umständen Verlängerung des Langzeitüberlebens (Ridolfi et al. 2011; Gross et al. 2017)
Anti-CD20-Antikörper Rituximab (Mabthera®)	375 mg/m ² i.v. 1×/Woche; 4 Infusionen dann alle 8 Wochen 1 Infusion	Bei tumorfreien Stadium IV Patienten (Pinc et al. 2012)
PV-10 (Rose Bengal)	Intratumorale Injektion bis zu 4 ml	Bei Vorliegen injizierbarer Metastasen (Thompson et al. 2015)
Toll-like Rezeptor-Agonisten	Intratumorale Injektion	Bei Vorliegen injizierbarer Metastasen

2.5.3 Therapie des Uveamelanoms

Aktuell kommen bei Patienten mit Uveamelanom bei begrenzter Metastasierung lokale Therapieoptionen zum Einsatz (Operation, transcatheter arterial chemoembolisation (TACE; siehe ▶ 2.16.3), (Selective internal radiation therapy, SIRT; siehe ▶ 2.16.4), Radiofrequenzablation). Die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (siehe ▶ 2.9) kann erfolgreich sein, jedoch liegen die Ansprechraten weit unter derer bei kutanem Melanom. Bei Therapie mit PD-1-Antikörper zeigte sich ein Ansprechen bei 5% der Patienten; bei Kombinationstherapie mit Ipilimumab und PD-1 Antikörper bei 13% der Patienten (Heppt et al. 2017). Erste klinische Studien mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib waren vielversprechend. In einer Phase III-Studie zeigte sich jedoch keine signifikante Verlängerung des progressionsfreien-Überlebens durch Selumetinib in Kombination mit DTIC. Der Einsatz von Sorafenib im Rahmen einer klinischen Studie zeigte ein leicht verlängertes PFS (Scheulen et al. 2017). Es gibt keine zugelassene Chemotherapie für das Uveamelanom. Intraarterielle Leberperfusion mit Fotemustin im Fall isolierter Lebermetastasierung führte zu einem medianen Überleben

von 15 Monaten (Peters et al. 2006). Systemische Therapien mit Fotemustin, Interferon- α , und Interleukin-2 (Becker et al. 2002) oder Gemcitabin und Treosulfan (Schmittel et al. 2006) haben keine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens erbracht. In Einzelfällen kann aber eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. Die Entwicklung besserer Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem Uveamelanom ist dringend notwendig.

2.6 Melanommarker

Für das Melanom gibt es zwei Tumormarker, welche bei Rezidiv oder Metastasierung ansteigen können, bei fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III/IV) erhöht sind sowie ein Ansprechen auf Therapien anzeigen können, S-100 und „melanoma inhibitory activity“ (MIA) (Tab. 2.11). Sie werden in der Tumornachsorge eingesetzt, da ein Anstieg ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. ein Rezidiv anzeigen kann. Beide zeigen ähnliche Sensitivität (40–46%) und Spezifität (85–95%), wobei S-100 etwas sensitiver und spezifischer zu sein scheint (Tas et al. 2004; Henry et al. 2013). Die Laktatdehydrogenase (LDH) gilt als Prognosemarker im Stadium IV.

Tab. 2.11 Melanommarker

Marker	Normwert	Bedeutung	Beachte
S-100	<0,15 µg/l	Kalziumbindend (Signaling)	Erhöhungen bei Leber- und Niereninsuffizienz, ZNS-Schäden (z. B. Contusio, multiple Sklerose), Polyneuropathie, anderen Krebserkrankungen (insbesondere Gliome), nach Trauma, operativen Eingriffen, Karpaltunnelsyndrom, UV-Exposition Falsch-positiv bei längerer Lagerung der Probe unter Raumtemperatur
MIA	<10 ng/ml	Zelladhäsion, wird sezerniert	Erhöhungen nach ZNS-Erkrankungen (Meningitis, Enzephalitis), Knorpelschäden (rheumatoide Arthritis, Chondrosarkom), UV-Exposition
LDH	<250 U/l	Zelladhäsion, wird sezerniert	Erhöhungen bei Herzmuskelerkrankungen, nach Herzinfarkt, hämatologischen Erkrankungen, Skelettmuskelerkrankungen sowie starker körperlicher Betätigung, Leber- und Gallenwegserkrankungen, Lungenembolie, Trauma, anderen Krebserkrankungen, Säuglingen/Kindern und Schwangeren Falsch-positiv bei hämolytischer Blutprobe

2.6.1 S-100

S-100 ist ein kalziumbindendes saures Protein, welches am intrazellulären Kalzium-Signaling beteiligt ist. Es wird in der Immunhistochemie zur Identifizierung von Melanomen verwendet und dient als Serummarker beim initialen Staging und als Verlaufparameter unter Therapie. Hierbei ist insbesondere das S-100 β relevant. Man kennt heute mindestens 17 verschiedene S100-Proteine. Die S-100 β -Homodimere werden vornehmlich in Schwann-Zellen, Astrozyten und Gliazellen gebildet, während man die α/β -Heterodimere in Melanozyten, Adipozyten und Chondrozyten findet. Alle kommerziell erhältlichen S100-Assays erkennen die β -Untereinheit und somit die Heterodimere (alpha/beta) und Homodimere (β/β).

Als Referenzbereiche gelten S100 β -Werte **kleiner als 0,10 µg/l**. Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen sowie Erkrankungen des ZNS können erhöhte Werte aufweisen. Außerdem muss das Serum innerhalb von 8 h nach Abnahme eingefroren oder verarbeitet werden.

2.6.2 MIA

MIA („melanoma inhibitory activity“), ist ein kleines 11-kDa-Protein, welches in Melanomzellen hochexprimiert und sezerniert wird. Im Normalgewebe wurde MIA nur in differenzierten Knorpelzellen gefunden, nicht jedoch in Melanozyten, Fibroblasten oder Keratinozyten aus normaler Haut (Dietz u. Sandell 1996). Es spielt eine wichtige funktionelle Rolle in der Melanomentstehung, -progression und -invasion. Eine direkte Interaktion von MIA mit Zelladhäsionsrezeptoren und extrazellulären Matrixmolekülen wurde beschrieben (Schmidt u. Bosserhoff 2009). Neben S-100 β und Osteopontin (OPN) ist MIA ein wertvoller Serummarker beim Uveamelanom (Klingenstein et al. 2011; Haritoglou et al. 2009; Barak et al. 2007) und anderen Melanomen. Patienten, die auf eine Behandlung ansprechen, zeigen oft einen schnellen und deutlichen Abfall der MIA-Serumwerte.

Der **obere Normwert** entsprechend der 97. Perzentile wurde durch Ring et al. auf **10,0 ng/ml** festgelegt. Bei 94% der Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium III (Lymph-

knotenmetastasen) oder im Stadium IV (Fernmetastasen) wurden präoperativ positive MIA-Serumwerte gemessen. Bei 8% der Seren von Patienten mit Primärtumoren (Stadium I) und 25 Prozent mit Primärtumoren im Stadium II waren die MIA-Werte erhöht. MIA wird im Normalgewebe nur im Knorpel gefunden. Bei der Bewertung der MIA-Werte sind daher rheumatologische Erkrankungen zu berücksichtigen. Aber auch bei Säuglingen, Kindern und Schwangeren kommen erhöhte Werte vor (Bossert et al. 2004).

2.6.3 Laktatdehydrogenase

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein Enzym, das Laktat zu Pyruvat umwandeln kann. Es ist insbesondere für Zelladhäsion verantwortlich und wird sezerniert. Der Normalwert liegt laborabhängig bei Werten **unterhalb von 250 U/l**. Erhöhungen des LDH-Wertes werden auch bei Herzmuskelerkrankungen, hämatologischen Erkrankungen, Skelettmuskelerkrankungen, Leber- und Gallenwegserkrankungen und Lungenembolien beobachtet, es stellt also einen relativ unspezifischen Marker dar. Melanompatienten mit einem erhöhten LDH zeigen eine schlechtere Prognose (Manola et al. 2000) und unter Umständen auch ein schlechteres Ansprechen auf systemische Therapien (Bcl-2-Antisense; Oblimersen; Bedikian et al. 2006).

2.6.4 Histologische Marker

In der Histologie stehen für die Färbung von Melanozyten und Melanomzellen S-100, Tyrosinase, Melan-A, HMB-45 und MAGE-1 zur Verfügung. Für die Bestimmung der Proliferation wird Ki-67 (bzw. MIB-1) gefärbt. Die Beurteilung von Ulzeration und Mitosen erfolgt auf dem HE (Hämatoxyllin-Eosin)-Schnitt. Weiterhin wird PD-L1 gefärbt und zeigte sich meist als prognostisch günstig.

SOX-10, ein Transkriptionsfaktor, kann ebenfalls zur Differenzierung bei Melanom eingesetzt werden.

2.7 Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Das Vorgehen bei der initialen Ausbreitungsdiagnostik (Staging) sollte sich nach dem Tumorstadium richten. Es gibt dazu Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie. Hier wird bis zum Stadium IIB eine Lymphknoten-Sonographie und die Bestimmung des S-100 empfohlen; bei Stadium IIC-III zusätzlich die Bestimmung der LDH und die Durchführung einer Schnittbildgebung (PET-CT, CT-Thorax/Abdomen oder Ganzkörper-MRT und eines MRT vom Kopf). Es kann jedoch durchaus Sinn machen, auch bei den frühen Stadien bis IIB einen Ausgangsbefund mit Bildgebung von Thorax und Abdomen zu erheben, um zu wissen, welche vorbestehenden Veränderungen vorliegen (Hämangiome der Leber, Läsionen in der Lunge, bislang unerkannte Zweitneoplasien). ■ Tab. 2.12 gibt einen Überblick über ein mögliches Vorgehen. Individuell können bei Verdacht auf Metastasierung oder unklaren Befunden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Ebenso kann statt CT-Thorax/Abdomen auch ein PET-CT erfolgen.

2.8 Nachsorge

Die Nachsorge ist ein wichtiger Bestandteil der Versorgung von Melanompatienten, um Rezidive und eventuelle Zweitmelanome früh zu erkennen. Eine Studie mit 2008 Patienten zeigte, daß 50% der Rezidive durch die körperliche Untersuchung, weitere 21% durch die Lymphknoten-Sonographie erkannt werden (Garbe et al. 2003). Die frühe Erkennung eines Rezidivs erhöht dabei das Überleben (Garbe et al. 2003). Patienten mit Melanom sollten instruiert werden, sich regelmäßig selbst zu untersuchen und sich bei Vorliegen von auffälligen Hautveränderungen auch zwischen den Nachsorgeterminen bei ihren betreuenden Dermatologen vorzustellen. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nimmt mit zeitlichem Abstand zum Primärtumor steil ab, wird aber nie ganz Null. Rezidive

Tab. 2.12 Stadiengerechtes Primärstaging des Melanoms (Vorgehen am Universitätsklinikum Erlangen)

	Stadium I–IIB [Primärtumor]	Stadium IIC [Primärtumor]	Stadium III [Lymphknoten-Filia(e) bzw. Satelliten/In-transit-Filiae]	Stadium IV [Fernmetastasen]
pTNM	pT1a,b, pT2a, b, pT3a, b	pT4b	N1, N3	M1a–d
Körperliche Untersuchung	x	x	x	x
Lymphknoten-Sonographie	x	x	x	x
Abdomen-Sonographie	x*			
Röntgen-Thorax	x*			
LDH + S-100 ggf. MIA v. a. bei Uveamelanom	x	x	x	x
MRT-Kopf		x	x	x
CT-Thorax/Abdomen		x	x	x
PET/CT				(x)

* Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie werden in diesen Stadien nicht zur Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt, sondern um vorbestehende Veränderungen zu erfassen.

Tab. 2.13 Stadiengerechte Nachuntersuchung des Melanoms entsprechend der S3-Leitlinie

Stadium	1.–3. Jahr	4.–5. Jahr	6.–10. Jahr
IA	6-monatlich: GK	Jährlich: GK	Jährlich: GK
IB-IIB	3-monatlich: GK 3-monatlich: S-100 6-monatlich: LK-Sonographie	6-monatlich: GK	6- bis 12-monatlich: GK
IIC-IV tumorfrei	3-monatlich: GK 3-monatlich: S-100, Lymphknoten-Sonographie 6-monatlich: Bildgebung	3-monatlich: GK 6-monatlich: S-100, Lymphknoten-Sonographie	6-monatlich: GK
IV	Individuell		

Bei allen Terminen wird eine klinische Ganzkörperinspektion (GK) durchgeführt

können auch nach über 10 Jahren noch auftreten (Garbe et al. 2003).

➤ Weiterhin ist bei Melanompatienten das Risiko eines Zweitmelanoms mit 5,6%

auf das 30-fache erhöht (Nashan et al. 2003). Ebenso sollten Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass für ihre Verwandten das Risiko eines Melanoms erhöht ist.

Die Nachsorge sollte entsprechend der ADO-Leitlinien erfolgen (■ Tab. 2.13). Es empfiehlt sich einen Nachsorgepass anzulegen, in den Termine und Untersuchungen übersichtlich eingetragen werden können (Bezug z. B. über Tumorzentren). Die Nachsorge sollte über mindestens 10 Jahre erfolgen, mit häufigerer Kontrolle in den ersten 3 Jahren, in denen 80% der Rezidive auftreten (Poo-Hwu et al. 1999).

2.9 Checkpoint-Inhibitoren

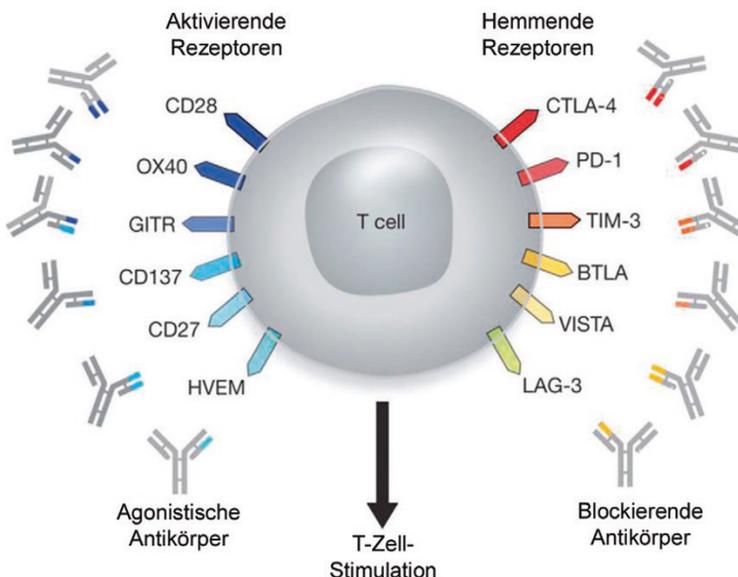
Das Immunsystem reguliert sich über sogenannte Checkpoints. Das heißt, nach der Aktivierung des Immunsystems kommt es über negative Feed-back-Mechanismen wieder zu einer Herunterregulation der Immunaktivität. Damit soll eine überschießende Immunantwort und auch Autoimmunität vermieden werden. Für Hauttumoren kommen derzeit anti-PD1, anti-PD-L1 und anti-CTLA-4 Antikörper zum Einsatz.

Programmed-cell-death-1 (PD1)-Ligand (PD-L1) wird auf Tumorzellen exprimiert, während PD1 auf T- und B-Lymphozyten sowie auf myeloiden Zellen exprimiert wird. Bei

Bindung von PD-1 mit PD-L1 kommt es zur Deaktivierung der T-Lymphozyten. Weiterhin schützt die Expression von PD-L1 den Tumor vor der Induktion von Apoptose durch Effektorzellen. Die PD1-Antagonisten (PD-1 Antikörper und PD-L1 Antikörper) verhindern diese Interaktion von PD1 und PD1-Ligand. Dies führt zur Aktivierung tumorspezifischer T-Lymphozyten, Zytokinproduktion (insbesondere Interferon- γ) und anderen Anti-Tumormechanismen. CTLA-4 (CD152) wird hauptsächlich auf aktivierten CD4+T-Lymphozyten und CD8+ T-Lymphozyten exprimiert. Wie der Kostimulator CD28, bindet CTLA-4 an B7.1 und B7.2. Es hemmt die T-Zell-Proliferation, indem die Expression des IL-2-Rezeptors und so auch die IL-2-Produktion verringert wird.

Neben anti-PD1 und CTLA-4 gibt es zahlreiche inhibitorische und stimulatorische Checkpoints (■ Abb. 2.3). Laufende Studien werden zeigen, welche weiteren Therapeutika effektiv zur Modulation des Immunsystems zum Einsatz kommen werden.

Anti-PD1 Antikörper (Pembrolizumab und Nivolumab) sind beim metastasierten Melanom wirksam mit Ansprechraten von 33–44%.



■ Abb. 2.3 Checkpoint-Inhibitoren und Stimulatoren

Tab. 2.14 Wirksamkeit und Tolerabilität der verschiedenen Checkpoint-Inhibitorthérapien beim metastasierten Melanom

Wirkstoff/-kombination	Ansprechrate	3-Jahres-Überleben	SAE \geq Grad 3	Abbruchrate
Nivolumab ¹	44%	52%	21%	12%
Pembrolizumab ²	33%	40%	10%	7%
Ipilimumab ¹	19%	33%	28%	16%
Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab ¹	58%	58%	59%	39%
Ipilimumab 1 mg/kg + Pembrolizumab ³	61%	NA	27%	14%
Ipilimumab 1 mg/kg + Nivolumab	46%	NA	34%	24%

¹ Wolchok et al. 2018; ² Robert et al. 2015; ³ Long et al. 2017; Lebbé et al. 2019

Anti-PD1 Antikörper können als Monotherapie eingesetzt werden oder in Kombination mit Ipilimumab. Sie zeigen ebenso gute Wirksamkeit bei zahlreichen anderen Tumorentitäten wie dem Nierenzellkarzinom (RCC), Non-small cell lung cancer (NSCLC), Hodgkin-Lymphom, Blasenkarzinom und anderen Tumorentitäten.

Anti-PD-L1 Antikörper (Atezolizumab oder Avelumab) sind ebenfalls bei verschiedenen Krebsentitäten wirksam. Atezolizumab (Tecentriq®) ist für die Therapie des Urothelkarzinoms und bei NSCLC zugelassen, Avelumab (Bavencio®) zur Therapie des Merkelzellkarzinoms. Bei **Merkelzellkarzinom** konnten anti-PD1 (Pembrolizumab) und anti-PD-L1 (Avelumab) Antikörper ein gutes Ansprechen mit 32–56% bewirken (Nghiem et al. 2016; Kaufman et al. 2016; ► Kapitel 4.5).

Der Anti-CTLA-4 Antikörper Ipilimumab (Yervoy®), der als erster Checkpoint-Inhibitor die Zulassung beim metastasierten Melanom bekam, konnte langanhaltende Remissionen oder Stabilisierungen der Erkrankung zeigen (Schadendorf et al. 2015). Ipilimumab ist auch in Kombination mit dem anti-PD1 Antikörper Nivolumab (Opdivo®) zugelassen. Hier zeigten sich höhere Ansprechraten von 58% allerdings bei ausgeprägter Toxizität mit 59% Grad 3/4 Nebenwirkungen (► Tab. 2.14). Als weiterer anti-CTLA4 Antikörper ist Tremelimumab als

orphan drug bei Mesotheliom in den USA zugelassen.

In Studien wird derzeit die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren mit zielgerichteter Therapie untersucht (sogenannte Triple-Therapien).

■ Nebenwirkungsmanagement unter Checkpoint-Inhibitoren

Checkpoint-Inhibitoren können schwerwiegende bis fatale immunologische Nebenwirkungen mit Beteiligung aller Organsysteme zeigen. Die häufigsten sind Kolitis, Hepatitis, Dermatitis und Endokrinopathien (Übersicht siehe ► 1.5.1, ► Tab. 1.8 und ► Tab. 2.15). Selten zeigen sich Pneumonitis, neurologische oder kardiale Nebenwirkungen, die jedoch sehr gefährlich sein können. Wichtig ist das Erkennen der Nebenwirkungen und die adäquate Diagnostik und Therapie sowie ggf. Unterbrechung der Checkpoint-Inhibitorgaben.

► **Promptes Nebenwirkungsmanagement mit Abklärung der Ursachen ist bei Checkpoint-Inhibitorthérapie unerlässlich, da Nebenwirkungen potentiell tödlich sein können. Endokrinologische Nebenwirkungen führen häufig zur Insuffizienz des Endorgans. Neurologische Nebenwirkungen bilden sich oft nicht komplett zurück.**

■ **Tab. 2.15** Therapiebedingte Nebenwirkungen bei $\geq 2\%$ der Patienten (Wolchok et al. 2018)*

	Nivolumab plus Ipilimumab (n=313)		Nivolumab (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Haut (Exanthem, Pruritus, Vitiligo)	193 (62%)	20 (6%)	144 (46%)	7 (2%)	173 (56%)	9 (3%)
Gastrointestinaltrakt	150 (48%)	47 (15%)	70 (22%)	11 (4%)	117 (38%)	36 (12%)
Diarrhö	142 (45%)	29 (9%)	67 (21%)	9 (3%)	105 (34%)	18 (6%)
Kolitis	40 (13%)	26 (8%)	7 (2%)	3 (1%)	35 (11%)	24 (8%)
Leber (Transaminasen-erhöhungen)	102 (33%)	62 (20%)	25 (8%)	9 (3%)	23 (7%)	5 (2%)
Endokrine Organe	106 (34%)	20 (6%)	54 (17%)	5 (2%)	36 (12%)	8 (3%)
Hypothyreose	53 (17%)	1 (<1%)	33 (11%)	0	14 (5%)	0
Hyperthyreose	35 (11%)	3 (1%)	14 (4%)	0	3 (1%)	0
Adrenalitis	11 (4%)	6 (2%)	4 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	1 (<1%)
Hypophysitis	23 (7%)	5 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	12 (4%)	5 (2%)
Pankreas (Lipase-, Amylaseerhöhungen)	70 (22%)	43 (14%)	47 (15%)	20 (6%)	33 (11%)	16 (5%)
Lunge (Pneumonitis)	24 (8%)	3 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)	6 (2%)	1 (<1%)
Niere (v.a. Kreatinin-erhöhung, Nephritis)	22 (7%)	6 (2%)	4 (1%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)
Hypersensitivitäts-, Infusionsreaktion	13 (4%)	0	14 (4%)	1 (<1%)	8 (3%)	1 (<1%)

* Häufigkeit und Spektrum der Nebenwirkungen unter Therapie mit Pembrolizumab sind denen von Nivolumab vergleichbar. Hier liegt aber keine dreiarmlige Studie vor, die Nebenwirkungsinzidenzen bei den drei Therapiemodalitäten vergleicht

Es gibt zahlreiche Publikationen zum Monitoring und dem Management der Nebenwirkungen (Heinzerling et al. 2017; Hassel et al. 2017) und Behandlungsalgorithmen für Nebenwirkungen (als Faltblatt oder App über die Firmen Bristol-Myers Squibb oder Merck Sharp und Dome zu beziehen). Schilddrüsenfunktionsstörungen, Arthralgien und Myalgien treten häufiger unter Anti-PD1 Antikörpertherapie auf, Diarrhoe/Kolitis und Hypophysitis vermehrt unter Ipilimumab. Auch wenn sich die Häufigkeit der jeweiligen Nebenwirkung je nach Checkpoint-Inhibitor unterscheidet, ist das Spektrum gleich und das Management der

Nebenwirkungen ist unabhängig von dem verursachenden Checkpoint-Inhibitor.

Typische Nebenwirkungen und die entsprechenden Maßnahmen sind in ■ Tab. 2.16 aufgeführt. Manche der Nebenwirkungen können asymptomatisch sein, wie die Autoimmunhepatitis, die Pneumonitis und Lipase/Amylaseanstiege, so dass sie mitunter nur durch Laborkontrollen oder in der Schnittbildgebung (Pneumonitis) erkannt werden. (Diagnostik ► Abschn. 1.5.1).

Wenn Verdacht auf autoimmun-induzierte Nebenwirkungen (irAE) besteht, erfolgt nach entsprechender Diagnostik die Behandlung

Tab. 2.16 Typische Nebenwirkungen von anti-PD1/PD-L1 Antikörpern, Ipilimumab und der Kombination aus anti-PD1 Antikörper + Ipilimumab

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Kolitis	DD: Ausschluss Infektion (inkl. Clostridium difficile) Therapie: Steroide, ausreichende Hydrierung, bei Nichtansprechen Eskalation der Immunsuppression mit Infliximab (Remicade®), Kostreduktion bis hin zu ‚nothing-per-mouth‘
Hepatitis	DD: Ausschluss Progress, Infektion, toxische Hepatitis ggf. mittels einer Biopsie Therapie: Steroide, regelmäßige Laborkontrollen, bei Nichtansprechen Eskalation der Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil (CellCept®) oder Infliximab
Endokrinopathien	<u>Hypophysitis</u> DD: Ausschluss zerebraler Metastasen Therapie: Substitution mit Hydrocortison, symptomatisch, Notfallausweis <u>Thyreoiditis</u> Ggf. symptomatische Therapie bei Hyperthyreose (Betablocker, evtl. Carbimazol), Substitution bei Hypothyreose
Pneumonitis	DD: Infektion, Sarkoidose Therapie: Steroide, bei Nichtansprechen Eskalation der Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil
Neurologische Nebenwirkungen	DD: Ausschluss ZNS-Metastasen, Endokrinopathien Therapie: Steroide, symptomatisch
Kardiale Nebenwirkungen	DD: Kardiale Erkrankung Therapie: Steroide, symptomatisch

symptomatisch (Grad 1–2) oder mit Glukokortikoiden systemisch (1–2 mg/kg KG) und ggf. topisch (bei Dermatitis und Uveitis). Ein rasches Reagieren führt zu weniger ausgeprägten Nebenwirkungen und einem schnelleren Abklingen. Bei Grad-1/2-Nebenwirkungen wird unter Umständen die nächste Checkpoint-Inhibitorgabe ausgelassen, während bei Grad-3/4-Nebenwirkungen außer bei Endokrinopathien die Behandlung meist dauerhaft abgesetzt wird. Bei endokrinologischen Nebenwirkungen kann nach Symptomkontrolle unter Hormonsubstitution weitertherapiert werden. Wenn die Symptomkontrolle unter Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, bzw. das Ausschleichen nicht möglich, ohne dass die Symptome wieder auftreten, muss die Immunsuppression eskaliert werden. Je nach betroffenem Organsystem mit Infliximab, Mycophenolatmofetil oder Ciclosporin A.

➤ **Behandlung der Nebenwirkungen: Mit systemischen Glukokortikoiden (1–2 mg/kg KG), ausschleichend über 4 Wochen. Bei steroidrefraktären Nebenwirkungen oder bei Wiederauftreten der Symptome beim Ausschleichen des Glukokortikoids: Eskalation der Immunsuppression.**

Tödliche Nebenwirkungen, umfassen Myokarditis und Kardiomyopathie, Pneumonitis, Guillain-Barré Syndrom, Paralyse und Enzephalopathie, Autoimmunhepatitiden und Darmperforationen, Nierenversagen, und hämolytische Anämie (adaptiert aus Heinzerling und Goldinger 2017) (Tab. 2.17).

Bei Patienten, die Nebenwirkungen in einem Organsystem zeigen, insbesondere bei der kombinierten Immuntherapie, zeigt häufig ein zweites Organsystem eine Nebenwirkung. Daher ist es wichtig, diese Patienten im Verlauf engmaschig zu kontrollieren.

Tab. 2.17 Tödliche Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren (adaptiert aus Goldinger und Heinzerling 2017)

Organsystem	Nebenwirkung
Kardial	Myokarditis
	Kardiomyopathie
	Ventrikuläre Tachykardie
	Herzstillstand
Neurologisch	Guillain-Barré Syndrom
	Enzephalopathie
	Myasthenia gravis
	Paralyse
Pulmonal	Pneumonitis
	Acute respiratory distress Syndrom
Gastrointestinal	Kolitis
	Perforation
	Hepatitis
Renal	Nierenversagen
Kutan	Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Andere	Hämolytische Anämie
	Angiopathie
	Rhabdomyolyse

2.9.1 Anti-PD1 Antikörper: Pembrolizumab und Nivolumab

- **Indikationen**
- Zugelassen: Nichtresezierbares oder metastasierendes Melanom, NSCLC (nach Progress unter platinhaltiger Chemotherapie, EGFR/ALK mutierte nach Progression; zusätzliches Kriterium Pembrolizumab: PD-L1 exprimierend), Nierenzellkarzinom (nach antiangiogener Therapie), Hodgkin-Lymphom (nach Stammzell-Transplantation (Tx) und post-Tx Brentuximab Vedotin).
- Merkelzellkarzinom

■ Anwendung

- Pembrolizumab (Keytruda®); 2 mg/kg KG i.v. über 30 min alle 3 Wochen; als feste Dosierung 200 mg alle 3 Wochen
- Nivolumab (Opdivo®); 3 mg/kg KG i.v. über 60 min alle 2 Wochen; in Studien als feste Dosierung 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen
- Nivolumab (Nivo) 1 mg/kg + Ipilimumab (Ipi) 3 mg/kg KG i.v. für 4 Infusionen alle 3 Wochen dann weiter mit Nivolumab Monotherapie 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen
- Pembrolizumab (Pembro) 2 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. für 4 Infusionen alle 3 Wochen dann weiter mit Pembrolizumab Monotherapie 2 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen (Off Label)
- Adjuvant: Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen für 1 Jahr (bei Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion; in Studien untersucht: St. IIIB/C, St. IV tumorfrei); Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen für 1 Jahr (im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion; in Studien untersucht: St. IIIA/B/C)
- Pembrolizumab + Talimogen laherparepvec (T-VEC; in Studien)
- Anamnese, Untersuchung und Kontrolle von Blutbild, Leberwerten, Kreatinin, CK, Elektrolyten und TSH vor jeder Applikation (► Anhang). Patienten sind intensiv über die verschiedenartigen immunmedierten Nebenwirkungen aufzuklären. Mitbetreuende Ärzte sind ebenfalls zu informieren.

➤ **Der Patient muss sich bei allen neu auftretenden Symptomen bei seinen behandelnden Ärzten melden.**

■ Wirkung

- Pembrolizumab und Nivolumab sind monoklonale IgG4-Antikörper und blockieren die Interaktion von PD-1 und seinen Liganden PD-L1 und PD-L2

■ Ansprechrare

33–44% als Monotherapie; 58% Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab; 61% Pembrolizumab in Kombination mit reduzierter Dosis von Ipilimumab. Das 1-Jahres-Überleben betrug 59–72% bei Nivolumab Monotherapie, 53–57% bei Pembrolizumab Monotherapie und 73% bei kombinierter Behandlung mit Ipilimumab + Nivolumab; das 2-Jahres-Überleben 39–58%, 35% und 63% für die entsprechenden Gruppen. Das 3-Jahres-Überleben war 40–52% für anti-PD1 Monotherapie, 33% für Ipilimumab und 58% für die Kombination Ipilimumab + Nivolumab. Die kombinierte Therapie mit Ipilimumab und Pembrolizumab zeigte ein 1-Jahres-Überleben von 87% (Übersicht in Ugurel et al. 2017).

Beim Lungenkarzinom korreliert die PD-L1-Expression mit Ansprechen; beim Melanom ist der Zusammenhang weniger wegweisend.

Im adjuvanten Setting war das 1-Jahresrezidivfreie Überleben 61% für Ipilimumab vs. 71% mit Nivolumab (Weber et al. 2017) und 61% mit Placebo vs. 75% mit Pembrolizumab (Eggermont et al. 2018) bei etwas unterschiedlichen Patientencohorten.

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.16)

Grad 3/4 Nebenwirkungen bei Nivolumab/Pembrolizumab Monotherapie: 10–21%; Behandlungsabbruch 7–12% (Wolchok et al. 2018; Long et al. 2015)

Grad 3/4 Nebenwirkungen bei Nivolumab + Ipilimumab in zugelassener Dosierung: 59%; Behandlungsabbruch: 39% (Wolchok et al. 2018)

Grad 3/4 Nebenwirkungen bei Pembrolizumab + Ipilimumab mit Ipilimumab in reduzierter Dosierung: 27%; Behandlungsabbruch: 14% (Long et al. 2017)

- Gastrointestinale Nebenwirkungen (Durchfall) mit Kolitis bis hin zu Perforationen, Ileus
- Hepatitis mit Leberenzymerrhöhungen, ggf. Übelkeit und Bauchschmerzen
- Hypophysitis (im MRT Vergrößerung der Hypophyse möglich) mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Verwirrtheit, Impotenz, Hyponatriämie, Elektrolytverschiebungen, niedrigem ACTH/Nüchtern-Cortisol,

niedriges T4, Testosteron und/oder Prolaktin

- Thyreoiditis: Schilddrüsenüber- dann -unterfunktion
- Neurologische Nebenwirkungen: Neuropathie, Guillain-Barré Syndrom, Myasthenia gravis, Meningitis, Enzephalitis u. a.
- Nephritis
- Myokarditis, Perikarditis
- Myositis
- Pneumonitis
- Amylase/Lipase-Erhöhungen, Diabetes mellitus, Pankreasinsuffizienz
- Uveitis, Iritis
- Fatigue, Pruritus
- Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem (AME)
- Hämolytische Anämie

Weiterhin gibt es zahlreiche seltene Nebenwirkungen (Hofmann et al. 2015; Zimmer et al. 2015).

■ Wechselwirkungen

Keine bekannt.

■ Paravasat

Keine spezifischen Maßnahmen.

2.9.2 Anti-CTLA-4 Antikörper: Ipilimumab (Yervoy®)

■ Indikationen

- Zugelassen: Nichtresezierbares oder metastasierendes Melanom. In Kombination mit einem anti-PD1 Antikörper oder als Monotherapie bei Patienten mit Progression nach anti-PD1 Monotherapie.

■ Anwendung

- 3 mg/kg KG Ipilimumab i.v. über 90 min alle 3 Wochen für insgesamt 4 Infusionen
- Anamnese, Untersuchung und Kontrolle von Blutbild, Leberwerten, Kreatinin, CK, Elektrolyten und TSH vor jeder Applikation (► Anhang). Patienten sind intensiv über die verschiedenartigen immunmedierten Nebenwirkungen aufzuklären. Mitbetreuende Ärzte sind ebenfalls zu informieren.

➤ **Der Patient muss sich bei allen neu auftretenden Symptomen bei seinen behandelnden Ärzten melden.**

■ **Wirkung**

Ipilimumab ist ein humanisierter IgG1-Antikörper, der CTLA-4 blockiert. Das cytotoxische T-Lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) ist ein Transmembranprotein auf aktivierten T-Zellen und Monozyten, das als inhibitorischer Rezeptor wirkt, um den Organismus vor einer dauerhaften und unkontrollierten Autoimmunreaktion zu schützen. Durch den Anti-CTLA-4 Antikörper wird die Hemmung der T-Zellaktivierung durch CTLA-4 auf CD80/86 aufgehoben („Bremse weg“). Es kommt zu einer T-Zellaktivierung, was zu starken und anhaltenden Immunantworten führt. Ipilimumab stimuliert hierdurch auch die Tumorerkennung durch das Immunsystem (Hodi et al. 2003).

■ **Ansprechrate**

19% bei metastasiertem Melanom. Ein- und 2-Jahresüberleben bei Ipilimumab-Monotherapie betrug 47% und 30%; in der Kombination mit Nivolumab 73% und 63%. In der Kombination mit Pembrolizumab zeigte sich ein 1-Jahres-Überleben von 87%.

■ **Nebenwirkungen (■ Tab. 2.16)**

- Gastrointestinale Nebenwirkungen (Durchfall) mit Kolitis bis hin zu Perforationen, Ileus
- Hepatitis mit Leberenzym erhöhungen, ggf. Übelkeit und Bauchschmerzen
- Hypophysitis (im MRT Vergrößerung der Hypophyse möglich) mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Verwirrtheit, Impotenz, Hyponatriämie, niedrigem ACTH/Nüchtern-Cortisol, niedriges T4, Testosteron und/oder Prolaktin, Elektrolytverschiebungen
- Thyreoiditis: Schilddrüsenüber- dann Unterfunktion
- Neurologische Nebenwirkungen: Neuropathie, Guillain-Barré Syndrom, Myasthenia gravis, Meningitis, Enzephalitis u. a.
- Nephritis
- Myokarditis, Perikarditis

- Myositis
- Pneumonitis
- Amylase/Lipase-Erhöhungen, Diabetes mellitus, Pankreasinsuffizienz
- Uveitis, Iritis
- Fatigue, Pruritus
- Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel-exanthem (AME)
- Hämolytische Anämie

Weiterhin gibt es zahlreiche seltene Nebenwirkungen (Voskens et al. 2013).

■ **Wechselwirkungen**

Keine bekannt. Bei Patienten unter Antikoagulation engmaschige Kontrolle aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos.

■ **Paravasat**

Keine spezifischen Maßnahmen.

2.10 BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren und andere small molecules

Da sich bei malignen Tumoren häufig überschießende, unregulierte Signalkaskaden finden (Mutation von Protoonkogenen; ► Kap. 1.4.2), stellt die Signaltransduktionsinhibition eine wirksame Therapieoption dar. Beim Melanom ist insbesondere der RAS/RAF/MEK/ERK-Pathway häufig aktiviert. Aktivierende RAS-Mutationen finden sich bei etwa 10–20% der Melanome, BRAF-Mutationen bei etwa 40–60%. Medikamente können RAS, RAF, MEK und ERK inhibieren (Fecher et al. 2007). Weitere Substanzen zielen auf eine Hemmung von PI3K, AKT oder mTOR ab. Der RAS/RAF/MEK/ERK-Pathway ist entscheidend für die Proliferation humaner Tumorzellen. BRAF phosphoryliert MEK1 und MEK2, führt dadurch zur Signalübertragung und so zur Zellproliferation. Dieser Signalweg wird konstitutiv aktiviert durch Veränderungen bestimmter Proteine, wie dem BRAF. Die V600E-Mutation führt z. B. zu einem 10-fachen Anstieg der BRAF-Aktivität und damit zur vermehrten Zellproliferation.

Tab. 2.18 Einnahmemodalitäten der drei BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen

	Dabrafenib + Trametinib	Vemurafenib + Cobimetinib	Encorafenib + Binimetinib
morgens	2 Kapseln à 75 mg Dabrafenib* + 1 Tablette à 2 mg Trametinib**	4 Tabletten à 240 mg Vemurafenib + 3 Tabletten à 20 mg Cobimetinib [‡]	6 Kapseln à 75 mg Encorafenib [§] 3 Tabletten à 15 mg Binimetinib
12h-Intervall			
abends	2 Kapseln à 75 mg Dabrafenib*	4 Tabletten à 240 mg Vemurafenib	3 Tabletten à 15 mg Binimetinib
	* Nüchtern einnehmen (1h vor dem Essen oder 2h danach)	Mit oder ohne Nahrung	Mit oder ohne Nahrung
	** im Kühlschrank aufbewahren	[‡] nur 21 Tage dann 7 Tage Pause	[§] kann auch abends eingenommen werden

Proteinkinasen besitzen neben der Substratbindungsstelle eine Bindungsstelle für ATP, die durch maßgeschneiderte Moleküle blockiert werden kann. Proteinkinaseinhibitoren stellen neben Checkpoint-Inhibitoren eine wichtige Säule in der Melanomtherapie dar.

Beim Vorliegen der BRAF-V600 Mutation werden BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren eingesetzt. Diese Therapie zeigt hohe Ansprechraten von 66–70%, bei einem medianen Überleben zwischen 22 und 26 Monaten und einer 1- und 2-Jahres-Überlebensrate von 73–75% und 48–51%. Unter der Therapie zeigen sich schnelle Tumorremissionen, was auch neoadjuvant eingesetzt werden kann. Leider bilden sich unter der Behandlung häufig Resistenzen aus (Johnson et al. 2015; siehe auch 1.4.2).

■ ■ BRAF/MEK-Inhibitortherapie

Bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation stellt die Kombinationsbehandlung mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor den Standard dar. Hierbei gibt es:

- Vemurafenib (Zelboraf[®]) + Cobimetinib (Cotellic[®])
- Dabrafenib (Tafinlar[®]) + Trametinib (Mekinist[®])
- Encorafenib (Braftovi[®]) + Binimetinib (Mektovi[®]).

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapien ist vergleichbar, jedoch unterscheiden sie sich

hinsichtlich der Einnahmemodalitäten (Tab. 2.18). Während manche Nebenwirkungen Klasseneffekte sind, gibt es auch Unterschiede der Nebenwirkungsprofile (Tab 2.20). Die Ansprechraten liegen bei 66–70%.

Trotz hoher Ansprechraten kommt es im Verlauf der Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren häufig zu Resistenzentwicklung. Etwa die Hälfte der Ansprecher entwickelt einen Progress in den ersten 13–14 Monaten. Hierbei wurden zahlreiche Mechanismen beschrieben wie

- Aktivierung des MAP-Kinase Pathways upstream (z. B. aktivierende NRAS-Mutationen) oder downstream (z. B. MEK-Mutationen), oder beides,
- Aktivierung alternativer survival Pathways (z. B. des PI3K-AKT-mTOR Pathways) oder
- vermehrte Expression von Rezeptor-Tyrosinkinasen wie EGFR.

Ein Wiederansprechen nach Progress bei erneuter Behandlung nach einer Therapiepause ist jedoch durchaus möglich, was im Rahmen einer prospektiven Studie bei 21% der Patienten dokumentiert wurde (Schreuer et al. 2017). Weitere 20% der Patienten dieser Studie zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung bei Wiederbehandlung.

■ ■ Nebenwirkungen bei BRAF/MEK-Inhibitortherapie

Bei der BRAF/MEK-Inhibitortherapie treten bestimmte Nebenwirkungen bei allen Kombi-

■ **Tab. 2.19** Typische Nebenwirkungen von BRAF- und MEK-Inhibitoren

BRAF-Inhibitoren	MEK-Inhibitoren
<ul style="list-style-type: none"> - Kardiale Nebenwirkungen (Überleitungsstörungen) - Transaminasenerhöhung - Fieber (Dabrafenib); Photosensitivität (Vemurafenib) - Radiosensibilisierung (v.a. Vemurafenib) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiale Nebenwirkungen (verringerte Ejektionsfraktion) - Seröse Chorio-retinopathie - Akneiformes Exanthem

■ **Tab. 2.20** Typische Nebenwirkungen der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen

Dabrafenib/ Trametinib	Vemurafenib/ Cobimetinib	Encorafenib/ Binimetinib
Fieber Blutdruckanstieg	Photosensitivität (UV-A) Exantheme Durchfälle Arthralgien	Häufiger Schwere Anämie, Fazialisparese

nationen auf, während andere abhängig von der Art der eingesetzten Kombination sind (■ Tab 2.20). Die meisten Nebenwirkungen treten in den ersten 28 Tagen nach Therapiebeginn auf. Häufige Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung sind gastrointestinale Beschwerden und Arthralgien. In der Kombinationsbehandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitor können weiterhin bestimmte Nebenwirkungen einem der Kombinationspartner zugeschrieben werden (■ Tab 2.19). Oft kann durch Pausieren oder Dosisreduktion einer oder beider Partner schliesslich weiterbehandelt werden.

Andere Nebenwirkungen sind abhängig von der Art der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination (■ Tab 2.20). Das Auftreten oder die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen unterscheidet sich also je nach den eingesetzten Wirkstoffen (Off-Target-Effekt). Vemurafenib zeigt z. B. eine ausgeprägte Photosensibilisierung, die durch Dabrafenib oder Encorafenib nicht induziert wird. Dabrafenib hingegen induziert häu-

figer Fieber und Encorafenib häufiger eine Fazialisparese. Bei Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen unter einer der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen stellt das Umsetzen auf die andere BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination eine Option dar.

Bei der Monotherapie mit einem MEK-Inhibitor kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einem akneiformen Exanthem.

Bei der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor entstehen Nebenwirkungen aufgrund einer paradoxen Aktivierung des Wildtyp-BRAF in normalen Zellen, was zur Bildung epithelialer Neoplasien (z. B. verruköse Hyperplasien, Akanthome, Plattenepithelkarzinome) führt.

2.10.1 BRAF-Inhibitoren

Dabrafenib (Tafinlar®)

■ Indikationen

- Zugelassen: Nichtresezierbares oder metastasiertes Melanom bei Vorliegen der BRAF-V600-Mutation in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib. Adjuvante Behandlung von Melanom im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion in Kombination mit Trametinib. Die BRAF-Mutation liegt bei 40–60% der kutanen Melanome vor, jedoch nicht bei anderen Subtypen, wie dem Uveamelanom.

■ Anwendung (■ Tab. 2.18)

- 150 mg Dabrafenib 2× täglich p.o., kontinuierlich bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität; in Kombination mit Trametinib
- Vorher und in monatlichen Abständen: Blutkontrolle inklusive Blutbild, Transaminasen, γ -GT, AP, Bilirubin, Elektrolyte

■ Wirkung

Dabrafenib ist ein selektiver Inhibitor der V600-mutierten BRAF-Kinase.

■ Ansprechraten

Die Ansprechrate lag bei 69% für die Kombinationstherapie aus Dabrafenib+Trametinib. Das

Gesamtüberleben war 72–80% nach 1 Jahr und 51–53% nach 2 Jahren in den Dabrafenib+Trametinib Gruppen (Long et al. 2015; Long et al. 2016; Robert et al. 2015). Rezidive unter adjuvanter Therapie traten bei 5% der Patienten auf (Long et al. 2017).

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.21)

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 32% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib auf.

- Fieber
- Hautausschläge
- Hand-Fuß-Syndrom
- Leberenzym erhöhungen
- Verringerung der Herzfunktion (Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion, QT-Verlängerung)
- Kaum bis keine Photosensitivität
- Weniger starke Radiosensibilisierung

■ Wechselwirkungen

- Radiosensitizer

Vemurafenib (Zelboraf®)

■ Indikationen

- Zugelassen: Nichtresezierbares oder metastasiertes Melanom bei Vorliegen der BRAF-V600-Mutation in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib. Die BRAF-Mutation liegt bei etwa 40–60% der kutanen Melanome vor, jedoch nicht bei anderen Subtypen, wie dem Uveamelanom.

■ Anwendung (■ Tab. 2.18)

- 960 mg (entsprechend 4 Tabletten) Vemurafenib 2× täglich p.o. (im Ganzen einnehmen, nicht zerkauen oder zerdrücken), kontinuierlich bis zum Progress oder in-akzeptabler Toxizität; in Kombination mit Cobimetinib
- Aufklärung über konsequenten UV-Schutz und mögliche Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit
- Vorher und in monatlichen Abständen: Ganzkörperuntersuchung des Integuments, EKG, Blutkontrolle inklusive Blutbild, Transaminasen, γ -GT, AP, Bilirubin, Elektrolyte

➤ Die Patienten müssen sich bei Therapie mit Vemurafenib konsequent vor UV-Strahlung schützen und die Haut muss regelmäßig untersucht werden.

■ Wirkung

Vemurafenib ist ein selektiver Inhibitor der V600-mutierten BRAF-Kinase.

■ Ansprechraten

Die Ansprechrate lag bei 70% für die Kombinationstherapie aus Vemurafenib+Cobimetinib (Ascierto et al. 2016). Das Gesamtüberleben war 79–85% nach 1 Jahr und 49–66% nach 2 Jahren in den Vemurafenib+Cobimetinib Gruppen (Ribas et al. 2014; Robert et al. 2015).

■ Pharmakokinetik

- Elimination: hepatisch, biliär
- Substrat und Inhibitor des Efflux-Transporters P-Glykoprotein. Kann Wirkung CYP1A2 metabolisierter Medikamente erhöhen und die CYP3A4 metabolisierter Medikamente erniedrigen.

■ Kontraindikationen

- QTc >500 ms; relativ: Herzerkrankungen (kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien)
- Relativ: Schwangerschaft (Vemurafenib ist plazentagängig)

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.21)

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten in 60% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Vemurafenib und Cobimetinib auf.

- Hautausschlag, Juckreiz, bis hin zu Stevens-Johnson-Syndrom/TEN, Anaphylaxie
- Photosensitivität (UV-A vermittelt, also auch hinter Fensterglas)
- Verlängerung der QTc-Zeit mit erhöhtem Arrhythmierisiko (keine Therapie bei QTc >500 ms)
- Arthralgien, Myalgien
- Abgeschlagenheit
- Erhöhung von Transaminasen, γ -GT, AP und Bilirubin
- Radiosensibilisierung
- Uveitis, Iritis, Verschluss der retinalen Vene

■ **Tab. 2.21** Typische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren Dabrafenib, Vemurafenib und Encorafenib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Arthralgien	Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR)
Gastrointestinal (Diarrhoen, Verstopfung)	Symptomatisch
Radiosensitivität	v.a. bei Vemurafenib
Keratoakanthome/Plattenepithelkarzinome, evtl. Melanome	Regelmäßige Ganzkörperinspektion und Exzision, v.a. bei Monotherapie mit BRAF-Inhibitor
Vemurafenib	
QTc-Verlängerung	Kontrolle mittels EKG und bei QTc >500 ms Aussetzen der Behandlung sowie Dosisreduktion bzw. dauerhafter Therapieabbruch (bei Abweichungen >60 ms zum Vortherapiewert bzw. 3. Anstieg über 500 ms) Überwachung und ggf. Korrektur der Elektrolyte (inklusive Magnesium); monatlich
Photosensitivität	UV-Schutz
Dabrafenib	
Pyrexie	Fieber senken mit NSAR, Einnahme pausieren, ggf. in reduzierter Dosis fortsetzen

- Nausea
- Diarrhö oder Obstipation
- Alopezie
- Hand-Fuß-Syndrom
- Evtl. Melanome
- V.a. in der Monotherapie: SCC/Keratoakanthome bei 20% (nach 7–8 Wochen Therapiedauer; oft multipel)

■ Tabelle 2.21 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren.

■ Wechselwirkungen

! **Bei Vemurafenib müssen zahlreiche Arzneimittelinteraktionen beachtet werden! CAVE bei Sulfonamidallergien.**

- Mögliche Kreuzreaktivität bei Sulfonamidallergien (Entwicklung von TEN beschrieben; Bellón et al., 2015)
- Möglichst keine gleichzeitige Gabe von Medikamenten, die P-Glykoprotein oder CYP3A4 induzieren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut), da sonst verringerte Vemurafenibwirkung (siehe auch ► Kapitel 5.19)

- Vemurafenib kann die Plasmaspiegel von über CYP3A4 verstoffwechselten Medikamenten verringern. Dadurch kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva eingeschränkt sein.
- Bei Gabe von Marcumar intensiveres INR-Monitoring
- Bei Gabe von Inhibitoren des P-Glykoproteins (Verapamil, Clarithromycin, Ciclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin) mögliche Interaktion
- Radiosensitizer

Encorafenib

■ Indikationen

- Nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation in Kombination mit Binimetinib

■ Anwendung (■ Tab. 2.18)

- 450 mg Encorafenib 1× täglich p.o. in Kombination mit Binimetinib 45 mg 2× täglich p.o., kontinuierlich bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität

■ Wirkung

Encorafenib ist ein selektiver Inhibitor der V600-mutierten BRAF-Kinase.

■ Ansprechraten

Die Ansprechrate von Encorafenib+Binimetinib war mit 63% bzw. 75% mit lokaler Review der anderer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien vergleichbar (Dummer et al. 2018).

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.21)

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten bei 58% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Encorafenib+Binimetinib auf; 6% zeigten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führten.

- Gastrointestinale Nebenwirkungen (Nausea)
- CK-Erhöhung
- Arthralgien
- Fieber
- Arterielle Hypertonie
- Hand-Fuß-Syndrom
- Leberenzym erhöhungen
- Verringerung der Herzfunktion (Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion, QT-Verlängerung)
- Geringe Rate an Photosensitivität
- Fazialisparese

2.10.2 MEK-Inhibitoren

MEK1 und MEK2 sind Threonin/Tyrosin-Kinasen, die bei verschiedenen Krebsentitäten hochreguliert sind. Sie sind Teil des RAS/RAF/MEK/ERK-Pathways, welcher entscheidend für die Proliferation humaner Tumorzellen ist. Eine Hemmung von MEK1/2 kann somit eine Tumorrogression induzieren.

Beim Vorliegen der BRAF-V600 Mutation werden MEK-Inhibitoren in Kombination mit BRAF-Inhibitoren eingesetzt. Bei Patienten mit NRAS-Mutation oder mit metastasiertem Uveamelanom sollte ein Therapieversuch mit einem MEK-Inhibitor unternommen werden (Kirchberger et al. 2018; Dummer et al. 2017).

Die Kombination des BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor führt neben einem ver-

besserten Ansprechen zur Verringerung bestimmter BRAF-Inhibitor-induzierter Nebenwirkungen, welche durch die vermehrte Aktivierung des MAP-Kinase-Pathways in normalen Zellen induziert werden, wie z. B. das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen (Flaherty et al. 2012b). Manche der Nebenwirkungen der selektiven MEK-Inhibitoren stellen Klasseneffekte dar mit ähnlichen Symptomen bei allen Substanzen, wie z. B. Chorioretinopathie (siehe ■ Tab. 2.22).

Trametinib (Mekinist®)

■ Indikationen

- Bei BRAF-V600 Mutation in Kombination mit BRAF-Inhibitor; Off Label als Monotherapie bei NRAS-Mutation, Uveamelanom oder Melanomen aus kongenitalen Nävi mit NRAS-Mutationsmosaik

■ Anwendung

- 2 mg Trametinib 1× täglich p.o., kontinuierlich; in Kombination mit Dabrafenib
- Nüchtern einnehmen (1h vor dem Essen oder 2h danach)
- Im Kühlschrank aufbewahren

■ Wirkung

Trametinib bindet spezifisch und hemmt die MEK1 und MEK2.

■ Ansprechrate

76% in Kombination von Trametinib + Dabrafenib

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.22)

- Akneiformes Exanthem (v.a. als Monotherapie)
- Durchfall
- Periphere Ödeme
- Kardiale Nebenwirkungen (verringerte Ejektionsfraktion)
- Bluthochdruck
- Seröse Chorioretinopathie, Retinalvenenverschluss

■ Wechselwirkungen

- Häufigeres Auftreten von Fieber bei Kombinationstherapie mit Dabrafenib

■ **Tab. 2.22** Typische Nebenwirkungen der MEK-Inhibitoren Trametinib, Cobimetinib und Binimetinib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Verringerung der Pumpfunktion (reduzierte EF)	Aussetzen der Medikation; Kontrolle mittels Echokardiografie
Seröse Chorioretinopathie	Meist kann weiter therapiert werden. Symptome bilden sich zurück.
Retinalvenenverschluss	Absetzen und Therapie durch Augenärzte
Akneiformes Exanthem	Lokale Steroide, Metronidazolcreme, Doxycyclin 100 mg 1x täglich p.o. (alternativ Minozyklin 2 x 50 mg/d; Tetrazyklin 3 x 250 mg/d)

Cobimetinib (Cotellic®)

■ Indikationen

- Bei BRAF-V600 Mutation in Kombination mit BRAF-Inhibitor; Off-Label als Monotherapie bei NRAS-Mutation, Uveamelanom oder Melanomen aus kongenitalen Nävi mit NRAS-Mutationsmosaik

■ Anwendung

- 60 mg Cobimetinib 1x täglich p.o., über 21 Tage, dann 7 Tage Pause; in Kombination mit Vemurafenib
- Nicht zusammen mit Grapefruitsaft

■ Wirkung

Cobimetinib bindet spezifisch und hemmt die MEK1 und MEK2.

■ Ansprechrate

70% in Kombination von Vemurafenib + Cobimetinib (Ascierto et al. 2016). Das Gesamtüberleben war 79–85% nach 1 Jahr und 49–66% nach 2 Jahren in den Vemurafenib+Cobimetinib Gruppen (Ribas et al. 2014; Robert et al. 2015).

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.22)

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten in 60% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Vemurafenib und Cobimetinib auf.

- Akneiformes Exanthem
- Durchfall
- Kardiale Nebenwirkungen (verringerte Ejektionsfraktion)
- Seröse Chorioretinopathie, Retinalvenenverschluss
- Bluthochdruck

- Transaminasen- bzw. CK-Anstieg bis hin zur Rhabdomyolyse

■ Wechselwirkungen

- Interaktion mit CYP (Itraconazol, Clarithromycin/Erythromycin, Verapamil, Johanniskraut, u.a.)

■ Tabelle 2.22 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen der MEK-Inhibitoren.

Binimetinib

■ Indikationen

- Bei BRAF-V600 Mutation in Kombination mit BRAF-Inhibitor; Off-label als Monotherapie bei NRAS-Mutation, Uveamelanom oder Melanomen aus kongenitalen Nävi mit NRAS-Mutationsmosaik

■ Anwendung

- 45 mg Binimetinib 2x täglich p.o., kontinuierlich, in Kombination mit Encorafenib
- Nicht zusammen mit Grapefruitsaft

■ Wirkung

Binimetinib bindet spezifisch und hemmt MEK1 und MEK2. Bei NRAS-mutierten Melanompatienten war Binimetinib als Monotherapie mit einem verbesserten progressionsfreien Überleben assoziiert, insbesondere bei vorangegangener Behandlung mit Ipilimumab (Dummer et al. 2017).

■ Ansprechrate

63% Ansprechrate von Encorafenib+Binimetinib bei Patienten mit BRAF-mutiertem Mela-

Tab. 2.23 Angriffspunkte der Kinaseinhibitoren und deren Einsatz in der Dermatookologie

Kinaseinhibitor	Target	Einsatz in der Dermatookologie
Sorafenib (Nexavar®)	BRAF, VEGF-R, PDGF-R, FLT3, c-KIT, Raf1-Kinase, FGFR	Uveamelanom
Sunitinib (Sutent®)	VEGF-R, PDGF-R, FLT3, c-KIT, EGFR1	Melanom
Imatinib (Glivec®)	Bcr-Abl, c-KIT, DDR1/2, CSF-1R, PDGF-R	Melanom mit c-KIT-Mutation; DFSP, Kaposi-Sarkom, Angiosarkom
Nilotinib (Tasigna®)	Bcr-Abl (weniger hemmend auf PDGF, c-KIT, Ephrin)	Melanom mit c-KIT-Mutation
Erlotinib (Tarceva®)	EGFR1	Melanom, Plattenepithelkarzinom

nom; bzw. im lokalen Review 75% (Dummer et al. 2018)

15% als Monotherapie bei NRAS-mutiertem Melanom mit Verlängerung des PFS von 1,5 auf 2,8 Monate (Dummer et al. 2017).

■ Nebenwirkungen (Tab. 2.22)

Grad 3/4 Nebenwirkungen traten in 34% der Patienten unter Monotherapie und in 58% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Encorafenib und Binimetinib auf.

- Akneiformes Exanthem
- Durchfall
- Periphere Ödeme
- Kardiale Nebenwirkungen (verringerte Ejektionsfraktion)
- Bluthochdruck
- Seröse Chorioretinopathie, Retinalvenenverschluss

2.10.3 Andere Kinaseinhibitoren

Andere Kinaseinhibitoren sind bislang nicht für die Therapie des Melanoms zugelassen. Insbesondere bei Vorliegen der c-KIT-Mutation (v. a. bei ALM und Schleimhautmelanom) sollte jedoch ein Therapieversuch mit Imatinib unternommen werden. Neben den spezifischen Kinaseinhibitoren, gibt es auch weniger selektive Kinaseinhibitoren, die sogenannten Multi-kinaseinhibitoren. Sorafenib und Sunitinib werden v. a. bei anderen Tumorerkrankungen

(Nierenzellkarzinom, gastrointestinale Tumoren) eingesetzt. Beim Melanom konnten für Sorafenib in Studien bislang nur begrenzte Effekte dokumentiert werden. Hier gilt es die entsprechenden Subgruppen zu identifizieren. Bei metastasiertem Uveamelanompatienten konnte das progressionsfreie Überleben in einer Studie verlängert werden (Scheulen et al. 2017).

Tab. 2.23 gibt eine Übersicht über Angriffspunkt der anderen Kinaseinhibitoren und deren Einsatz in der Dermatookologie.

Dasatinib (Sprycel®), ein Inhibitor insbesondere der Src-Familie, von Bcr-Abl, c-KIT, PDGF-R und EPHA, zeigte als Monotherapie und in Kombination mit DTIC sehr niedrige Ansprechraten bei Melanompatienten und wurde schlecht toleriert (Algazi et al. 2012; Kluger et al. 2011).

Sorafenib (Nexavar®, in Studien)

■ Indikationen

- In Studien: Melanom, Angiosarkom
- Zugelassen: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom und primäres Leberkarzinom

■ Anwendung

- 400 mg Sorafenib p.o. 2× täglich, kontinuierlich
- Einnahme nicht zusammen mit Säureinhibitoren, nicht zusammen mit fetter Mahlzeit, am besten zusammen mit einem Glas Wasser

■ **Tab. 2.24** Typische Nebenwirkungen von Sorafenib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Blutdruckerhöhung	Kardiologische Abklärung bei Risikofaktoren, Kontrolle des Blutdrucks
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Palmoplantare Erythrodysästhesie	Topisch Steroid
Hypophosphatämie	Substitution mit 3 g Phosphat/d p.o.

- Keine Dosisanpassung bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich
- Regelmäßige Blutdruckkontrollen

■ Wirkung

Kleinmolekularer Tyrosinkinaseinhibitor (Multikinaseinhibitor), der die BRAF-Kinase (Wildtyp und mutierte Form) und RAF-1 (c-RAF oder c-RAF-1) und somit die RAF-Signalkaskade blockiert, was zu einer verminderten Zellteilung führt. Über die Hemmung weiterer Tyrosinkinasen, wie vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R), platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R) und FLT3 kommt es zur Hemmung der Tumorangiogenese (Wilhelm et al. 2004).

■ Ansprechrare

Leider konnte bislang beim kutanen Melanom kein Benefit gezeigt werden als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (Mangana et al. 2012). Beim Uveamelanom liess sich eine Verlängerung des PFS zeigen (Scheulen et al. 2017)

■ Pharmakokinetik

- Elimination: vorwiegend hepatisch

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.24)

- Palmoplantare Erythrodysästhesie, Hand-Fuß-Syndrom (während der ersten 6 Wochen), Hautschuppung, Pruritus
- RR ↑, cave KHK: kardiale Ischämie, Herzinfarkt
- Gastrointestinale Perforation
- Durchfall

- Nausea (minimal emetogen)
- Amylase ↑, Lipase ↑, Phosphat ↓
- Myelosuppression: Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombopenie
- Hämorrhagien (erhöhtes Blutungsrisiko)
- Alopezie
- Depression
- Wechselwirkung: erhöht Digoxin
- Hypophosphatämie mit Enzephalopathien, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Hämolyse

■ Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Marcumar eventuell Veränderung der INR
- Rifampicin führt zur Abnahme der Sorafenibkonzentration (und eventuell andere CYP3A4-Induktoren wie Johanniskraut, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Dexamethason)
- Neomycin senkt den Sorafenib-Spiegel
- Anstieg der Sorafenib- und Paclitaxel-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung

Sunitinib (Sutent[®], in Studien)

■ Indikationen

- In Studien: Melanom
- Zugelassen: gastrointestinale Stromatumoren (GIST), metastasiertes Nierenzellkarzinom

■ Anwendung

- 50 mg/d Sunitinib, 1× täglich p.o. über 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause
- Abends einnehmen

Tab. 2.25 Typische Nebenwirkungen von Sunitinib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen, Pausieren der Therapie bzw. Dosisreduktion
Arterieller Hypertonus, verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	EKG vorab, regelmäßige Blutdruckkontrollen
Hypothyreose	Kontrolle von T3, T4, TSH und ggf. Substitution mit Thyroxin
Palmoplantare Erythrodyssäthese	Topisch Steroid

Wirkung

Kleinmolekularer Tyrosinkinaseinhibitor (Multikinaseinhibitor), der die Kinasefunktion des PDGF-R, VEGF-R und von c-KIT hemmt. Hinweise auf Wirksamkeit bei Melanom (de Jonge et al. 2011) und c-KIT exprimierendem Uveamelanom (Mahipal et al. 2012).

Nebenwirkungen (Tab. 2.25)

- Nausea (minimal emetogen)
- Diarrhö, Mukositis
- Myelosuppression: Anämie, Neutropenie, Thrombopenie
- Hautausschlag, Hand-Fuß-Syndrom/palmoplantare Erythrodyssäthese, Erytheme, Juckreiz, Hautverfärbung (Gelbfärbung), Hyperpigmentierung von Haut und Veränderung der Haarfarbe
- Hämorrhagien (Nasenbluten)
- Leber- und Nierenwerterhöhungen: GOT, GPT, Lipase, Amylase, Kreatinin, Phosphat ↓
- Myalgien, Arthralgien
- Arterielle Hypertonie
- Ödeme
- Hypothyreose (10%)
- Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Kopfschmerzen

Imatinib (Glivec®)

Indikationen

- Off-label: Melanompatienten, bei denen c-KIT-Mutation vorliegt v.a. in Exon 11 oder 13, Kaposi-Sarkom, Angiosarkom, multiples Myelom
- Zugelassen: Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), chronisch myeloische Leukämie (CML), gastrointestinale

Stromatumoren (GIST), MDS, Hyper-eosinophilensyndrom und Subsets eosinophiler Leukämie, ALL

Anwendung

- 400 mg Imatinib 1× täglich p.o. (mit einem Glas Wasser), kontinuierlich
- Anpassung bei Leberinsuffizienz; erhöhte Vorsicht bei Niereninsuffizienz
- Regelmäßige Kontrolle von EKG, Blutbild, Transaminasen, AP, Bilirubin, Elektrolyten, Kreatinin, Harnsäure

Pharmakokinetik

- Elimination: hepatisch, nur 13% renal

Kontraindikationen

- Schwere Leberfunktionsstörung
- Kardiale Funktionsstörung

Wirkung

Kleinmolekularer Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität von mutiertem c-KIT, Abl, PDGFR-β und ARG. Abl ist bei der chronisch-myeloischen Leukämie mit der BCR-Proteinkinase fusioniert und verantwortlich für das unregulierte Zellwachstum. Beim DFSP erfolgt die Wirkung in erster Linie über eine direkte Hemmung der Tumorzellen, da es beim DFSP zu einem PDGF-R-stimulierenden Fusionsprotein kommt.

Ansprechrate

16–23% bei Melanompatienten mit aktivierender c-KIT-Mutation (Schleimhautmelanome, ALM); Tumorkontrollrate: 54% (Phase II, n=43; Guo et al. 2011; Carjaval et al. 2011).

■ **Tab. 2.26** Typische Nebenwirkungen von Imatinib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Flüssigkeitsretention mit Ödembildung	Gewichtskontrolle
Hepatotoxizität	Kontrolle von Leberwerten

■ Pharmakokinetik

- Elimination: renal, Metabolisierung in der Leber (CYP3A4, CYP2C9)
- Bioverfügbarkeit 98%
- P-HWZ: 18–40 h
- Plasmaproteinbindung 95%

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.26)

- Myelosuppression (Panzytopenie)
- Ekzeme, Pruritus, Alopezie
- Flush, Ödeme (periphere Ödeme, Pleuraerguss, Aszites)
- Durchfall
- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen)
- Leberenzymerrhöhung, Hepatitis, Pankreatitis
- Arthralgien, Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit, Unruhezustände
- Palpitationen, Tachykardie, Stauungsherzinsuffizienz, Herzinfarkt
- Dyspnoe, Husten, Lungenödem
- Hypothyreose (strenge TSH Kontrolle da Wechselwirkung mit L-Thyroxin)
- Schwindel, Verschwommensehen
- Bindehautblutungen
- Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen

■ Wechselwirkungen

- Beeinflussung der Plasmakonzentration von **Phenprocoumon** über CYP2C9, daher Antikoagulation auf niedermolekulares oder Standardheparin umstellen. Erhöhung der Plasmaspiegel von Metoprolol und Paracetamol.
- **CYP3A4-Inhibitoren** (Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithro-

mycin): Erhöhung der Imatinib-Konzentration.

- **CYP3A4-Induktoren** (Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut): Verminderung der Imatinib-Konzentration. Durch Inhibition von CYP3A4-Erhöhung von Ciclosporin, Pimozid, Triazol-Benzodiazepine, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren möglich.

Nilotinib (Tasigna®, in Studien)

■ Indikationen

- In Studien/Off-label: Melanompatienten, bei denen c-KIT-Mutation vorliegt
- Zugelassen: chronisch myeloische Leukämie (CML) mit Resistenz oder Unverträglichkeit einer vorherigen Behandlung, einschließlich Imatinib

■ Anwendung

- 400 mg Nilotinib 2× täglich p.o. (am besten 1 h vor bis 2 h nach einer Mahlzeit), kontinuierlich
- Vorher und mindestens einmal pro Monat: EKG und Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Transaminasen, Bilirubin, Lipase

■ Wirkung

Inhibitor der Tyrosinkinase-Aktivität von c-KIT, PDGF-R (gegen mutierte Moleküle aber auch gegen Wildtyp) und Bcr-Abl. Auf Wildtyp-KIT wirkt es stärker als Imatinib. In Pilotstudie zeigte sich ein Ansprechen von 2/9 (22%) der Patienten mit c-KIT-mutiertem Melanom (ALM oder Schleimhautmelanom) und eine Tumorkontrollrate von 7/9 (78%; Cho et al. 2012).

■ Kontraindikationen

- Nicht lang zurückliegender Herzinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Kardiale Risikofaktoren
- Bradykardie
- Instabile Angina pectoris
- Verlängertes QT-Intervall

■ **Tab. 2.27** Typische Nebenwirkungen von Nilotinib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen, Dosisreduktion
Lipase-/Transaminasenanstiege	Pausieren der Therapie
Hepatotoxizität	Kontrolle der Transaminasen
Kardiale Nebenwirkungen	EKG-Kontrolle

- **Nebenwirkungen** (■ **Tab. 2.27**)
 - Urtikaria, Exanthem, Follikulitis, Pruritus, Alopezie, trockene Augen
 - Myalgie, Arthralgie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen
 - Nausea
 - Oberbauchbeschwerden, Lipaseanstieg (Cave Pankreatitis!), Bilirubinanstieg, Hepatotoxizität
 - Myelosuppression: Thrombopenie, Neutropenie, Anämie
 - QT-Verlängerung, linksventrikuläre Dysfunktion
 - Hypertonie
 - Hyperglykämie
 - Dyspnoe
 - Elektrolytstörungen (Phosphat ↑, K ↓), Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme, pleurale und Perikardergüsse)
 - Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion
 - Depression
- **Wechselwirkungen**
 - Interaktion mit CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4
 - Keine Gabe von Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Ritonavir und Grapefruitsaft
 - CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) können Nilotinib-Spiegel vermindern

Erlotinib (Tarceva[®], in Studien)

■ Indikationen

- In Studien: Melanom
- Off-label: Plattenepithelkarzinom an Kopf-Hals
- Zugelassen: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Second-line-Therapie), Pankreaskarzinom (First-line-Therapie in Kombination mit Gemcitabin)

■ Anwendung

- 100–150 mg Erlotinib 1× täglich p.o., kontinuierlich
- Einnahme mindestens 1 h vor oder 2 h nach einer Mahlzeit
- Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

■ Wirkung

Kleinmolekularer selektiver Inhibitor der Tyrosinkinasedomäne des EGF-Rezeptors. Blockiert die Tyrosinkinaseaktivität innerhalb der Zelle und verhindert dabei die Signalübertragung über den für das Zellwachstum wichtigen Wachstumsfaktor HER1 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 1)/EGFR1.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: biliär, hepatische Metabolisierung
- Orale Bioverfügbarkeit 59%
- Rauchen erniedrigt die Exposition gegenüber Erlotinib

■ Nebenwirkungen (■ **Tab. 2.28**)

- Akneiformes Exanthem bei etwa 2/3 der Patienten in unterschiedlicher Ausprägung (Stärke korreliert mit dem Ansprechen auf das Medikament)
- Diarrhö
- Nausea (minimal emetogen)
- Erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Blutungen und einer Magen-Darm-Perforation (NSAR kontraindiziert)
- Hepatotoxizität

■ **Tab. 2.28** Typische Nebenwirkungen von Erlotinib

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Akneiformes Exanthem	Prophylaxe: UV-Schutz und milde Hautpflege Lokale Therapie und systemische Therapie (Doxycyclin)
Gastrointestinale Komplikationen	Keine NSAR, um Blutungsgefahr zu reduzieren
Diarrhö	Loperamid, Dosisreduktion, Rehydratation

2.11 Onkolytische Viren: Talimogen Laherparepvec (Imlygic®)

Onkolytische Viren können in Tumorzellen eindringen und diese lysieren, eine Immunantwort erzeugen und Toxine, Zytokine oder andere ‚payloads‘ in Tumorzellen einführen. Talimogen laherparepvec (T-VEC) ist ein attenuiertes Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1). Es wurde mittels Deletion von zwei Genen (ICP34.5 und ICP47) sowie der Insertion von GM-CSF modifiziert, so dass es in Tumoren effizienter replizieren kann als in normalen Zellen und das Immunsystem stimuliert. T-VEC bewirkt die Lyse von Tumorzellen und damit das Freisetzen von Tumorantigenen.

■ Indikationen

- Metastasiertes oder nicht resezierbares Melanom mit injizierbaren Metastasen (Stadium IIIB, IIIC, IV M1a); in den USA unabhängig vom Vorliegen viszeraler Metastasen zugelassen

■ Anwendung

- **Erste Injektion:** 10⁶ PFU/ml i.t. beginnend mit der größten Metastase; 3 Wochen danach die Folgeinjektion
- **Folgeinjektionen:** 10⁸ PFU/ml i.t. beginnend mit der neuen bzw. der größten Metastase; Injektionen alle 2 Wochen
- Kombination mit anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab (in Studien)

■ Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Immunsuppression

■ **Tab. 2.29** Typische Nebenwirkungen von T-VEC

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Grippeartige Beschwerden	Bei Bedarf Paracetamol
Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie)	Aussetzen

■ Wirkung

T-VEC zeigte Wirkung auf injizierte und nichtinjizierte Metastasen. In Studien zeigte es zudem höhere Ansprechraten der Checkpoint-inhibitoren in der Kombination.

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.29)

- Cellulitis
- Fieber und grippeartige Beschwerden
- Blutbildveränderungen
- Fatigue mit evtl. eingeschränkter Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
- Nausea/Erbrechen

■ Wechselwirkungen

- Keine bekannt

2.12 Interferon-alpha und Interleukin-2

Zytokine sind natürlich vorkommende Botenstoffe, die im Körper die Aktivierung des Immunsystems steuern.

Therapeutische **Antikörper** wirken als Rezeptoragonisten oder -antagonisten, durch Neutralisation von Zielmolekülen, wie z. B. Zytokinen (Anti-VEGF) oder Zytokinrezeptoren (Anti-EGFR), oder durch Markierung von Zellen für eine nachfolgende Zerstörung (antikörpervermittelte zelluläre und komplementabhängige Zytotoxizität – ADCC, Anti-CD20).

Interferone wirken

- virushemmend/antiviral,
- antiproliferativ,
- pro-apoptotisch,
- immunmodulierend und
- antiangiogen (biologic response modifiers).

Die antivirale Wirkung besteht in der Induktion einer Resistenz gegen Virusinfektionen. Bindung an spezifische Membranrezeptoren an der Zelloberfläche nach Kontakt mit Bakterien, Viren, Tumoren, Fremdstoffen und dadurch Induktion bestimmter Enzymsysteme, führt z. B. zur Inhibition der Virusreplikation, Suppression der Zellproliferation, Verstärkung der Makrophagenaktivität und Lymphozyten-toxizität. Durch ihre immunmodulatorische Aktivität erhöhen sie die Oberflächenpräsentation von Antigenen (MHC-I/II-Antigene) auf Zielzellen, die dann entsprechend besser erkannt und phagozytiert werden können. Der Mechanismus der Antitumorwirkung ist jedoch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise verlangsamen Interferone den Zellteilungszyklus und vermindern die Synthese von DNA, RNA und Proteinen. Eine antiangiogene Aktivität wird eher bei niedriger Dosierung postuliert.

Die Hauptsyntheseorte für die verschiedenen Interferone sind:

- Interferon- α = Leukozyten
- Interferon- β = Fibroblasten
- Interferon- γ = T-Lymphozyten

Die **Interferonresistenz** stellt einen wichtigen Faktor in der Pathophysiologie von Krebserkrankungen, viralen Infektionen und Autoimmunerkrankungen dar. Dabei sind verschiedene Mechanismen ursächlich:

- Freisetzung von zirkulierenden Interferon- α -Rezeptoren, die zur Inaktivierung von Interferonen führen.
- Bildung Interferon- α -inhibierender Autoantikörper: Beim Melanom in 35% der Fälle (Intron A[®] induziert seltener Antikörper als Roferon[®]). Während diese bei Hepatitis C den Therapieerfolg reduzieren, ist beim Melanom deren Einfluss nicht bekannt.
- Bildung von Prostaglandin E2 durch die Tumoren, welches die endogene Interferonproduktion hemmt.

2.12.1 Interferon- α (Roferon[®], Intron-A[®], Pegintron[®])

■ Indikationen

- Melanom, adjuvant; kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL); Kaposi-Sarkom
- Zulassungen nach Präparaten:
- Interferon- α 2a (Roferon[®]): operativ entferntes Melanom ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen Tumordicke >1,5 mm (low dose), Haarzell-Leukämie, Kaposi-Sarkom bei AIDS, CTCL, CML, chronische Hepatitis B/C, follikuläres Non-Hodgkin Lymphom, Nierenzellkarzinom (3/4,5/6/9/18 Mio. I.E.)
- Interferon- α 2b (Intron-A[®]): tumorfreie Melanompatienten, die in hohem Masse rezidivgefährdet sind, z. B. mit primärem oder rezidivierendem Lymphknotenbefall (Standardhochdosis), chronische Hepatitis B/C, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Haarzell-Leukämie, CML, Karzinoid (1/3/5/10/30 Mio. I.E.)
- Pegyliertes Interferon- α 2a (Pegasys[®]): keine Melanomindikation, nur Hepatitis B und C (135/180 μ g)

2.12 · Interferon-alpha und Interleukin-2

- Pegyliertes Interferon- α 2b (Pegintron[®]): keine Melanomindikation, nur chronische Hepatitis C (50/80/100/120/150 μ g)
- In den USA: pegyliertes Interferon- α 2b (Sylatron[®]): Melanompatienten mit mikroskopischen oder makroskopischen Lymphknotenmetastasen nach Lymphadenektomie
- **Anwendung**
- **Low dose adjuvant:** 3 Mio. I.E. s.c. 3 \times /Woche über 18–24 Monate oder PegIntron (Peginterferon- α 2b) 6 μ g/kg KG/1 \times pro Woche s.c. für 8 Wochen, dann 3 μ g/kg KG 1 \times pro Woche für 2 Jahre
- **Standardhochdosis:** 20 Mio. I.E./m² i.v. Tag 1–5 jeder Woche über 4 Wochen, dann 10 Mio. I.E./m² 3 \times /Woche s.c. über 11 Monate (v. a. in den USA)
- **Intervallhochdosis:** 4 Wochen i.v., 3 Wochen Pause, 4 Wochen i.v., 3 Wochen Pause etc.
- Vorher: Augenuntersuchung, EKG, TSH, Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, CK, Serumprotein, Kreatinin, Bilirubin, Triglyzeride, TSH
- Während: Patienten sollen gut hydriert sein
- Regelmäßige Blutkontrollen inklusive Blutbild, Kreatinin, CK, Triglyzeride, TSH
- Low dose: Woche 0, 2, 4, 8, 12, 24, 26, 48 (► Anhang)
- High dose: Tag 0, 2, 4, 9, 11, 16, 18, 23, 25, Woche 8,12, 24, 36, 48
- **Pharmakokinetik**
- Elimination: renal (Standardinterferon; proteolytischer Abbau während der tubulären Rückresorption in der Niere), hepatisch (pegyliertes Interferon)
- Bioverfügbarkeit nach i.m. oder s.c.-Injektion >80%
- P-HWZ: 5 h (Standardinterferonen), 50 h (pegyliertes Interferon) → 10-fach
- Die geringere Aktivität durch Pegylierung wird durch eine verlängerte HWZ kompensiert
- Bei Standardinterferonen wird die maximale Plasmakonzentration nach 1–8 h erreicht, bei pegyliertem Interferon nach 30 h (α 2b) bis 80 h (α 2a)
- **Kontraindikationen**
- Depression
- Schwerwiegende Herzerkrankungen; bei Stauungsinsuffizienz des Herzens oder nach Myokardinfarkt und/oder Herzrhythmusstörungen erhöhte Vorsicht und regelmäßige EKG-Kontrollen
- Autoimmunerkrankungen
- Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Schwere Funktionsstörungen des Knochenmarks
- Nicht kontrollierte Schilddrüsenerkrankungen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- **Wirkung**
- Interferon- α -2a (Roferon[®]) und Interferon- α -2b (Intron A[®]) sind Leukozyteninterferone. Sie zeigen die gleiche biologische Wirkung.
- Fazit der Meta-Analysen: Niedrig dosiertes Interferon- α zeigt in den Studien einen Effekt auf das rezidivfreie Überleben (RFS). Beim Gesamtüberleben (OS) konnte jedoch insgesamt keine Wirkung von Interferon- α nachgewiesen werden. Bei der nachträglichen Analyse von Subgruppen zeigte sich Wirksamkeit auf RFS und OS bei Patienten mit Mikrometastasen, jedoch kein Effekt bei Patienten mit Lymphknoten-Makrometastasen. Bei Patienten mit ulzerierten Melanomen zeigte sich der ausgeprägte Effekt auf RFS und OS (Eggermont et al. 2009; Garbe et al. 2007). Obwohl in der Leitlinie die adjuvante Therapie mit Interferon-alpha weiterhin empfohlen wird, sind wir im Hinblick auf die Benefit-Nebenwirkungsratio eher zurückhaltend in der Indikationsstellung.
- **Nebenwirkungen (► Tab. 2.30)**
- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie)
- Fatigue mit evtl. eingeschränkter Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
- Nausea/Erbrechen, Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme

■ Tab. 2.30 Typische Nebenwirkungen von Interferon-α

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Grippeartige Beschwerden	Abendliche Anwendung eventuell in Kombination mit Paracetamol
Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie)	Bei Neutropenie: stop bei $<2000/\mu\text{l}$ Neutrophilen, $<500 \rightarrow$ Dosis 1/3 senken, wieder $<500 \rightarrow$ stop bis 2000 dann Dosis 2/3 senken, $<250 \rightarrow$ Abbruch
Hepatotoxizität	Regelmäßige Kontrolle und ggf. Pausieren
Fatigue, Stimmungsschwankungen	Körperliche Aktivität
Depression, Suizidalität	Nicht bei schweren psychischen Begleiterkrankungen einsetzen Bei Symptomen Überwachung und geeignete therapeutische Maßnahmen Ggf. Citalopram (Cipramil®) $1 \times 10 \text{ mg/d} \rightarrow 1 \times 20 \text{ mg/d}$ oder Paroxetin (Seroxat®) $1 \times 10 \text{ mg/d} \rightarrow 1 \times 20 \text{ mg/d}$
Hyperlipidämie	Cave Pankreatitis $>1000 \text{ mg/dl}$, Diät, Fibrate, Aspirin
Autoimmunphänomene (z. B. Schilddrüse)	Kontrolle von TSH, T3, T4 Bei Auftreten einer Hyperthyreose: – Absetzen von Interferon-α – Betablocker (z. B. Metoprolol) – Thyreostatika (z. B. Carbimazol) Bei Auftreten einer Hypothyreose: – Interferon-α-Therapie fortsetzen – Substitution mit L-Thyroxin
Muskelschmerzen und CK ↑	<3 -fache Erhöhung über ULN: wait and check >3 -fache Erhöhung über ULN: Dosisreduktion um 1/3, wenn keine Besserung um 2/3 Akute Rhabdomyolyse \rightarrow dramatisch und oft letal (bei Verdacht: Laktatdehydrogenase, Myoglobin bestimmen; Interferon-α sofort absetzen und nephrologisches Konsil, da Gefahr des Nierenversagens mit Schock)
Sehstörungen	Umgehend Augenuntersuchung
Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie	Bei Fieber, Husten, Dyspnoe sollte ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden

ULN upper limit of normal; oberer Normwert

- Grippe-ähnliche Symptome und Fieber
- Sehstörungen
- Arrhythmien, einschließlich atrioventrikulärer Block, Myokardinfarkt
- Leberfunktionsstörungen, Hepatitis
- Nierenversagen
- Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Angstgefühle
- Depressionen
- Libidoabnahme und erektile Dysfunktion
- Hyperlipidämie
- Schilddrüsenfunktionsstörungen (TSH-Suppression bei normalen T3, T4)
- Muskelschmerzen und CK ↑
- Gelenkschmerzen
- Dehydratation, Hyperurikämie
- Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie
- Sarkoidose, Psoriasis, rheumatische Arthritis, Lupus erythematodes
- Reversibler Haarausfall, Pruritus, Hauttrockenheit

2.12 · Interferon-alpha und Interleukin-2

- **Wechselwirkungen**
- Ggf. Dosisanpassung von Theophyllin und Aminophyllin, da deren Clearance vermindert wird
- Lungentoxizität bei Anwendung von Sho-saikoto, einer chinesischen Arzneipflanze

2.12.2 Interleukin-2 (Proleukin®)

- **Indikationen**
 - Off-label: Melanom-Monotherapie i.v., Lokalthherapie kutaner Metastasen intra-/peritumoral
 - Zugelassen: metastasiertes Nierenzellkarzinom
 - USA: zugelassen für i.v. Therapie
 - **Anwendung**
 - 18 Mio. I.E. Interleukin-2 intratumoral (verteilt auf Tumoren pro Metastase 0,6–6 Mio. I.E.) 2–3× pro Woche (d1, 3, 5), dann 3 Wochen Pause, dann wiederholen (Radny et al. 2003; Weide et al. 2011)
 - Hochdosis: 600.000 IU/kg KG Interleukin-2 alle 8 h i.v. als 15-minütige Kurzinfusion für maximal 14 Dosen über 5 Tage gefolgt von 6–9 Tagen Pause, dann wiederholen (Atkins et al. 1999)
 - **Wirkung**
- Stimulation von Lymphozyten und natürlichen Killer-Zellen. Interleukin-2 bindet an spezifische zelluläre IL-2-Rezeptoren und steigert die Aktivierung, Differenzierung und Proliferation von

T- und B-Lymphozyten (insbesondere T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen) sowie die Aktivierung von Makrophagen. Gesteigerte Induktion humaner zytolytischer Zellen in vitro und Induktion von lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK) aus Lymphozyten. Induktion der Freisetzung von TNF- α , Interferon- γ , IL-1 und IL-6. Natürlicherweise wird IL-2 von CD4-positiven T-Zellen nach Antigenaktivierung abgegeben, in geringerer Menge von CD8-positiven Zellen, natürlichen Killerzellen und B-Zellen. In der Zirkulation ist es natürlicherweise nicht in signifikanten Konzentrationen messbar. Spezifische Rezeptoren auf T-Zellen und natürlichen Killerzellen binden IL-2.

- **Pharmakokinetik**
- Elimination: renal
- Applikation i.v., s.c., inhalativ
- P-HWZ: 85 min
- **Kontraindikationen**
- Schwere Herzkrankheit
- Schwere Infektionen
- Schwere Organleiden
- Überempfindlichkeit gegen Humanprotein
- Kinder und Jugendliche
- Schwangerschaft
- **Nebenwirkungen (■ Tab. 2.31)**
- Grippeartige Symptome (Fieber, Myalgien, Arthralgien, Schüttelfrost)
- Schlafstörungen
- Myelosuppression (Leukopenie, Anämie)
- Ödeme (periphere Ödeme; Lungenödem)

■ **Tab. 2.31** Typische Nebenwirkungen von Interleukin-2

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Grippeartige Beschwerden	Paracetamol
Kardiale Nebenwirkungen (Tachykardie, Brustschmerzen)	Bei kardiologischer Vorerkrankung vorab kardiologisches Konsil
Ödeme (peripher und Lungenödem)	
Autoimmunphänomene	

- Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome)
- Hypotonie
- Nausea/Erbrechen
- Diarrhö, Mukositis
- Elektrolytveränderungen (Hypo- und Hyperkalzämie, Hyperkaliämie)
- Leberenzym erhöhungen
- Autoimmunerkrankungen (Auslösen oder Verschlechterung)
- Injektionsreaktionen (bei intratumoraler Injektion): Entzündung der Tumorknoten, subkutane Granulome, Erytheme

2.13 Bevacizumab, DCP/DNCB und Imiquimod

2.13.1 Bevacizumab (Avastin®)

- In Studien: Melanom Stadium IV
- Zugelassen: metastasiertes Kolon-, Rektum-, Mamma-, und Nierenzellkarzinom, Ovarial- und Zervixkarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegend Plattenepithel-Histologie
- Bei Radionekrose von Hirnmetastasen, bei Angiosarkom ggf. in Kombination mit Chemotherapie
- **Anwendung**
- 15 mg/kg KG Bevacizumab i.v. alle 21 Tage, eventuell in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin oder mit Temozolomid

- Erste Infusion über 90 min, bei guter Verträglichkeit schrittweise verkürzen auf 60 und 30 min
- Vorher: zahnärztliche Untersuchung (Fragestellung an Zahnarzt: Gefahr der Kiefernekrose durch vorausgegangene Eingriffe? Stomatitis vor Behandlungsbeginn?)

■ **Wirkung**

Humanisierter monoklonaler anti-VEGF Antikörper, der an alle Isoformen von VEGF bindet und diese neutralisiert. Hemmt Angiogenese, da VEGF nicht mehr an seine Rezeptoren (VEGF-R1, VEGF-R2) am Endothel und auch auf Melanomzellen binden kann.

■ **Nebenwirkungen (■ Tab. 2.32)**

- Myelosuppression
- Bauchschmerzen, Magen-Darm-Perforationen
- Wundheilungsstörungen, Blutungen
- Arterielle Hypertonie
- Thromboembolische Ereignisse, Apoplex
- Infektionen
- Anaphylaktoide Reaktionen während der Infusion
- Fatigue, Diarrhö
- Proteinurie, bei >2 g Protein/24 h Bevacizumab pausieren, Gefahr eines nephrotischen Syndroms
- Palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom
- Neuropathie
- Herzinsuffizienz
- Kiefernekrosen insbesondere bei zusätzlicher i.v. Gabe von Bisphosphonaten

■ **Tab. 2.32** Typische Nebenwirkungen von Bevacizumab

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Wundheilungsstörungen, Blutungen	Pausieren
Thromboembolische Ereignisse	Absetzen
Arterielle Hypertonie	Kontrolle des Blutdrucks, medikamentöse antihypertensive Therapie bei Bedarf, wenn nicht ausreichend Absetzen

- **Wechselwirkungen**
- Verstärkung bestimmter Nebenwirkungen in Kombinationstherapie

! **Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten, da hier erhöhte Gefahr für Kiefernekrosen!**

2.13.2 DCP (Diphenylcyclopropenon)

- **Indikationen**
- Therapie von kutanen Metastasen bei malignem Melanom
- **Anwendung**
- Zunächst Sensibilisierung: 2%ige Lösung oder in Vaseline auf 4 cm² erscheinungsfreie Haut auftragen, 48 h unter Pflaster belassen, dadurch Induktion einer Dermatitis
- In wöchentlichen Abständen Bepinseln der kutanen Metastasen: Beginn mit 0,01%iger Lösung und Steigerung der Konzentration bis 1% von Behandlung zu Behandlung je nach Lokalbefund bis zur Auslösung eines Kontaktekzems
- **Grundsätzlich müssen beim Umgang mit DCP Handschuhe getragen werden!**
- Erwünschte Reaktion: Juckreiz und leichte Rötung für 48 h → weiter mit dieser Konzentration
- Wenn keine Reaktion (mehr): Steigerung zur nächst höheren Dosis
- Wenn übermäßig starke Reaktion: Clobetasol extern, ggf. sogar systemisch Glukokortikoid → weiter mit niedrigerer Konzentration
- Kann gut mit systemischer Chemotherapie, zumeist mit DTIC, kombiniert werden
- **Nebenwirkungen**
- Überschießendes Kontaktekzem

2.13.3 DNCB (Dinitrochlorbenzol)

- **Indikationen**
- Nicht-operable kutane Metastasen
- In Kombination mit DTIC: Vorliegen von systemischen und kutanen Metastasen
- **Anwendung**
- Zunächst Sensibilisierung: 2% DNCB in Vaseline auf die Haut auftragen
- In wöchentlichen Abständen Bepinseln der kutanen Metastasen durch schrittweise Steigerung der Konzentrationen von DNCB (z. B. 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5% bis maximal 1%) bis zur Auslösung eines Kontaktekzems (Dosisfindung ▶ Abschn. 2.14.2)
- In Kombination mit DTIC 1000 mg/m² alle 21 Tage i.v.
- **Grundsätzlich müssen beim Umgang mit DNCB Handschuhe getragen werden!**

2.13.4 Imiquimod (Aldara®)

- **Indikationen**
- Off-label: kutane Metastasen unter Okklusion, mäßig erfolgreich bei inoperabler Lentigo maligna, mitunter bei Mycosis fungoides
- Zugelassen: Condylomata acuminata im Genital- und Perianalbereich bei Erwachsenen; kleine superfizielle Basalzellkarzinome bei Erwachsenen; klinisch typische, nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe aktinische Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.
- **Anwendung**
- Oberflächliche Basaliome: 8 h über Nacht 5×/Woche für 6–12 Wochen, ggf. unter Polyurethan-Folie (Tegaderm®, Opsite®)
- Aktinische Keratosen: 8 h über Nacht 3×/Woche für 4 Wochen

■ **Tab. 2.33** Typische Nebenwirkungen von Imiquimod

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Erosionen	Pausieren
Juckreiz	Pausieren
Persistierende Erytheme	

■ Wirkung

Bindet an Toll-like-Rezeptor-7 (TLR-7) und führt so zur Induktion von Interferon- α und einer Immunaktivierung.

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.33)

- Entzündungsreaktion mit Erythem, Erosionen und Krustenbildung am Ort der Applikation, die jedoch mit dem Ansprechen korreliert; wenn zu stark Applikationsfrequenz senken oder Therapiepause einlegen
- Hypopigmentierung und Hyperpigmentierung
- Persistierende Erytheme
- Selten grippeartige Symptome (Fieber, Nausea, Muskelschmerzen, Schüttelfrost)

2.14 Chemotherapeutika – Dosierungen und Applikationsschemata

Bei allen Therapeutika ist stets die Fachinformation zu beachten! Bei Chemotherapeutika sind aufgrund der Immunsuppression Lebendimpfungen relativ kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Anwendung verschiedener Chemotherapeutika mit myelosuppressiver Wirkung addiert sich die suppressive Wirkung auf das Knochenmark. Im Folgenden werden die einzelnen Therapeutika in der Übersicht dargestellt.

2.14.1 Dacarbazin, DTIC (Detimedac®)

■ Indikationen

- Zugelassen: Melanom (Monotherapie, DVP-Schema), Weichteilsarkom (250 mg/m² d1–5 in Kombination mit Doxorubicin; ADIC-Schema), Hodgkin-Lymphom

■ Anwendung (siehe Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.2)

- **Monotherapie:** 850 mg/m² DTIC alle 21–28 Tage; auch 1000 mg/m² möglich
- **Polychemotherapie:** 250 mg/m² DTIC (d1–5) oder 450 mg/m² (d1 und d8) für **DVP** (Dacarbazin, Vindesin, Cisplatin); 200 mg/m² DTIC d1–5 für **BOLD** (Bleomycin, Vincristin/Oncovin, Lomustin, Dacarbazin) und 150 mg/m² DTIC d1–5 für **BHD** (BCNU, Hydroxyurea, Dacarbazin) Polychemotherapien zeigten höhere Ansprechraten im Vergleich zur Monotherapie, jedoch verbunden mit höherer Toxizität, und führten ebenfalls nicht zu einer Verlängerung der Überlebensrate, so dass diese Schemata heute weitgehend verlassen wurden.
- Schnelle Infusion (≤ 1 h) und unter Lichtschutz, da unter UV-Einwirkung toxische Produkte (Azahypoxanthin) entstehen, die weniger Antitumorwirkung aufweisen. Stabilität der Gebrauchslösung 24 h im Dunkeln, 8 h bei Licht
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten
- Vorlauf (30 min vor Chemotherapie): 5-HT₃-Antagonist + Dexamethason (+ Aprepitant, wenn 5-HT₃-Antagonist + Dexamethason nicht wirken)

■ Wirkung

Alkylierend, Prodrug wird in der Leber durch mikrosomale Oxidasen in Monomethyl-triazeno-imidazole-carboxamid (MTIC = aktiver Metabolit) umgewandelt. Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese (monofunktionelles Alkylans). Durch DNA- und RNA-Methylierung werden während der S-Phase DNA-

Einzelstrangbrüche induziert. Störung der DNA-Reparatur. Einbau als falsche Base in Nucleinsäuren (Antimetabolit). Wirkt in G1- und S-Phase.

■ Ansprechrates

6–15%, mediane Überlebenszeit 4,5–6 Monate (Eggermont u. Kirkwood 2004; Chapman et al. 1999).

■ Pharmakokinetik

- Elimination: renal (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz), hepatisch über p450 metabolisiert (CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1), deshalb Vorsicht bei Leberinsuffizienz
- P-HWZ: initial 20 min, terminale P-HWZ: 5 h (bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen erheblich verlängert)
- Embryotoxisch und fetotoxisch
- Plazentagängigkeit unbekannt

■ Kontraindikationen

- Leukopenie und/oder Thrombopenie
- Schwerwiegende hepatische oder renale Erkrankungen

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.34)

- Myelosuppression mit Panzytopenie – Nadir 3–4 Wochen nach Infusion
- Nausea/Erbrechen (hoch emetogen; akut, Beginn nach 1–3 h, Dauer bis 12 h; siehe auch Kapitel 5.2)

■ Tab. 2.34 Typische Nebenwirkungen von Dacarbazin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Nausea	5-HT3-Antagonisten, ggf. Dexamethason d1–3 und Aprepitant d1–3
Leberschäden	Wöchentliche Kontrollen der Leberwerte
Anaphylaktoide Reaktionen	

- Diarrhö
- Mäßiggradige Alopezie (selten)
- Leberenzymerrhöhung, Lebervenenokklusionssyndrom (VOD) und sehr selten Budd-Chiari-Syndrom (Lebervenen-thrombose, Lebernekrose)
- Hyperurikämie
- Pneumonitis (selten)
- Nierenfunktionsstörungen (selten)
- Störung der Spermatogenese und Ovulation
- Mukositis, Dermatitis, Gesichtsrötung
- Anaphylaktoide Reaktionen, Hypotonie (selten)
- Grippeartige Beschwerden mit Fieber, Schüttelfrost, Myalgien
- Reizung der Venenwand

■ Wechselwirkungen

- Verminderte Resorption von Phenytoin aus dem Darm
- Zusammen mit Fotemustin akutes respiratorisches Stresssyndrom (ARDS)
- Nicht mit anderen Medikamenten mischen (Heparin, Hydrocortison)
- Allopurinol und Azathioprin erhöhen Toxizität
- Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie
- Chemosensibilisierung durch Verminderung der Reparaturkapazität (Absenkung des Glutathion-Spiegels)

■ Paravasat

Gewebsreizend; vor Sonne schützen, ruhig stellen.

➤ Patienten sollten Sonne meiden.

2.14.2 Temozolomid (Temodal®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom (Monotherapie), insbesondere bei Hirnmetastasen
- Zugelassen: Gliom (Glioblastoma multiforme, anaplastisches Astrozytom)

■ Anwendung (siehe Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.3)

— Monotherapie:

- 150–200 mg/m² Temozolomid p.o. d1–5 alle 4 Wochen oder
- 150 mg/m² Temozolomid p.o. über 7 d, dann 7 d Pause („one week on, one week off“ oder „bi-weekly“) oder
- 75 mg/m²/d Temozolomid p.o. über 42 Tage (bei gleichzeitiger Radiatio)

- Einnahme auf nüchternen Magen, danach am besten noch 1 h nüchtern bleiben
- d1–5: 5-HT3-Antagonist 60 min vorher
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten

■ Wirkung

Alkylierend, Prodrug wandelt sich in vivo spontan zu Mitozolomid (MTIC, gleicher aktiver Metabolit wie bei DTIC) um. Temozolomid überwindet die Blut-Hirn-Schranke; Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese (monofunktionelles Alkylans). Durch DNA- und RNA-Methylierung werden während der S-Phase DNA-Einzelstrangbrüche induziert (wirkt in G1- und S-Phase).

■ Ansprechrare

7–15% (CR + PR). Medianes PFS 1,5–2,4 Monate, medianes OS 5,6–8,4 Monate (Kaufmann et al. 2005, Middleton et al. 2000), DTIC 1000 mg/m² alle 3 Wochen vs. Temozolomid („bi-weekly-Schema“; s. oben) zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, ein Trend zu weniger Hirnmetastasen zeigte sich bei Temozolomid (Middleton et al. 2000). Temozolomid ist im Gegensatz zu DTIC oral verfügbar, zeigt weniger Nebenwirkungen und ist liquorgängig.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: renal
- Sehr hohe Bioverfügbarkeit von 100% nach oraler Gabe
- P-HWZ: 1,8 h
- Sehr gute und schnelle Liquorgängigkeit (AUC 30%)

■ Tab. 2.35 Nebenwirkungsmanagement bei Temozolomid

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Nausea	5-HT3-Antagonisten
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Leberenzym-erhöhungen	Wöchentliche Kontrollen der Leber- und Nierenwerte

■ Kontraindikationen

- Schwere Knochenmarkdepression
- Überempfindlichkeit gegen DTIC

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.35)

- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen; akut)
- Myelosuppression (Thrombopenie): Nadir 3.–4. Woche (Erholung nach 1–2 Wochen)
- Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Anorexie, Gewichtsverlust
- Müdigkeit, Asthenie, Somnolenz, Kopfschmerzen, Unwohlsein (Beginn nach 2–5 Tagen, Dauer 7–21 Tage)
- Leberenzym-erhöhung (transient), jedoch geringere Lebertoxizität als DTIC, bislang kein Lebervenenokklusionssyndrom (VOD) oder Budd-Chiari-Syndrom
- Erythem/Exanthem, Pruritus, Photosensitivität, Ödeme (selten)
- Alopezie (selten)
- Fieber, Schüttelfrost, Infekte
- Dyspnoe
- Geschmacksanomalie, Parästhesien, Schwindel

■ Wechselwirkungen

- Valproinsäure (geringe Abnahme der Temozolomid-Clearance)
- Allopurinol und Azathioprin erhöhen die Toxizität

2.14.3 Cisplatin (Cisplatin medac[®], Platinex[®])

■ Indikationen

- Zugelassen: Melanom, Merkelzellkarzinom (MCC), Tumoren im Kopf-Hals-Bereich; gynäkologische Tumoren und Bronchialkarzinom

■ Anwendung

Es existieren unterschiedliche Protokolle (Monotherapie, DVP-Schema, DBCT, CVD, McClay, Dartmouth).

Cisplatin-Protokolle

– Monotherapie

- 50 mg/m² Cisplatin i.v. alle 3–4 Wochen
- 50 mg/m² Cisplatin i.v. d1 und 8, alle 3–4 Wochen
- 100 mg/m² Cisplatin i.v. d1, alle 3–4 Wochen

– DVP₁: DTIC 450 mg/m² d1, Vindesin 3 mg/m² d1, Cisplatin 50 mg/m² d1, alle 3–4 Wochen

- d1: 5-HT₃ Antagonist + 8 mg Dexamethason + 125 mg Aprepitant mit 2 l NaCl + 5% Glukose über 24 h, dann Cisplatin
- d2, 3: 8 mg Dexamethason + 80 mg Aprepitant

– DVP₂: DTIC 250 mg/m² d1–5, Vindesin 3 mg/m² d1, Cisplatin 100 mg/m² d2, alle 3–4 Wochen

- d1: 5-HT₃ Antagonist + 8 mg Dexamethason + 125 mg Aprepitant mit 2 l NaCl + 5% Glukose über 24 h, dann Cisplatin
- d2, 3–5: 8 mg Dexamethason + 80 mg Aprepitant

- Dosis an Kreatinin-Clearance anpassen. Infusion über 60 min, aluminiumfreies Infusionsbesteck; lichtgeschützt; Prä- und Posthydratation: 500–1000 ml NaCl + D-Mannitol 20% (125–250 ml); keine Schleifen-diuretika (Furosemid, Lasix[®]); nicht gleichzeitig mit Chelatbildnern (Penicillamin).

■ Wirkung

Bifunktionelles Alkylans. Kovalente Bindung an DNA. Crosslinks und Punktmutationen. Hemmung der DNA-Reparatur und der Telomeraseaktivität. Auch Alkylierung von RNA und Proteinen. Induktion von Apoptose. Ausgeprägte Toxizität gegenüber normalen, nichttransformierten Zellen. Zellzykluspezifische Wirkung in der G1- und S-Phase nach nicht-enzymatischer intrazellulärer Aktivierung zu reaktiven Platinkomplexen. Im Rahmen der Therapie entsteht Resistenz maligner Zellen.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: zu 90% renal, 10% biliär
- P-HWZ: 50–70 min (nicht plasmagebundene Substanz), 24 h (an Plasmaproteine gebundenes Cisplatin). Lange HWZ in Organen (Haut 30 d)
- Schlechte Liquorgängigkeit
- Plazentagängig

■ Kontraindikationen

- Knochenmarkdepression (<4000/μl Leukozyten; <100.000/μl Thrombozyten)
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <45 ml/min)
- Exsikkose
- Überempfindlichkeit gegen platinhaltige Substanzen
- Schwangerschaft

➤ Bei Hörschäden vorher Audiometrie!

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.36)

- Nierentoxizität mit Kreatininanstieg (Tubulusschädigung), Urämie (Prophylaxe durch Hyperhydratation und forcierte Diurese vor und nach der Gabe, jedoch Cave mit Furosemid) und Hypomagnesiämie (regelmäßige Magnesium-Kontrollen, da häufig erstes Anzeichen für Nephropathie), dosisabhängig, kumulativ, 10–20 Tage nach Therapiebeginn
- Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie)

■ **Tab. 2.36** Typische Nebenwirkungen von Cisplatin. (Nach Retz u. Gschwend 2010)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Nausea	5-HT3-Antagonisten, ggf. Dexamethason d1–3 und Aprepitant d1–3
Nephrotoxizität	Ausreichende Flüssigkeitssubstitution
Elektrolytentgleisungen mit Hypomagnesiämie	Elektrolytsubstitution inklusive Magnesium
Ototoxizität	Regelmäßige Audiometriecontrollen
Neurotoxizität	Vor jeder Gabe eruieren
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Alopezie	

- Ototoxizität mit Hörverlust (Hochtonschwerhörigkeit), oder Tinnitus, Schwindel (dosisabhängig; verstärkt bei Bestrahlung des Kopfes)
 - Neurotoxizität (in 30–50% irreversibel; abhängig von der Gesamtdosis ab >100–200 mg/m²): Polyneuropathien (Demyelinisierung), Sehstörungen, periphere Parästhesien, Taubheitsgefühl, autonome Neuropathie, zerebrale Störungen, Sprach- und Sprechstörungen, Verwirrtheit
 - Geschmacksverlust, metallischer Geschmack
 - Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie): Nadir 3. Woche
 - Fertilitätsstörungen (irreversibel): Störung der Spermatogenese und Ovulation
 - Nausea/Erbrechen (hoch emetogen, akut und vom verzögertem Typ, 5–7 Tage nach Verabreichung anhaltend)
 - Hyperurikämie (evtl. Medikation bei Gichtpatienten erhöhen)
 - Alopezie (meist total, meist reversibel)
 - Hand-Fuß-Syndrom, palmoplantare Erythrodyssäthesie
 - Infertilität
 - Leukämie (sekundär; ab 400 mg Gesamtdosis)
 - Phlebitis
 - Leberenzymerrhöhung, Dermatitis, Mukositis
 - Anaphylaktoide Reaktionen
- **Wechselwirkungen**
 - Erhöhung der Nephro- und Neurotoxizität durch Kombination! Insbesondere verstärkte Neurotoxizität in Kombination mit Paclitaxel und Docetaxel
 - Verstärkung der Ototoxizität durch Lärm, ZNS-Bestrahlung, Anämie, Kombination mit Ifosfamid
 - Mögliche Verminderung der Ototoxizität durch Coenzym A, Verminderung der Neurotoxizität durch Glutathion
 - ! **Keine Gabe von Schleifendiuretika, Aminoglykosiden, Cephalosporinen oder Amphotericin B in Kombination mit Cisplatin.**
 - Vorsicht bei Anwendung von renal eliminierten Kontrastmitteln/Methotrexat
 - Wirkung von Phenytoin erniedrigt
 - Wirkung von Cisplatin erhöht bei Gabe von Verapamil (Isoptin®), Metoclopramid (MCP, Paspertin®)
 - Paclitaxel: bei Kombinationstherapien Cisplatin/Paclitaxel zuerst Gabe von Cisplatin. Antagonismus mit Paclitaxel bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Cisplatin!
 - **Paravasat**

Gewebsreizend-nekrotisierend (je nach Konzentration < oder >0,4 mg/ml): DMSO (4–6× täglich über 7–14 Tage betupfen und trocknen

lassen) und trockene Kälte (mehrmals täglich für 15 min). Chirurgisches Konsil innerhalb von 3 Tagen. Antidot bei Überdosierung: Natriumthiosulfat bis 500 mg/kg KG i.v. (► Kap. 5.19.4).

■ Besonderheiten

Cisplatin erfordert aufwändige Hyperhydratation, in Kombination mit forcierter Diurese. Aufgrund der kumulativen Neuro- und Ototoxizität ab 100–200 mg/m² wird ein Monitoring für Hörstörung und Neuropathie empfohlen. Zum Beispiel vor jedem Zyklus kursorische neurologische Untersuchung (Schriftprobe, Eruiierung von Parästhesien, Sprech- und Sprachstörungen) und bei Anhalt für Hörminderung HNO-ärztliches Konsil mit Audiometrie.

2.14.4 Carboplatin (Carboplatin[®], Carbomedac[®])

■ Indikationen

- Off-label: Melanom (Paclitaxel/Carboplatin-Kombinationstherapie), Merkelzellkarzinom (MCC)
- Zugelassen: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals, Ovarialkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome

■ Anwendung (siehe Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.5)

Carboplatin-Protokolle

- **Kombinationstherapie:** AUC (4–)6 Carboplatin mit Paclitaxel 225 mg/m² alle 3 Wochen; ab 5. Zyklus AUC 5 Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m²
- **Monotherapie:** AUC 5–7 oder 400 mg/m² Carboplatin i.v. alle 4 Wochen

- $AUC [mg/ml] \times (Kreatinin-Clearance [ml/min] + 25) = [mg]$
- Infusion über 1 h. Aluminiumfreies Infusionsbesteck (Aluminium vermindert die

Carboplatinwirkung). In 0,9% NaCl-Lösung kann aus Carboplatin Cisplatin entstehen

- Prä- und Posthydratation: K, Ca, Mg in 500–1000 ml NaCl + 10–25 mg Mannitol; Cave: Nierenfunktionsstörung, Flüssigkeitshaushalt
- Vorher: 5-HT₃-Antagonist z. B. Ondansetron (Zofran[®]), Dexamethason (Fortecortin[®]), KCl
- Hinterher: KCl, 5-HT₃-Antagonist
- d2, 3: 5-HT₃-Antagonist
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten; regelmäßige Audiometrie
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

■ Wirkung

Kovalente Bindung an DNA und Protein. Bifunktionelles Alkylans. DNA-Interkalation und Strangbrüche.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: vorwiegend renal
- Keine Bioverfügbarkeit p.o.
- P-HWZ: initial 1,5 h; terminal 3–6 h
- Nicht-enzymatische intrazelluläre Aktivierung zu reaktiven Platinkomplexen (analog zu Cisplatin)
- Bessere Liquorgängigkeit als Cisplatin

■ Kontraindikationen

- Schwere Nierenschäden (GFR <30 ml/min)
- Schwere Myelosuppression
- Bei Hörschäden vorher Audiometrie

■ Nebenwirkungen (► Tab. 2.37)

Besser verträglich als Cisplatin, deutlich verminderte Nephrotoxizität und Ototoxizität, deutlich verminderte Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen. Jedoch stärkere myelosuppressive Wirkung.

- Myelosuppression: Thrombopenie bei ca. 30% der Patienten <50 000/μl, Leukopenie bei ca. 20% der Patienten <2000/μl – Nadir 2.–3. Woche, nach 28 Tagen meist Ausgangswert erreicht; Hb-Abfall <9,5 g/dl bei der Hälfte der Patienten
- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen; akut + verzögert [selten v. a. nach 6–24 h])

■ **Tab. 2.37** Typische Nebenwirkungen von Carboplatin. (Aus Retz u. Gschwend 2010)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Nausea	5-HT3-Antagonisten, ggf. Dexamethason d1
Neurotoxizität und Ototoxizität	Regelmäßige Audiometriecontrollen
Nephrotoxizität	Ausreichende Flüssigkeitssubstitution
Myelosuppression (Thrombozytopenie)	Blutbildkontrollen

- Nephrotoxizität, meist reversibel (Dosisanpassung entsprechend der Kreatinin-Clearance)
- Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie)
- Neurotoxizität (<10%): periphere Parästhesien, Taubheitsgefühl, Sehstörungen (Einzelfälle), metallischer Geschmack, Ototoxizität, Tinnitus bei 1%, Hörverlust, Hochtonschwerhörigkeit, Schwindel
- Hyperurikämie ca. 25%
- Alopezie (selten)
- Erythem, Pruritus
- Infertilität: Störungen der Spermatogenese und der Ovulation (z. T. permanent)
- Leberenzymerrhöhung 15–36% (meist reversibel)
- Koronarspasmen (AkdÄ-Meldung)
- Schmerzen an der Injektionsstelle (im Gegensatz zu Cisplatin Irritans, kein Vesikans)
- **Wechselwirkungen**
 - Erhöhung der Nephro- und Neurotoxizität durch Kombination mit Schleifendiuretika, Aminoglykosiden!
 - Wirkung von Phenytoin erniedrigt
 - Bei Kombinationstherapie Carboplatin/Paclitaxel: Gabe von Carboplatin **nach** Paclitaxel
 - Radiosensitizer

■ Paravasat

Ruhig stellen (gering gewebsschädigend). Antidot bei Überdosierung: Natriumthiosulfat (Siehe ► Kap. 5.19.4).

➤ **Carboplatin ist weniger nephro- und ototoxisch als Cisplatin, jedoch stärker myelosuppressiv.**

2.14.5 Oxaliplatin (Eloxatin®)

■ Indikationen

- Melanom, Kopf-Hals-Tumoren
- Zugelassen: kolorektales Karzinom

■ Anwendung

- **Kombinationstherapie:** 85–100 mg/m² Oxaliplatin als 2 h-Infusion alle 2 Wochen mit 5-FU + Folsäure
- **Monotherapie:** 130 mg/m² Oxaliplatin als 2-h-Infusion alle 3 Wochen

■ Wirkung

Diaminocyclohexanplatinderivat. Neue Entwicklung der Platinverbindungen. Bindet sehr rasch an DNA-Stränge und führt im Vergleich zu Cisplatin zu stabileren DNA-Crosslinks. Im Gegensatz zu Cisplatin werden die DNA-Oxaliplatin-Produkte in der G2-Phase nicht von DNA-Mismatch-Reparaturkomplexen erkannt und entfernt. Im Vergleich zu Cisplatin effektivere Hemmung der Replikation und Transkription.

■ **Pharmakokinetik**

- Elimination: renal, nicht-enzymatischer Abbau
- P-HWZ: terminal 9 Tage, geringe Plasmaspiegel noch nach 22 Tagen nachweisbar
- Spontane Bildung aktiver Metaboliten
- Im Gegensatz zu Cisplatin jedoch keine Akkumulation im Plasma
- Oxaliplatin kann ohne zusätzliche Hydratation angewandt werden

■ **Kontraindikationen**

- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Myelosuppression
- Periphere Neuropathie
- Platinunverträglichkeit

■ **Nebenwirkungen**

Im Vergleich zu Cisplatin keine signifikante Nephrotoxizität und daher ohne zusätzliche Hydratation anwendbar. Keine Ototoxizität. Kein Haarverlust.

- Kumulative periphere Neurotoxizität (periphere Neuropathie, Parästhesien, Dysästhesien im Larynx/Pharynx mit Atem- und Schluckbeschwerden); meist Besserung der Symptomatik 3–6 Monate nach Therapieende
- Geringe Myelosuppression (Granulozytopenie)
- Keine signifikante Nephro- oder Ototoxizität
- Leberenzymhöhung (transient)
- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen)
- Erythem, Exanthem, Onycholyse, Alopezie (selten, mäßiggradig)
- Allergische Reaktionen, Fatigue, Arthralgien

■ **Paravasat**

Gewebsnekrotisierend: keine kalten Umschläge.

2.14.6 **Vincristin (Vincristin[®], Oncovin[®], Cellcristin[®])**

■ **Indikationen**

- Off-label: Melanom, Kaposi-Sarkom, CTCL
- Zugelassen: Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, metastasierendes Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Sarkom (osteogenes Sarkom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom), therapierefraktäre idiopathische Thrombopenien (Morbus Werlhof)
- Positive Empfehlung durch G-BA: Merkelzellkarzinom in Kombination mit Doxorubicin 45–50 mg/m² Tag 1, Cyclophosphamid 1000 mg/m² Tag 1 und Vincristin 1,4 mg/m² (maximale Dosis 2 mg) Tag 1 mit Wiederholung am Tag 22

■ **Anwendung**

- **Monotherapie:** 1,4 mg/m² Vincristin i.v. 1× wöchentlich
- Im Rahmen des **CHOP**-Schemas (1,4 mg/m²): Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v., Doxorubicin [Hydroxydaunorubicin] 50 mg/m², Vincristin/Oncovin 1,4 mg/m² i.v. (maximal 2 mg absolut), Prednisolon 100 mg p.o. d1–5, alle 3 Wochen
- Im Rahmen des **BOLD**-Schemas (1 mg/m²): BOLD: Bleomycin 15 mg i.v. d1 und 4; Vincristin/Oncovin 1 mg/m² i.v. d1 und 5; Lomustin 80 mg/m² p.o. d1; DTIC 200 mg/m² i.v. d1–5 (alle 4–6 Wochen)
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten, regelmäßige neurologische Untersuchung (bei kumulativen Gesamtdosen von >20 mg kumulative Neurotoxizität); Obstipationsprophylaxe
- Direktes Bilirubin > 3 mg/dl Dosisreduktion um 50%

! **Vincristin nicht in Kombination mit anderen neurotoxischen Substanzen. Keine gleichzeitige Gabe von Itraconazol, INH, CyA (hemmen CYP3A4) oder Nifedipin (verminderte Clearance von Vincristin). Vincristin setzt den Phenytoinspiegel herab, den Digoxinspiegel herauf.**

■ Wirkung

Mitoseinhibitoren. Bindung an Mitosespindeln, Mitose-Stopp, Hemmung der RNA-Synthese. Zellzyklusspezifische Wirkung in G2- und M-Phase.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: hepatische Metabolisierung (p450), biliäre Exkretion (>80%), Dosis an Bilirubinspiegel anpassen
- Verabreichung i.v.
- P-HWZ: 5 min, terminal 85 h (deutlich längere Retention im Körper als bei den anderen Vincaalkaloiden)
- Schlechte Liquorgängigkeit
- Embryotoxisch und fetotoxisch

■ Kontraindikationen

- Leberfunktionsstörungen
- Neuromuskuläre Störungen
- Myelosuppression
- Obstipation

■ Nebenwirkungen (Tab. 2.38)

- Neurotoxisch (axonale Degeneration) mit sensiblen Störungen, Schmerzen, Lähmungen, Ataxie, Optikusatrophie, Krampfanfällen
- Anaphylaktoide Reaktionen, Exanthem, Ödeme
- Hypersensitivitätspneumonitis (exogen-allergische Alveolitis)
- Obstipation, Bauchkrämpfe, paralytischer Ileus (häufig), Stomatitis, Diarrhö (durch autonome Neuropathie)
- ADH ↓: Wasserretention, Hyponatriämie → Trinkmenge einschränken! Kardiovaskulär: Hyper- oder Hypotonie
- Alopezie (mäßiggradig reversibel)
- Myelosuppression nur selten und geringgradig, meist Neutropenie: Nadir 1 Woche
- Infertilität
- Radiation-Recall (Wiederauftreten von strahlentherapiebedingten Hautveränderungen)
- Fieber, Myalgien, Muskelkrämpfe
- Pankreatitis (selten)

Tab. 2.38 Typische Nebenwirkungen von Vincristin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Neurotoxisch	
Anaphylaktoide Reaktionen	Symptomatisch
Wasserretention	Trinkmenge einschränken
Obstipation	Prophylaxe
Radiation-Recall	

- Nausea (minimal emetogen)
- Kardiotoxische Reaktionen (selten)

■ Wechselwirkungen

- Herabsetzung des Phenytoin- und Digoxinspiegels
- Gabe von Ciclosporin A (CyA) und Bestrahlung können periphere Neurotoxizität erhöhen
- Erhöhung der Neurotoxizität bei Gabe von Cisplatin, Etoposid, Paclitaxel
- Erhöhte Ileusgefahr bei Gabe von Opiaten
- CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Toxizität (Kalziumantagonisten, v.a. Nifedipin, Erythromycin, Antidepressiva, Cimetidin), nicht zusammen mit Itraconazol, Isoniazid (INH)
- Keine Kombination mit Filgrastim oder Mitomycin

■ Paravasat

Gewebsnekrotisierend: Hyaluronidase 1500 I.E. auf 10 ml Aqua ad injectionem subkutan um das Paravasatgebiet umspritzen und unmittelbar anschließend trockene Wärme (Hotpack/Wärmflasche bis 4× täglich über 15 min). Bei Augenkontakt Gefahr von Hornhautulzerationen.

2.14.7 Vindesin (Eldisine®)

■ Indikationen

- Melanom, Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, Lymphom, Leukämie, Mammakarzinom, Hodenkarzinom
- Zugelassen: ALM, CML, M. Hodgkin, Bronchialkarzinom

■ Anwendung

- **Monotherapie:** 3 mg/m² Vindesin i.v., als Bolus/Push oder als Kurzinfusion (50 ml, 20–30 min)
- **DVP:** DTIC 450 mg/m² i.v., Vindesin 3 mg/m² i.v., Cisplatin 50 mg/m² i.v. d1 und 8, alle 3–4 Wochen (Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.7)
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten, Obstipationsprophylaxe, regelmäßige neurologische Untersuchung
- Dosis an Bilirubinspiegel anpassen (direktes Bilirubin >3 mg/dl → 50% Dosisreduktion)

■ Wirkung

Mitoseinhibitor. Bindung an Tubulin, dadurch keine Bildung einer Mitosespindel und Mitosestopp, Hemmung der RNA-Synthese. Zellzyklusspezifische Wirkung in der G2- und M-Phase.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: wie Vincristin; 90% über Leber (über Cytochrom p450: CYP3A4), 10% renal
- Verabreichung i.v., Bioverfügbarkeit 0% p.o.
- P-HWZ: initial 5 min, terminal 20 h
- Schlechte Liquorgängigkeit

■ Kontraindikationen

- Schwere Knochenmarkdepression
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Neuromuskuläre Störungen

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.39)

Wie Vincristin, jedoch weniger stark neurotoxisch, dafür vermehrt Alopezie und stärker myelosuppressiv.

■ Tab. 2.39 Typische Nebenwirkungen von Vindesin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Obstipation	Prophylaxe
Erhöhte Krampfneigung	Bei Hirnmetastasen Gabe von Antiepileptika
Neurotoxizität	

- Periphere Neuropathien, i. d. R. reversibel. Sie treten meist im Verlauf von 3–4 Monaten auf und beginnen mit Sensibilitätsverlust an Fingern und Zehen, der bis zu Einschränkungen der groben Kraft der Extremitäten führen kann
- Obstipationsprophylaxe, sonst Gefahr des Ileus
- Hyperurikämie → Gefahr der akuten Niereninsuffizienz
- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie): Nadir 4.–10. Tag (1 Woche)
- Exantheme
- Kreislauf- und kardiovaskuläre Störungen (Hypertonie, Thromboembolien)
- **Bronchospasmen**, akutes Lungenödem!
- Myalgien, Muskelkrämpfe
- Wenn ZNS-Metastasen: Prophylaktisch Antiepileptika!
- Nausea/Erbrechen (minimal emetogen)
- Mukositis
- Alopezie (häufig, aber moderat)
- Infertilität: Störung der Spermatogenese und Ovulation
- Phlebitis (Intimareizungen)
- Radiation-Recall
- Fieber, Pankreatitis (selten)

■ Wechselwirkungen

Wie Vincristin.

- CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Toxizität (Itraconazol, Kalziumantagonisten v. a. Nifedipin, Erythromycin, Antidepressiva, Cimetidin)

- Cave Leberbestrahlung! Verminderter Wirkspiegel von Phenytoin, erhöhte Krampfneigung
- Erhöhung der Neurotoxizität bei Gabe von Cisplatin, Etoposid, Paclitaxel
- Erhöhte Ileusgefahr bei Gabe von Opiaten

■ Paravasat

Gewebsnekrotisierend: Hyaluronidase 1500 I.E. subkutan umspritzen und unmittelbar anschließend trockene Wärme (Hotpack/Wärmflasche bis 4× täglich über 15 min). Bei Augenkontakt Gefahr von Hornhautulzerationen.

2.14.8 Fotemustin (Muphoran®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom, inklusive Hirnmetastasen, bei Lebermetastasen auch intraarteriell in Lebergefäße
- Zugelassen: In anderen Ländern z. B. Österreich, Israel für metastasiertes Melanom als Monotherapie oder in Kombination mit DTIC

■ Anwendung

– Monotherapie:

- 100 mg/m² Fotemustin i.v. an d1, 8, 15, dann 5 Wochen Pause, dann alle 3 Wochen einmalig 100 mg/m² Fotemustin i.v.
- 100 mg/m² Fotemustin i.v. d1 und 8 dann alle 3–4 Wochen; bei vorausgegangener First-line-Therapie
- **Intraarteriell:** 100 mg/m² Fotemustin i.a. an d1, 8, 15, 22, 57 (über Perfusorspritze); Applikation in Arteria hepatica über 4 h
- Vorher: Augenarzt (Retinaatrophie)
- Fotemustin ist lichtempfindlich! Lösung ist instabil, daher innerhalb von 4 h verwenden!

■ Wirkung

Alkylierend, Nitrosoharnstoff (Nitroseurea), überwindet Blut-Hirn-Schranke, intrazellulär rasche nicht-enzymatische Abspaltung der reaktiven alkylierend wirkenden Substanz.

■ Ansprechrates

- Melanom: Ansprechrates bis 7–16%, mediane Überlebenszeit 7 Monate (Avril, 2004; Mornex et al. 2003)
- Uveamelanom: Ansprechrates 8%, mediane Überlebenszeit 12 Monate (Becker, 2000)
- Intraarterielle Leberinfusionstherapie: Ansprechrates 40%, mediane Überlebenszeit 14 Monate (Leyvraz et al. 1997). DTIC vs. Fotemustin: Zeit zum Auftreten von Hirnmetastasen DTIC: 7,2 Monate vs. Fotemustin: 22,7 Monate (Avril et al. 2004; Chang et al. 1994), DTIC + Fotemustin: 12% Ansprechen (Aamdal et al. 2002)

■ Pharmakokinetik

- Elimination: vorwiegend renal
- Stark lipophil, Bioverfügbarkeit 0% p.o.
- P-HWZ: 83 h!
- Sehr gute Liquorgängigkeit

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.40)

- Myelosuppression: später Nadir nach 4–5 Wochen, prolongierte und kumulative Hämatotoxizität; verstärkt wenn Alter >50 Jahre
- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen)
- Leberenzymerrhöhung: Anstieg von Transaminasen, AP, Bilirubin – insbesondere bei Niereninsuffizienz engmaschig kontrollieren
- Fieber, Pruritus
- Phlebitis: Irritans, lokale Venenreizung durch Hilfsstoff Ethanol und bei zu rascher Infusion (<1 h)
- Diarrhö
- Hyperurikämie
- Neurologische Veränderungen (Parästhesien, Geschmacksstörungen, Desorientiertheit)
- Infertilität
- Retinaatrophie

■ Wechselwirkungen

- DTIC – akutes respiratorisches Stresssyndrom (acute respiratoric distress syndrome; ARDS), myelodysplastisches Syndrom

■ **Tab. 2.40** Typische Nebenwirkungen von Fotemustin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Nausea	5-HT ₃ -Antagonisten, ggf. Dexamethason, d1–3 und Aprepitant d1–3
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Leberenzym erhöhungen	Wöchentliche Kontrollen der Leber- und Nierenwerte

- Die Fotemustinwirkung wird erhöht durch Cimetidin, Ranitidin, Verapamil, Interferon, Metronidazol
- Senkt Phenytoinspiegel
- **Paravasat**
Gewebsreizend: ruhig stellen.
- Sonnenschutz von Händen und Füßen, sonst Gefahr der Onycholyse
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Leber- und Nierenwerten, kardiale Abklärung
- Dosisreduktion bei Myelosuppression (v. a. bei Leberfunktionsstörungen), Mukositis, Neuropathie

2.14.9 Paclitaxel (Taxol®)

- **Indikationen**
 - Off-label: metastasiertes Melanom
 - Zugelassen: Kaposi-Sarkom second line, Mamma-, Ovarial-, Bronchialkarzinom
- **Anwendung (siehe Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.5)**
 - **Kombinationstherapie:** Paclitaxel/Carboplatin: Paclitaxel 225 mg/m² über 3–6 h, Carboplatin AUC 6 über 0,5–2 h alle 3 Wochen
 - **Monotherapie:**
 - 175 mg/m² Paclitaxel über 3 h alle 3 Wochen
 - 100 mg/m² Paclitaxel über 3 h alle 2 Wochen bei AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkom
 - Über Filter und PVC-freies Besteck wegen Lösungsvermittler Cremophor (löst Weichmacher heraus)!
 - Gefahr der Hypersensitivität, daher Prämedikation 30 min vorher (Dexamethason 20 mg i.v., Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg i.v., Diphenhydramin 50 mg oder anderes Antihistaminikum i.v.). Vitalparameterkontrolle alle 10–15 min in der ersten Stunde! Notfallsausrüstung bereithalten
- **Wirkung**
Extrakt aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*). Bildung anomaler Mikrotubuli dadurch Inhibition der Depolymerisation, wodurch stabile funktionsgestörte Tubuli entstehen. Mitoseinhibition. Es kommt zu einer Akkumulation der Zellen in der G₂/M-Phase. Zellzykluspezifische Wirkung in der M-Phase. Ferner induziert Paclitaxel p53-abhängige Apoptose. Hohe Verweildauer im Gewebe.
- **Pharmakokinetik**
 - Elimination: hepatischer Metabolismus (Hydroxylierung) über die Cytochrom p450-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 zu 7-Epitaxol. 90% hepatisch, 10% renal
 - P-HWZ: 12–24 h
 - Keine Liquorgängigkeit
- **Kontraindikationen**
 - Schwere Leberfunktionsstörung (Bestimmung von Quick-Wert, Cholinesterase, Albumin)
- **Nebenwirkungen (■ Tab. 2.41)**
 - Myelosuppression v. a. bei eingeschränkter Leberfunktion, insbesondere Neutropenien: Nadir 8.–10. Tag, Erholung nach 2–3 Wochen

■ **Tab. 2.41** Typische Nebenwirkungen von Paclitaxel

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hypersensitivitätsreaktion	Prämedikation mit Dexamethason, Clemastin und Cimetidin bzw. Ranitidin
Kardiotoxizität	Monitoring der Herzfunktion
Hypotoner Schock	Engmaschige Blutdruckkontrollen bei Paclitaxel-Infusion, Infusionszeit: 3 h
Neurotoxizität (Parästhesien)	Cave: bei Paclitaxel-Dosierung >250 mg/m ² Arthralgie und Myalgie
Hepatotoxizität	
Myelosuppression (Neutropenie)	Blutbildkontrollen (Nadir 8.–10.Tag)

- Neurotoxisch bei >250 mg/m² oder kumulativ >1000 mg/m² v. a. periphere Neuropathie, sonst Taubheit, autonome Neuropathie, paralytischer Ileus, Obstipation, Bauchkrämpfe – reversibel
- Hypersensitivitätsreaktionen durch Detergens (Cremophor) ca. 2–4%: Hypotonie, Angioödem, Bronchospasmus, Urtikaria, Hypersensitivitätspneumonitis, exogen-allergische Alveolitis
- Kardiotoxisch: Bradykardie, Kardiomyopathie, Überleitungsstörungen, Herzrhythmusstörungen/supraventrikuläre Tachykardien, Hypertonie, Thromboembolien
- Pseudomembranöse Kolitis
- Arthralgie, Myalgie
- Leberenzymerrhöhung, Leberzellnekrose (sehr selten)
- Nausea (gering emetogen)
- Mukositis, Diarrhö
- Alopezie (häufig und nahezu komplett)
- Onycholysen (Lichtschutz)
- Radiation-Recall, Recall nach Extravasaten und erneuter Paclitaxel-Gabe
- **Wechselwirkungen**
- Vorsicht bei Medikamenten, die CYP3A4 inhibieren (Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Imidazol-Antimykotika, Verapamil, Diltiazem) oder induzieren (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Efavirenz, Nevirapin)

- Paclitaxel **vor** Cisplatin/Carboplatin und Cyclophosphamid in Kombinationschemotherapien (Cisplatin/Carboplatin antagonisieren die Wirkung von Paclitaxel), aber **nach** Doxorubicin (Paclitaxel vermindert die Clearance von Doxorubicin, dadurch erhöhte Toxizität).

■ **Paravasat**

Gewebsnekrotisierend: Hyaluronidase bis zu 1500 I.E. in das Paravasatgebiet infiltrieren. Keine Wärme. Chirurgisches Konsil innerhalb von 3 Tagen. Evtl. Recall bei nachfolgenden Paclitaxeltherapien!

2.14.10 Docetaxel (Taxotere®)

■ **Indikationen**

- Off-label: Melanom, Angiosarkom
- Zugelassen: Mammakarzinom, Bronchialkarzinom

■ **Anwendung**

- 100 mg/m² Docetaxel i.v. d1, alle 3 Wochen
- Infusionsdauer mindestens 60 min, da sonst erhöhtes Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion
- Zusätzlich 16 mg Dexamethason vor Docetaxel-Gabe d-1, d1, d2 bis zu d5. Behandlung von Hautreaktionen mit einer Cycloheximid-haltigen Glycerinsalbe

- Leberfunktionsstörungen: Dosisreduktion auf 75 mg/m^2 bei 1,5-facher Transaminasenerhöhung
- **Wirkung**
Taxan, das semisynthetisch aus der europäischen Eibe gewonnen wird. Stabilisierung der Tubulinpolymere, hemmt Spindelfunktion, Mitose-Stopp. Zellzyklusspezifisch: M-Phase. Ansprechen bei 14–17% der Patienten.
- **Pharmakokinetik**
 - Elimination: Metabolismus über Cytochrom p450, überwiegend hepatisch
 - P-HWZ: 8–12 h
 - Schlechte Liquorgängigkeit
- **Nebenwirkungen (■ Tab. 2.42)**
 - Myelosuppression (Neutro- und Thrombopenie, Anämie): Nadir 8.–10. Tag, Erholung nach 2–3 Wochen
 - Hypersensitivitätsreaktionen: Blutdruckabfall, Dyspnoe, Bronchospasmus, Angioödem durch Detergens (Polysorbat) – bei Docetaxel seltener und weniger schwere Hypersensitivitätsreaktionen als bei Paclitaxel, da kein Cremophor
 - Ödembildung (Wasserretentionssyndrom)
 - Alopezie (nahezu komplett),
 - schmerzhafte makulopapulöse/bullöse Hautreaktionen z. T. mit Nagelveränderungen/Onycholysen (Lichtschutz!)
 - Akrale Erytheme, Hand-Fuß-Syndrom/palmoplantare Erythrodyästhesie
 - Leberenzymerrhöhung
 - Neuropathie
 - Nausea/Erbrechen (gering emetogen)
 - Mukositis, Diarrhö
 - Myalgien, Arthralgie
 - Arrhythmien, Herzversagen
 - Radiation-Recall
- **Wechselwirkungen**
 - CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Toxizität (Kalziumantagonisten, Erythromycin, Antidepressiva, Cimetidin; siehe auch Kapitel 5.20).
 - Docetaxel ist ein Radiosensitizer.
 - Docetaxel **vor** Carboplatin und Cyclophosphamid in Kombinationschemotherapien und **nach** Doxorubicin (Docetaxel vermindert die Clearance von Doxorubicin).

■ **Tab. 2.42** Typische Nebenwirkungen von Docetaxel. (Nach Retz u. Gschwend 2010)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hypersensitivitätsreaktionen (Blutdruckabfall, Bronchospasmus)	Begleitende Dexamethason-Therapie mit $2 \times 8 \text{ mg}$ oral an den Tagen –1, 1 und 2
Flüssigkeitsretentionssyndrom	Begleitende Dexamethason-Therapie mit $1 \times 8 \text{ mg}$ oral an den Tagen 2–5
Nagelveränderungen und Onycholysen	Kühlung der Finger und Zehen während der Docetaxel-Infusion
Alopezie	Kältekappe
Mukositis	Mundspülung mit Dexpanthenol, Benzocain-Lösung oder Salbeitee
Myelosuppression (Neutropenie)	Blutbildkontrollen
Palmoplantare Erythrodyästhesie	
Konjunktivitis und vermehrte Tränensekretion	
Makulopapulöse und/oder bullöse Hautreaktionen	
Radiation-Recall	

■ **Paravasat**

Gewebsreizend-gewebsnekrotisierend: ruhig stellen.

2.14.11 Carmustin, BCNU (Carmubris®)

■ **Indikationen**

- Off-label: metastasiertes Melanom, lokal für CTCL
- Zugelassen: Hirntumoren (Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom, Ependymom, metastasierte Hirntumoren), multiples Myelom, Morbus Hodgkin, Lymphosarkom, maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich

■ **Anwendung**

- **Monotherapie:** 200 mg/m² Carmustin alle 6 Wochen bei nicht vorbehandelten Patienten
- **BHD-Schema** (Carmustin [BCNU] 150 mg/m² i.v. d1, nur jeden 2. Zyklus + Hydroxyurea [Litalir®] 1,5 g/m² p.o. d1–5 + DTIC 150 mg/m² i.v. d1–5, alle 4 Wochen)
- Dosierung in Abhängigkeit des Blutbildes (■ Tab. 1.13)
- Vorher: Spermakonservierung, Lungenfunktion überprüfen (unter 70% der erwarteten forcierten Vitalkapazität oder der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ist das Risiko für Lungentoxizität stark erhöht, ebenso bei Rauchern, Vorbestrahlung der Lunge oder vorbestehenden Infiltraten)

■ **Wirkung**

Monofunktionelles Alkylans (DNA-, RNA-Alkylierung). Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese. Nicht zellzyklusspezifisch (auch G₀-Phase) also auch auf ruhende Zellen zytozid. Überschreitet die Blut-Hirn-Schranke in antineoplastisch wirksamer Menge.

■ **Pharmakokinetik**

- Elimination: Schnelle Elimination aus dem Plasma (5 min), renal und etwas hepatisch; hepatischer Metabolismus durch mikrosomale Enzymoxidationssysteme
- P-HWZ: 20–70 min
- Sehr gute Liquorgängigkeit (>50%)
- Embryotoxisch und fetotoxisch

■ **Nebenwirkungen** (■ Tab. 2.43)

- Myelosuppression, prolongiert und kumulativ, Leukozyten- und Thrombozytennadir verzögert nach 3–5 Wochen
- Nausea/Erbrechen (hoch emetogen: Beginn nach 1–2 h, Dauer 8–24 h)
- Mukositis, gastrointestinale Ulzera
- Hepatotoxizität, transient, bis hin zu VOD
- Nierenfunktionsstörung
- Toxische Lungenschädigung in bis zu 30% (pulmonale Infiltrate, interstitielle Pneumonitis und/oder Lungenfibrose; dosisabhängig und evtl. Jahre verzögert)
- Allergische Reaktionen
- Alopezie
- Neurotoxizität: Verwirrtheit, hirnorganisches Psychosyndrom, Neuroretinitis, Optikusneuritis, Ataxie
- Gynäkomastie, Brustschmerz

■ **Tab. 2.43** Typische Nebenwirkungen von Carmustin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Nausea	5-HT ₃ -Antagonisten, Dexamethason d1–3 und Aprepitant d1–3
Hepatotoxizität inklusive VOD	
Lungenschäden	
Neurotoxizität	

- Infertilität, Impotenz, Schädigung des Erbgutes
- Fieber, Infekte
- **Wechselwirkungen**
- Kein Cimetidin oder Metronidazol (sonst verstärkte myelosuppressive Wirkung)
- Verminderte Wirkung durch Phenobarbital
- Akute Erblindung in Kombination mit Doxorubicin

- **Paravasat**

Gewebsreizend-gewebsnekrotisierend: ruhig stellen.

2.14.12 Lomustin (Cecenu®)

- Zugelassen: Metastasiertes Melanom (BOLD-Schema), M. Hodgkin (second line), Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom), Hirntumore und Hirnmetastasen
- **Anwendung**
- **Monotherapie:**
 - 70–100 mg/m² (= 1,6–2,3 mg/kg KG) Lomustin p.o. alle 6 Wochen (Kapseln à 40 mg)
 - 130 mg/m² Lomustin p.o. d1, dann alle 6 (–8) Wochen
- **BOLD:** Bleomycin 15 mg i.v. d1–4; Vincristin/Oncovin 1 mg/m² i.v. d1 und 5; Lomustin 80 mg/m² p.o. d1; DTIC 200 mg/m² i.v. d1–5 (alle 4–6 Wochen)
- Auf nüchternen Magen mit reichlich Flüssigkeit z. B. abends vor dem Schlafengehen oder 3 h nach einer Mahlzeit, vorher Antiemese.

🔍 **Bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisreduktion. Kumulative Gesamtdosis soll weniger als 1000 mg/m² betragen, da sonst das Risiko einer Lungenfibrose besteht.**

- **Wirkung**

Monofunktionelles Alkylans (DNA-, RNA-Alkylierung). Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese. Gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Überschreitet die Blut-Hirn-Schranke in antineoplastisch wirksamer Menge.

- **Pharmakokinetik**

- Elimination: überwiegend renal; hepatischer Metabolismus durch mikrosomale Enzymoxidationssysteme
- Bioverfügbarkeit p.o., 30–60 min
- P-HWZ: Schnelle Elimination aus dem Plasma (5 min); 16–48 h (Metaboliten)
- Sehr gute Liquorgängigkeit (>50%)
- Embryotoxisch und fetotoxisch

- **Kontraindikationen**

- Relativ: Zöliakie (da Weizenstärke enthalten)

- **Nebenwirkungen (▣ Tab. 2.44)**

- Myelosuppression (alle Zellreihen): Thrombopenie Nadir 4.–5. Woche (über 1–3 Wochen persistierend); Neutropenie Nadir 6.–7. Woche (über 2 Wochen persistierend); kann kumulativ sein
- Nausea/Erbrechen (hoch emetogen): Beginn nach 4–6 h, Dauer 1–2 Tage
- Interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose (v. a. kumulative Dosis >1000 mg/m²)
- Nephrotoxizität (Berichte von Nierenversagen bei kumulativer Dosis >1500 mg/m²)
- Hepatotoxizität (Verminderung durch Begleitmedikation mit Phenobarbital)
- Neurologische Symptome: Apathie, Ataxie oder Stottern in Kombination mit anderen Tumortherapien; irreversible Schädigung des Sehnervs in Kombination mit Strahlentherapie
- Alopezie (selten)
- Fieber, Infekte
- Infertilität, Impotenz
- Immunsuppression, Zweitmalignome (akute myeloblastische Leukämie [AML], myelodysplastische Syndrome [MDS])

■ **Tab. 2.44** Typische Nebenwirkungen von Lomustin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Nausea	5-HT3-Antagonist + Dexamethason d1–3 + Aprepitant d1–3
Lungentoxizität (Interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose)	
Nephrotoxizität	
Hepatotoxizität	
Neurotoxizität	

■ **Besonderheiten**

Verzögerter Nadir, Monitoring für pulmonale Toxizitäten (Dyspnoe, Tachypnoe), hoch emetogen, bei Überdosierung ab 1400 mg Tod durch Multiorganversagen.

❗ **BOLD ist eine hoch emetogene, myelosuppressive, neurotoxische Polychemotherapie.**

■ **Wechselwirkungen**

- Anstieg der Myelosuppression bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin oder Cimetidin
- Verminderung der Antitumorwirkung durch Induktion mikrosomaler Leberenzyme durch Phenobarbital
- Lomustin senkt den Digoxinspiegel
- 1 h vor und nach Lomustin kein Alkohol
- Akute Erblindung in Kombination mit Doxorubicin

2.14.13 Gemcitabin (Gemzar®)

■ **Indikationen**

- Off-label: Uveamelanom, CTCL, Plattenepithelkarzinom, M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome
- Zugelassen: Pankreaskarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom, Brustkrebs, Ovarialkarzinom

■ **Anwendung (Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.6)**

- **Kombinationstherapie:** Gemcitabin 1000 mg/m² (500–3000 mg/m²; oft 1250 mg/m²) i.v. mit Treosulfan 3500 mg/m² i.v. d1 und 8 alle 4 Wochen; bei Vorchemotherapie Dosis auf 75% reduzieren
- Monotherapie: 1000–1250 mg/m² Gemcitabin i.v. d1, 8, 15, dann alle 4 Wochen
- Infusionsgeschwindigkeit 10 mg/m²/min (30 min), Verlängerung der Infusionszeit erhöht die Myelosuppression. Lösung bei Raumtemperatur nur bis 24 h haltbar, keine Lagerung im Kühlschrank (Auskristallisation)

■ **Wirkung**

Antimetabolit (Pyrimidinnukleosidanalogon), das vorwiegend zellzykluspezifisch wirkt und den Übergang von der G1- in die S-Phase blockiert. Führt durch Einbau als falsches Nukleotid in die DNA und RNA und Hemmung von DNA-Polymerasen zur Störung der DNA-Synthese (anstatt Cytidin Gemcitabintriphosphat). Desweiteren induziert Gemcitabin Apoptose. Führt zur Strahlensensibilisierung.

■ **Pharmakokinetik**

- Elimination: renal; als Prodrug intrazelluläre Umwandlung zu zytostatisch aktivem 5-Bi- und -Triphosphat. Diese werden durch enzymatische Desaminierung dann

■ **Tab. 2.45** Typische Nebenwirkungen von Gemcitabin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Grippeähnliche Symptome mit Myalgie, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen	Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Paracetamol)
Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie)	
Periphere Ödeme	
Pulmonale Toxizität (ARDS)	

rasch zu zytostatisch inaktiven Metaboliten umgewandelt

- P-HWZ: 1–2 h (14 h inaktive Metabolite)
- Keine Liquorgängigkeit
- Embryotoxisch und fetotoxisch
- **Kontraindikationen**
 - Renale Clearance unter 30 ml/min
 - Cave: Nieren- und Leberfunktionsstörung
- **Nebenwirkungen (■ Tab. 2.45)**
 - Myelosuppression mit Leukopenie, Thrombopenie, febrile Neutropenie: Nadir 10.–14. Tag, Erholung nach 3 Wochen
 - Grippeähnliche Symptome: Gliederschmerzen, Myalgien, Kopfschmerzen, Fieber (in ca. 50% nach 6–12 h)
 - Ödeme, pulmonale Toxizität (ARDS; Alveolitis)
 - Nausea/Erbrechen (gering emetogen, aber häufig)
 - Mukositis, Diarrhö
 - Transiente Leberwerterhöhung
 - Nephrotoxizität (Hämaturie, Proteinurie, Urinfärbung)
 - Hypersensitivitätsreaktion (Exantheme, Hypotonie, Atemnot, Juckreiz)
 - Praktisch keine Alopezie (selten)
 - Infertilität
 - Schwere infektiöse Komplikationen in 26%
 - Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
 - Capillary leak syndrome
 - Bullöse und erosive Dermatitis

■ Wechselwirkungen

- Radiotherapie: minimaler Abstand 7 Tage, da es sonst zu schweren Mukosiden (Ösophagitis, Pneumonitis) kommen kann
- Evtl. Auftreten eines Radiation-Recall
- Kann als Radiosensitizer eingesetzt werden

■ Paravasat

Gewebsreizend: ruhig stellen.

2.14.14 Treosulfan (Ovostat®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom, Uveamelanom, Kopf-Hals-Tumoren
- Zugelassen: Ovarialkarzinom

■ Anwendung (siehe Behandlungsprotokoll Kapitel 8.1.6)

- Applikation i.v., p.o.
- Uveamelanom: Treosulfan 3,5 g/m² i.v. d1 und 8, als Kurzinfusion (15–30 min) + Gemcitabin 1 g/m² i.v. d1 und 8, alle 3–4 Wochen
- Metronomische Chemotherapie: 500 mg/d Treosulfan p.o. abends
- Bis 24 h nach Infusion viel trinken; bei Vorchemotherapie Dosis auf 75% reduzieren
- Auch orale Protokolle: Treosulfan 750–1250 mg/d p.o. zum Essen

■ Kontraindikationen

- Lungenfunktionsstörung
- Myelosuppression: Dosisreduktion um 1 g/m^2

■ Wirkung

Bifunktionelles Alkylans. Bindung an Guanidin, DNA-Strangbrüche, DNA-Crosslinking. Zellzyklusspezifische Wirkung in S- und G2-Phase. Prodrug, aus dem nichtenzymatisch bifunktionelle alkylierende Epoxide entstehen.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: renal; Prodrug, enzymunabhängige Umwandlung in alkylierend wirkende Epoxide
- Gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Nach 4 h sind ca. 70% umgewandelt
- P-HWZ: 2 h
- Unklare Liquorgängigkeit (keine Daten)
- Embryotoxisch und fetotoxisch

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.46)

- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie) – kumulativ akzentuiert: Nadir 2.–3. Woche; Erholung nach 1–2 Wochen
- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen)
- Mukositis, Diarrhö
- Leberenzym erhöhungen und Leberfunktionsstörungen (transient) inklusive Cholestase und Ikterus
- Alopezie
- Hautpigmentierung (Bronzeverfärbung der Haut), Urtikaria

- Hämorrhagische Zystitis (sehr selten; zur Vermeidung 24 h nach der Infusion/Gabe vermehrt trinken)
- Pulmonale Toxizität (allergische Alveolitis, Pneumonie, Lungenfibrose)
- Kardiomyopathie (selten)
- Parästhesien
- Leukämie (gelegentlich)

■ Wechselwirkungen

- Wirkungsabschwächung von Ibuprofen/Chloroquin

■ Paravasat

Gewebsreizend: ruhig stellen.

2.14.15 Tamoxifen (Tamoxifen®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom im DBCT-Protokoll (DTIC + BCNU + Cisplatin + Tamoxifen) – jedoch nicht mehr empfohlen
- Zugelassen: Mammakarzinom

■ Anwendung

- 30 mg/d Tamoxifen p.o.
- Vorher: Augenarzt, Thrombozytenaggregationshemmer absetzen

■ Wirkung

Antiöstrogen. Hemmt Bindung von Östrogen an zytoplasmatischen Östrogenrezeptor. Agonist im Knochen- und Cholesterinstoffwechsel

■ Tab. 2.46 Typische Nebenwirkungen von Treosulfan

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Hämorrhagische Zystitis	24 h nach der Infusion vermehrt trinken
Nausea	5-HT3-Antagonisten + Dexamethason d1
Pulmonale Toxizität	
Hepatotoxizität	
Alopezie, Bronzefärbung der Haut	

■ **Tab. 2.47** Typische Nebenwirkungen von Tamoxifen

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Thrombembolien	Keine Thrombozytenaggregationshemmer, sorgfältige Überwachung bei marcumarisierten Patienten
Augenveränderungen	Augenärztliche Abklärung
Vaginale Blutungen	Ausschluss von Uterusmalignomen
Myalgien, Arthralgien	

■ Kontraindikationen

- Endometriumkarzinom
- Myelosuppression
- Vorbestehende Thromboembolien

■ Pharmakokinetik

- Elimination: biliäre Exkretion, hepatischer Metabolismus
- P-HWZ: 7 Tage

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.47)

- Myelosuppression: Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie
- Hitzewallungen, Zyklusveränderungen, Benommenheit, Flüssigkeitsretention
- Hyperkalzämie (v. a. bei Knochenmetastasen, zu Beginn der Therapie)
- Triglyzeride ↑
- Sehstörungen (Katarakt, Veränderungen der Kornea und Retina)
- Alopezie
- Interstitielle Pneumonitis
- Thrombosen
- Nausea/Erbrechen
- Leberenzyme ↑, Cholestase
- Angioödem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus
- Vaginale Blutungen, Ovarialzysten, Endometriuskarzinom, Endometriumhypertrophie

■ Wechselwirkungen

- Keine Thrombozytenaggregationshemmer, da Gefahr der Blutung während

thrombopener Phase, bei Einnahme von Marcumar Gerinnung sorgfältig überwachen (mögliche Verlängerung der Prothrombinzeit)

- Gleichzeitige Chemotherapie: vermehrte thromboembolische Ereignisse
- Hemmung des Cytochrom-p450-Systems, daher verzögerter Abbau aller Medikamente, die hierüber abgebaut werden

2.14.16 Melphalan (Alkeran®)

■ Indikationen

- Hypertherme Extremitätenperfusion bei Melanom, Weichteilsarkom
- Zugelassen: multiples Myelom (Plasmozytom)

■ Anwendung

- Hypertherme Extremitätenperfusion: 1,2–1,4 mg/kg KG Melphalan für die untere Extremität, 0,6–0,8 mg/kg KG Melphalan für die obere Extremität; wird in den extrakorporalen Kreislauf (Herz-Lungen-Maschine) appliziert
- 1,75 mg/kg KG Melphalan i.v. nur in NaCl, nicht länger als 1,5 h aufbewahren
- Bei Niereninsuffizienz Dosis auf 50% verringern und ausreichende Hydratation und forcierte Diurese. Unter Kreatinin-Clearance von 30 ml/min wird Behandlung nicht empfohlen.

■ Kontraindikationen

- Hypertherme Extremitätenperfusion: periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Allgemein: schwere Nierenfunktionsstörung

■ Wirkung

Alkylans. Induktion von Apoptose. DNA-Strangbrüche. Crosslinking. Wirkt zellzyklus-spezifisch in der S- und G2-Phase.

■ Ansprechrate

Ansprechrate der hyperthermen Extremitätenperfusion bei Melanom: 91% (Knorr et al. 2006); medianes Überleben 42 Monate.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: hepatisch und renal; spontaner Zerfall
- P-HWZ: 1–1,5 h bei Raumtemperatur; 45 min bei hyperthermer Perfusion
- Liquorgängigkeit unbekannt
- Embryotoxisch und fetotoxisch
- Plazentagängig

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.48)

- Nebenwirkungen bei hyperthermer Extremitätenperfusion
 - Myelosuppression (18%)
 - Wundinfektionen (17%)
 - Kompartmentsyndrom (4%)
 - Persistierende Lymphsekretion (35%)
 - Lymphozele (5%)
 - Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu Fasziotomie bzw. Amputation führten, sind beschrieben
- Allgemeine Nebenwirkungen
 - Myelosuppression: verzögert-irreversible Knochenmarkaplasie
 - Harnstoff ↑
 - Urtikaria, Ödeme, anaphylaktische Reaktionen
 - Nausea/Erbrechen (moderat emetogen)
 - Diarrhö
 - Exanthem
 - Alopezie

■ Tab. 2.48 Typische Nebenwirkungen von Melphalan in der hyperthermen Extremitätenperfusion

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Persistierende Lymphsekretion, Lymphozele	
Wundinfektion	
Nausea	
Kompartmentsyndrom	

- Muskelatrophie, Muskelfibrose, Kompartmentsyndrom
- Lebervenenokklusionssyndrom (VOD)
- Lungenfibrose (selten), Pneumonitis
- Infertilität (ovariell, z. T. permanent; Oligospermie)
- Zweitmalignome: AML, Leukämie
- Inadäquates ADH-Sekretionssyndrom

■ Wechselwirkungen

- Zusammen mit Nalidixinsäure vereinzelt hämorrhagische Enterokolitiden bei Kindern
- Zusammen mit CyA Einschränkung der Nierenfunktion
- Verminderte Wirkung bei erhöhten Glutathionspiegeln

■ Paravasat

Gewebsreizend. Wird nicht in periphere Venen appliziert.

2.14.17 Trofosamid (Ixoten®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom, maligne Lymphome, Weichteilsarkome
- Zugelassen: Leukämien, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, NHL

■ **Tab. 2.49** Typische Nebenwirkungen von Trofosfamid

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Nephrotoxizität und Blasenotoxizität	Viel trinken, häufige Blasenentleerung, evtl. Gabe von Mesna
Nausea	5-HT3-Antagonisten und Dexamethason d1
Infektionsrisiko	

■ Anwendung

- 300–400 mg Trofosfamid täglich p.o. initial, 50–150 mg Trofosfamid täglich p.o. als Erhaltungstherapie
- Kombination mit Mesna (400 mg/m²/d) zur Komplettierung von Acrolein bei vorangegangener Strahlenbehandlung des Beckens, bei vorangegangener Cyclophosphamid-Behandlung oder Harnwegserkrankungen bzw. bei Dosen >10 mg/kg KG
- Gaben vormittags, viel trinken, häufige Blasenentleerung
- Als metronomische Therapie: 50 mg Trofosfamid (Ixoten[®]) 1–0–1 in Kombination mit Pioglitazon (Actos[®]) 45 mg 1–0–0 p.o. + Etoricoxib (Arcoxia[®]) (► Kap. 4.4.2) (Arcoxia[®]) 60 mg 1–0–0 p.o.
- Vorher: Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten

■ Wirkung

Bifunktionelles Alkylans. Intrazellulär hauptsächlich Umwandlung zu Ifosfamid, nur zu einem sehr kleinen Teil zu Cyclophosphamid. Wirkt zellzyklusspezifisch in der S-Phase. Bei einer Studie zur metronomischen Therapie (Trofosfamid 50 mg (1–1–1) + Pioglitazon 60 mg + Rofecoxib 25 mg) zeigte sich ein medianes Überleben der Stadium-IV-Melanompatienten von 18,8 Monaten im Vergleich zu 8,2 Monaten mit Trofosfamid alleine (Reichle et al. 2007).

■ Pharmakokinetik

- Elimination: zu 10% renal
- Bioverfügbarkeit >75% p.o.

- P-HWZ: 3 h

- Embryotoxisch und fetotoxisch

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.49)

- Myelosuppression: Nadir 7–14 d Tage (Erholung nach 3 Wochen)
- Nephrotoxizität, Urotoxizität: Blasenfibrose, nicht-hämorrhagische Zystitis
- Leberschäden, Hepatitis, Ikterus
- Nausea/Erbrechen
- Alopezie, Dermatitis, Mukositis, Hyperpigmentierung der Haut
- Infertilität (ovariell, z. T. permanent)
- Immunsuppression; Infektionsrisiko
- Zweitmalignome: AML, Blasenkarzinome

■ Wechselwirkungen

- Verstärkung der Wirkung von Sulfonylharnstoffen
- Wirkungsverstärkung durch Barbiturate und Cimetidin

2.14.18 Busulfan (Myleran[®])

■ Indikationen

- Off-label: Melanom, Uveamelanom, essenzielle Thrombozythämie, Polycythämia vera
- Zugelassen: CML

■ Anwendung

- Induktion 0,06 mg/kg KG Busulfan p.o./d

■ **Tab. 2.50** Typische Nebenwirkungen von Busulfan

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen; Unterbrechung bei raschem Thrombozytenabfall oder Auftreten von Purpura
Interstitielle Pneumonitis	Möglichst geringe Sauerstoff-Gaben, bei Lungenschädigung absetzen
Hepatotoxizität inklusive VOD	
Alopezie	

■ Kontraindikationen

- Patienten mit hereditärer Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption
- Myelosuppression

■ Wirkung

Bifunktionelles Alkylans (DNA-Crosslinking). Alkylierung der RNA.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: renal; Metabolisierung über Cytochrom p450 und Glutathiontransferase
- Bioverfügbarkeit >50% p.o.
- P-HWZ: 2 h
- Gute Liquörgängigkeit bei höheren Dosen
- Plazentagängigkeit nicht bekannt

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.50)

- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie)
- Nausea/Erbrechen (minimal emetogen)
- Alopezie, Hautpigmentierung
- Hämorrhagische Zystitis
- Dosisabhängiges toxisches Lebervenen-okklusionssyndrom (VOD), Leberfibrose, Lebernekrose
- Pulmonale Toxizität (allergische Alveolitis, Pneumonitis, Lungenfibrose „Busulfan-lunge“)
- Teratogen, embryotoxisch und fetotoxisch
- Karzinogene Substanz mit Induktion von epithelialen Dysplasien, Leukämie

■ Wechselwirkungen

- Sauerstoffgabe oder Radiotherapie des Thorax erhöht das Risiko einer Lungenfibrose
- Busulfan verstärkt kutane Strahlenreaktionen → Radiation-Recall
- Keine gleichzeitige Gabe von Itraconazol oder Metronidazol (Zunahme der Busulfan-Exposition)
- Paracetamol vermindert Busulfan-Clearance, da es Glutathionspiegel senkt und Glutathion für Metabolismus benötigt wird

2.14.19 Etoposid (Vepesid®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom, Merkelzellkarzinom, Sarkome, akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Zugelassen: M. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, AML, multiples Myelom

■ Anwendung

- 100–120 (maximal 330) mg/m² Etoposid i.v. d1–3 oder d1–5, alle 4 Wochen
- 100–200 mg/m² Etoposid p.o. d1–5 oder d1–7, alle 3–4 Wochen
- 50–100 mg Etoposid p.o./d für 2–3 Wochen
- Langsame i.v.-Infusion über 1 h zur Vermeidung eines Blutdruckabfalls
- Nierenfunktionsstörungen: Dosisreduktion, erhöhte Toxizität bei vermindertem Serumalbumin!

■ **Tab. 2.51** Typische Nebenwirkungen von Etoposid

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Blutdruckabfall nach Etoposid-Infusion	Empfehlung: Infusionszeit 60 min
Nephrotoxizität	Ausreichende Flüssigkeitssubstitution
Neurotoxische Störungen	
Hepatotoxizität	
Alopezie	

■ Wirkung

Etoposid ist eines der Zytostatika mit der breitesten antitumoralen Effektivität. Es führt zur Blockierung der Mitose mit Stabilisierung des Topoisomerase-II-DNA-Komplexes, Induktion von DNA-Strangbrüchen, Bildung freier Radikale, Hemmung der Proteinsynthese sowie Hemmung von Membrantransportvorgängen. Nach oraler Applikation wird die Substanz zu über 50% resorbiert, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Vermindert die DNA-Reparaturkapazität und sensibilisiert gegenüber anderen Zytostatika (z. B. Alkylanzien).

■ Pharmakokinetik

- Elimination: vorwiegend renal
- Verabreichung i.v., p.o.
- Bioverfügbarkeit 50% p.o.
- P-HWZ: 6–12 h
- Hohe Plasmaproteinbindung, höchste Anreicherung in Leber, Milz, Harnblase, Nieren, Dünndarm, Hoden und Prostata
- Sehr geringe Liquorgängigkeit
- Embryotoxisch und fetotoxisch
- Plazentagängigkeit nicht bekannt

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.51)

- Myelosuppression (dosislimitierende Hämatotoxizität mit Panzytopenie)
- Neurotoxizität
- Erheblicher Blutdruckabfall (kurze Zeit nach Applikation, selten) → Infusion >1 h
- Nausea/Erbrechen (gering emetogen)

■ Wechselwirkungen

- Verstärkte Wirkung oraler Antikoagulantien

■ Paravasat

Gewebsreizend: ruhig stellen.

2.14.20 Hydroxycarbamid/ Hydroxyurea (Litalir®)

■ Indikationen

- Off-label: Melanom
- Zugelassen: myeloproliferative Erkrankungen: CML, Essentielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera

■ Anwendung

- 15–40 mg/kg KG Hydroxyurea p.o./d
- **BHD**: Carmustin (BCNU) 150 mg/m² i.v. d1, nur jeden 2. Zyklus, Hydroxyurea 1,5 g/m² p.o. d1–5, nur jeden 2. Zyklus, **DTIC** 150 mg/m² i.v. d1–5, alle 4 Wochen
- Regelmäßige Kontrolle der Blutwerte, Leber- und Nierenfunktion
- Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte reduziert werden, wenn die Anzahl der Leukozyten unter 5000/µl fällt und erhöht werden, wenn eine Leukozytenanzahl von >10.000/µl beobachtet wird. Unterbrechung bei Leukozyten <2500/µl oder Thrombozyten <100.000/µl.

■ **Tab. 2.52** Typische Nebenwirkungen von Hydroxyurea

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Wöchentliche Blutbildkontrollen
Plattenepithelkarzinome (SCC)	Regelmäßige Ganzkörperinspektionen
Ulzera	Vermehrt bei Komedikation mit Interferon; Abbruch von Hydroxyurea bei Auftreten

■ Kontraindikationen

- Patienten mit hereditärer Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption
- Reduktion bzw. Pausieren in Abhängigkeit von Myelosuppression

■ Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus von Hydroxyurea ist unbekannt. Der wichtigste Effekt scheint die Hemmung der Ribonukleotidreduktase (Nukleosiddiphosphatreduktase) zu sein. Dadurch kommt es zur Blockierung des Übergangs von der G1- in die S-Phase. Dies führt zu einer reversiblen Hemmung der DNA-Synthese und DNA-Reparatur.

■ Pharmakokinetik

- Elimination: vorwiegend renal; hepatische Metabolisierung
- Bioverfügbarkeit 80% p.o.
- P-HWZ: 2–4 h
- Liquorgängig
- Plazentagängigkeit nicht bekannt

■ Nebenwirkungen (■ Tab. 2.52)

- Myelosuppression, insbesondere Leukopenie als dosislimitierende Toxizität
- Exantheme, Erytheme, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Haut- und Schleimhautschäden, schmerzhaftes Unterschenkelulzera
- Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen
- Vaskulitiden, Gangrän
- Gastrointestinale Nebenwirkungen, Diarrhö, Mukositis

- Nausea (minimal emetogen)
- Verstärkung von Strahlenschäden (Mukositis) nach vorheriger oder gleichzeitiger Strahlentherapie, Radiation-Recall, Radiosensitizer
- Lungenschäden: allergische Alveolitis, Fibrose
- Leberenzym erhöhungen
- Kreatininerhöhung (tubuläre Nierenfunktionsstörung)
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Induktion von Hautkrebs: Plattenepithelkarzinom (SCC), Sekundärleukämie bei essenzieller Thrombozythämie und Polycythaemia vera

■ Wechselwirkungen

- Keine Kombination von Hydroxycarbamid mit antiretroviralen Substanzen (Nukleosidanaloga), da hierbei Pankreatitis und Leberschädigungen, zum Teil mit letalem Ausgang, sowie schwere periphere Neuropathien berichtet wurden.

2.15 Experimentelle Therapie

Toll-like Rezeptor Agonisten

Toll-like-Rezeptoren (TLR) spielen eine wichtige Rolle in der unspezifischen Immunantwort. TLRs erkennen Strukturen, die für Pathogene charakteristisch sind die sogenannten Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs).

Für die Tumorthherapie werden aktuell Agonisten von TLR-8 und -9 in klinischen Studien erprobt. Mit dem Imiquimod ist bereits ein

topisch anwendbarer TLR-7 Agonist zugelassen.

IDO-Inhibitoren

Das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) baut Tryptophan zu Kynurenine ab ist immun-suppressiv und wird durch Interferon-gamma reguliert (Mellor and Munn, 2004). Es wird von zahlreichen Immun- und Stromazellen gebildet wie zum Beispiel plasmacytoid dendritischen Zellen (pDC) und Myeloid-derived suppressor cells (MDSC; Chevolet et al. 2015) und spielt eine wichtige Rolle in der Immunregulation. Es hemmt die fötale Abstoßung durch mütterliche T Lymphozyten and Autoimmunprozesse wie GVHD (Jasperson et al. 2008). Es wird insbesondere in den Tonsillen und der Plazenta gebildet. Bei Tumorerkrankungen blockiert es eine wirksame Antitumorantwort z. B. durch G1-Arrest der T-Lymphozyten (Munn et al. 1999), T-Zell- und DC-Apoptose und der Förderung regulatorischer T-Zellen (Hornýák et al. 2018). Tryptophanmetabolite inhibieren weiterhin die NK-Zellfunktion. In der Melanomtherapie wurden IDO-Inhibitoren (Epcadostat, Indoximod) in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt. Epcadostat in Kombination mit Pembrolizumab zeigte eine Ansprechrate von 53% und eine Disease control rate von 74% (Gangadhar et al. 2016, Kristeleit et al. 2017). Eine Phase 3 Studie mit Epcadostat in Kombination mit anti-PD1 konnte jedoch keinen Benefit zeigen. Indoximod zeigte in Kombination mit Pembrolizumab oder Nivolumab eine Ansprechrate von 52%, eine DCR von 80% und ein medianes PFS von 13 Monaten (Zachariah et al. 2017).

Epcadostat

- **Indikationen**

Metastasiertes Melanom

- **Anwendung**

100 mg 2× täglich p.o.

- **Nebenwirkungen**

Exanthem, Arthralgie, Fieber, Juckreiz

Indoximod

- **Indikationen**

Metastasiertes Melanom

- **Anwendung**

1200 mg 2× täglich p.o. In Kombination mit Checkpoint-Inhibitor (Soliman et al. 2014, 2016); 600, 1200 und 1800 mg 2× täglich in Kombination mit Checkpoint-Inhibitor (in Studien)

- **Nebenwirkungen**

Arthritis, Gastritis, Hörveränderungen, Nephritis

2.16 Interventionelle Therapien

2.16.1 Elektrochemotherapie

- **Definition**

Die Elektrochemotherapie (ECT) ist ein nicht-thermisches Tumorablationsverfahren. Es basiert auf der lokalen Verabreichung von elektrischen Impulsen, welche die Zellmembranen für wenig penetrierende Chemotherapeutika, wie z. B. Bleomycin oder Cisplatin, durchlässig machen. Dadurch wird die Zytotoxizität der Medikamente auf die behandelten Zellen deutlich erhöht.

- **Indikationen**

- Kutane oder subkutane Melanommetastasen
- Kutane oder subkutane Metastasen bei Kopf- und Halstumoren, Mammakarzinom und anderen Primärtumoren

- **Anwendung**

Die Elektrochemotherapie wird mittels eines elektrischen Impulsgebers (z. B. Cliniporator™, Fa. IGEA, Italien) durchgeführt. Je nach Größe und Form des Tumors wird die intratumorale Elektrode (Nadelelektroden, Plattenelektroden) gewählt. Zunächst wird das Chemotherapeutikum verabreicht. Mit Bleomycin oder Cisplatin konnte bei der Verwendung im Rahmen der Elektrochemotherapie eine gute Anti-

tumor-Wirksamkeit erreicht werden, auch bei intraläsionaler Applikation der Medikamente. In einem festgelegten zeitlichen Abstand wird der Tumor dann elektrischen Impulsen ausgesetzt. Die Applikation des Stroms erfolgt 10–30 min nach der Infusion bzw. direkt nach der intratumoralen Injektion in Lokalanästhesie oder Narkose/Analgesie mittels Propofol/Remifentanyl durch einen Elektropuls-Generator (1–5000 Hz) über unterschiedliche Elektroden.

Elektrochemotherapie wird häufig in einer palliativen Situation eingesetzt, in der es um eine möglichst schonende Bekämpfung tumorassoziiierter Symptome unter einer möglichst optimalen Erhaltung der Lebensqualität geht. Das Verfahren ist hierfür aufgrund kurzer Behandlungsdauer, rascher Wirkung und einfacher Nachbehandlung geeignet. Es kann auch mit einer Systemtherapie z. B. mit Checkpoint-Inhibitoren kombiniert werden.

■ Ansprechrare

Die Ansprechrare der behandelten Metastasen liegt um die 85% (Testori et al. 2012) und die Tumorkontrollrate z. B. nach 150 Tagen bei 88% für Bleomycin i.v. (15000 IU/m² als Bolus in 30–45 s), 73% für Bleomycin intratumoral (1000 IU/cm³ pro cm³) und 75% für Cisplatin intratumoral (0,5 mg/cm³ bei einer Konzentration von 2 mg/ml; Marty et al. 2006).

■ Kontraindikationen

- Schrittmacher (Behandlung von Metastasen an den Extremitäten ggf. möglich; Mir et al. 2006)
- Antikoagulation oder Gerinnungsstörungen

■ Wirkung

Werden Zellmembranen elektrischen Feldern von ausreichend hoher Intensität ausgesetzt wird eine hohe Transmembran-Spannung induziert, die kleine „Poren“ in der Membran verursacht (Elektroporation). Dies führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit für größere Moleküle, wie einige Medikamente oder Nukleinsäuren, die normalerweise nicht die Zellmembran passieren würden. Durch die Elektroporation der

Tumorzelle ermöglicht die Elektrochemotherapie eine erhöhte Diffusion der Chemotherapeutika in das Zytoplasma, was zu erhöhten intrazellulären Medikamentenkonzentrationen und damit zu einer verstärkten Zytotoxizität führt. Da diese gesteigerte Zytotoxizität auf den lokal behandelten Tumor beschränkt ist, gibt es keine gesteigerte systemische Toxizität durch das Chemotherapeutikum.

2.16.2 Extremitätenperfusion

■ Definition

Bei der Extremitätenperfusion wird mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine eine isolierte extrakorporale Zirkulation der Extremität durch Abriegelung vom Körperkreislauf hergestellt. Unter Vermeidung systemischer Nebenwirkungen ist die Anwendung der zytostatischen Medikamente in höherer Dosierung als systemisch möglich.

■ Indikationen

- Im Bereich einer Extremität lokoregionär metastasiertes Melanom
- Extremitätensarkom

■ Anwendung

Bei der hyperthermen Extremitätenperfusion wird zunächst eine isolierte extrakorporale Zirkulation der Extremität hergestellt. Das Blut für die Extremität wird über die Herz-Lungen-Maschine oxygeniert und zirkuliert. Hierdurch können bis zu 20-fach höhere Dosierungen von zytostatischen Medikamenten (Melphalan, Actinomycin D) angewendet werden. Um die Wirkung weiter zu steigern wird aufgrund der bekannten Hitzeempfindlichkeit der Melanomzellen eine Erwärmung der Gliedmaße über den extrakorporalen Herz-Lungen-Maschinen-Kreislauf auf bis zu maximal 41°C im subkutanen Gewebe vorgenommen (Knorr et al. 2006). Die Einwirkzeit des Zytostatikums wird auf 90 min beschränkt. Es besteht die Möglichkeit, zusätzlich TNF- α zuzufügen (Cornett et al. 2006), jedoch müssen hier aufgrund des hohen Risikopotenzials zusätzliche

Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden (nuklearmedizinische Messung der Leakage-Rate, intensivmedizinische Nachbeobachtung; Grunhagen et al. 2006). Dies erfolgt beim Melanom nur in Ausnahmesituationen.

■ **Ansprechrate**

91% (Knorr et al. 2006); 75% CR (Göhl und Hohenberger 2012); medianes Überleben 42 Monate.

2.16.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

■ **Definition**

Bei der **transarteriellen Chemoembolisation (TACE)** wird nach Embolisation der Blutgefäße für die Blutversorgung des Tumorgewebes mittels Partikeln das Chemotherapeutikum intraarteriell appliziert. So werden höhere lokale Chemotherapiekonzentrationen und gleichzeitig eine lokale Ischämie erzielt. Weiterhin wird eine längere Exposition der Zellen gegenüber dem Chemotherapeutikum erreicht, da die Substanz nicht ausgewaschen wird. Insgesamt kann so bei verhältnismäßig geringen systemischen Nebenwirkungen eine zielgerichtete lokalisierte Therapie erfolgen.

■ **Indikationen**

- Bei einzelnen hepatischen Filiae z. B. bei Uveamelanom
- Hepatozelluläres Karzinom

■ **Anwendung**

In spezialisierten Zentren erfolgt die transarterielle Injektion von Chemotherapeutika (z. B. Fotemustin, Cisplatin) nach selektiver Injektion von Partikeln (stärkehaltigen Mikrosphären, Polyvinyl-Alkohol-Partikeln, ölhaltige Substanzen wie Lipiodol) oder Chemotherapie-beschichteten Beads (Doxorubicin-beschichtete LC-Beads) in die Tumor-zuleitenden Blutgefäße zur Embolisation unter angiographischer Kontrolle. So werden höhere lokale Chemotherapiekonzentrationen und gleichzeitig eine lokale Ischämie erzielt. Weiterhin wird

eine längere Exposition der Zellen gegenüber dem Chemotherapeutikum erreicht, da die Substanz nicht ausgewaschen wird.

■ **Ansprechrate**

39%; OS 7,7 Monate bei vorbehandelten Patienten mit Lebermetastasen (Ahrar et al. 2011).

2.16.4 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

■ **Definition**

Bei der **selektiven internen Radiotherapie (SIRT)** oder Radioembolisation erfolgt eine Embolisation der Blutgefäße für die Blutversorgung des Tumorgewebes in der Leber mittels radioaktiver Partikel. Dadurch resultiert eine lokale Bestrahlung der Metastasen mit 10-fach höheren Dosen im Vergleich zum restlichen Lebergewebe.

■ **Indikationen**

- Lebermetastasen beim Melanom und anderen Tumorerkrankungen (kolorektale Metastasen)
- Hepatozelluläres Karzinom

■ **Anwendung**

Analog zur TACE erfolgt bei der SIRT die Injektion von Yttrium-90 (Betastrahler; $t_{1/2}$ 64 h)-Mikrosphären (SIR-Spheres) in die Arteria hepatica.

2.16.5 Chemosaturation

■ **Definition**

Bei der Chemosaturation wird vorübergehend eine hohe lokale Konzentration und länger anhaltende Exposition gegenüber einem intraarteriell injizierten Chemotherapeutikum mit Hilfe einer venösen Blockade erreicht.

■ **Indikationen**

- Lebermetastasen bei kutanem und Uveamelanom und andere Tumorerkrankungen (kolorektales Karzinom)
- Hepatozelluläres Karzinom

■ Anwendung

Bei der Chemosaturation wird die V. cava mittels eines doppelten Ballonkatheters (z. B. Delcath®) blockiert und die Chemotherapie (z. B. Melphalan) über einen zweiten Katheter intraarteriell injiziert. Das Chemotherapeutikum kann anschließend mittels Hämofiltration aus dem venösen Schenkel entfernt werden. Eine gute Übersicht über das genaue Vorgehen gibt Deneve et al. (2012).

■ Ansprechräte

34%; Melanompatienten mit Lebermetastasen (Pingpank et al. 2010).

2.16.6 Radiofrequenzablation (RFA)

■ Definition

Überwärmung der Metastasen mittels gezielter Einleitung von radiofrequentem Wechselstrom über Elektroden.

■ Indikationen

- Leber- und Lungenmetastasen bei kutanem und Uveamelanom und anderen Tumorerkrankungen

■ Anwendung

Ein hochfrequenter Strom (350–500 kHz) wird mittels einer Elektrode direkt in die Metastase geleitet. Ableitende Elektroden werden am Patienten fixiert. Durch den Strom erwärmt sich der Tumor und bei Temperaturen über 60°C beginnt das Gewebe abzusterben. Eine Elektrode ist für einen Tumor bis 4 cm Durchmesser ausreichend. Analog wird bei der Laserablation oder Laser-induzierten Thermotherapie (LiTT) vorgegangen, bei der die Energie über eine Elektrode und optische Fasern appliziert wird.

2.16.7 Radiotherapie

■ Definition

Ionisierende Strahlung erzeugt Schäden der DNA, die von Tumorzellen schlechter als von Zellen des Normalgewebes repariert werden können. Die Bestrahlung führt damit unmittelbar oder protrahiert zum Zelluntergang.

Bestrahlt wird entweder von außen mit hochenergetischen Photonen oder Elektronen, die in Linearbeschleunigern erzeugt werden (Teletherapie) oder durch mittelbares Auflegen (Auflage von bestückten Moulagen auf die Hautoberfläche) bzw. durch Einbringen einer Strahlenquelle über implantierte Katheter (Brachytherapie in Afterloadingtechnik mit Iridium Ir192). Als Spezialform der Strahlentherapie hat sich die stereotaktische Bestrahlung etabliert, bei der durch präzise dreidimensionale Bestrahlung kleiner Volumina unter Aussparung von Normalgewebe mit hohen Einzeldosen behandelt werden kann. Dies macht Einzelbestrahlungen (sogenannte Radiochirurgie) möglich. Dafür werden bestimmte Linearbeschleuniger (Cyberknive, Novalis) oder besonders konfigurierte Kobaltbestrahlungsanlagen (Gamma-knive) eingesetzt bzw. bestehende Linearbeschleuniger aufgerüstet.

■ Indikationen

- Einzelne Hirnmetastasen, die operativ nicht zugänglich sind: stereotaktische Bestrahlung
- Multiple Hirnmetastasen oder Meningeosis melanomatosa: Ganzhirnbestrahlung
- Einzelmetastasen z. B. Knochenmetastasen mit vorhandener oder drohender Symptomatik
- Kutane/subkutane/Lymphknotenmetastasen, wenn nicht operabel
- Nachbestrahlung von Lymphknotenmetastasen postoperativ bei kapselüberschreitendem Wachstum, mehr als 3 befallenen Lymphknoten oder einer Lymphknotenmetastase mit >3 cm Durchmesser
- Lentigo maligna oder Lentigo-maligna-Melanom, wenn operativ nicht zugänglich

■ Anwendung

Bis auf einfache Stehfelder zur Behandlung kleiner Hautareale werden tiefliegende und größere Volumina vorab computergestützt dreidimensional geplant, über mehrere Felder bestrahlt sowie deren Umsetzung am Patienten vorab verifiziert. Die individuell festgelegte Fraktionszahl einer Bestrahlungsserie berücksichtigt die Radiobiologie der Melanome, das Behandlungsziel und die Schonung des umliegenden Gewebes.

- **Stereotaktische Bestrahlung:** Einzeitig (1×15 Gy bis 1×22 Gy; oft als Radiochirurgie bezeichnet) oder hypofraktioniert (10×4 Gy, 5×6 Gy; v. a. wenn Metastase nah an kritischen Strukturen wie dem Sehnerv liegt; Selek et al. 2004; Noel et al. 2002; Andrews et al. 2004). Hierbei ist eine exakte Lagerung und Immobilisierung des Patienten während der Bestrahlung, die pro Herd bis zu 30 min dauern kann, unabdingbar. Dies kann mit speziellen Ringen oder Masken gewährleistet werden. Die Bestrahlung kann ambulant durchgeführt werden.
- **Ganzhirnbestrahlung:** Üblicherweise Bestrahlung in 10 Sitzungen à 3 Gy. Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand kann auch verkürzt werden auf minimal 5 Sitzungen à 4 Gy. 20×2 Gy bei limitierter Metastasierung und langer Lebenserwartung (Katz et al. 1981; Ziegler et al. 1986). Bei Meningeosis melanomatosa kann eine Bestrahlung der kranio-spinalen Achse in individueller Dosierung erfolgen.
- **Knochenmetastasen:** Meist 10×3 Gy als fraktionierte perkutane Bestrahlung (2–8 Gy pro Einzeldosis und 8–50 Gy Gesamtdosis). Eine protrahierte Behandlung mit kleinen Einzeldosen führt zu einer niedrigeren Rezidivrate, besserer Rekalzifizierung und niedrigerer Wiederbehandlungsrate als Kurzzeitbestrahlungen. Unterschiede in der Schmerzlinderung bestehen nicht (Rades et al. 2010; Koswig u. Budach 1999).

- **Inoperable kutane, subkutane oder Lymphknotenmetastasen:** bis 70 Gy und bei R1-Resektion von 66 Gy (Seegenschmied et al. 1999; Sause et al. 1991; Overgaard et al. 1985).
- **Adjuvante Strahlentherapie nach Lymphknoten dissektion:** 2–50 Gy oder 2,4–48 Gy in der Hochrisikosituation (extrakapsuläres Tumorwachstum, ≥ 3 cm Metastasendurchmesser, bei ≥ 3 Lymphknoten). Dies dient nur der lokalen Kontrolle und hat keinen Effekt auf das Gesamtüberleben.
- **Lentigo maligna und Lentigo-maligna Melanom:** 2–66 Gy (Farshad et al. 2002)
- **Thermoradiotherapie** (Bestrahlung und Hyperthermie) kann eine sinnvolle lokale Therapieoption darstellen.
- Die Bestrahlung kann auch zusammen mit einer Chemotherapie als sog. **Radiochemotherapie** durchgeführt werden. Das radiosensibilisierende Potenzial der zusätzlich eingesetzten Substanz muss beachtet werden.

2.16.8 Chirurgische Resektion

Insgesamt kann es auch im Stadium IV sinnvoll sein, einzelne Metastasen zu reseziieren, wenn

- dadurch der Patient tumorfrei wird
- die Metastasen symptomatisch sind oder vorhersehbar symptomatisch werden (Hirnmetastasen, Darmmetastasen)
- Blutungskomplikationen auftreten.

Weiterhin können den Patienten störende und damit seine Lebensqualität beeinträchtigende Hautmetastasen chirurgisch entfernt werden.

Literatur

- Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, Saric J, Le Treut YP, Belghiti J, Manton G, Mentha G; Association Française de Chirurgie (2006) Hepatic resection for noncolorectal non-endocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 244(4):524–35
- Ahrar J, Gupta S, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, Wallace MJ, Murthy R, Tam A, Hwu P, Bedikian AY (2011) Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. *Cancer Invest* 29(1):49–55
- Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB (2012) Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 67(4):495.e1
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP (2017) The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67(2):93–99
- Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP (2002) Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J* 86(2):163–7
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363(9422):1665–72
- 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(7):2105–16
- Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH (2009) Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 148:119–127
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, Weichenthal M, Neuber K, Bieber T, Gilde K, Guillem Porta V, Fra J, Bonnetterre J, Saiag P, Kamanabrou D, Pehamberger H, Sufliarsky J, Gonzalez Larriba JL, Scherrer A, Menu Y (2004) Fostemurine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 15;22(6):1118–25
- Bae JM, Choi YY, Kim DS, Lee JH, Jang HS, Lee JH, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam KA, Chung KY (2015) Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 72(1):59–70
- Baiter M, Schuler G, Hartmann A, Schneider-Stock R, Heinzerling L (2015) Pathogenetic Implications of BRAF Mutation Distribution in Stage IV Melanoma Patients. *Dermatology* 231(2):127–33
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27(36):6199–206
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sondak VK (2010) Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 28(14):2452–9
- Barak V, Frenkel S, Kalickman I, Maniotis AJ, Folberg R, Pe'er J (2007) Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Anticancer Res* 27(4A):1897–900
- Beatty GL, O'Dwyer PJ, Clark J, Shi JG, Bowman KJ, Scherle PA, Newton RC, Schaub R, Maleski J, Leopold L, Gajewski TF (2017) First-in-Human Phase I Study of the Oral Inhibitor of Indoleamine 2,3-Dioxygenase-1 Epacadostat (INCB024360) in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clin Cancer Res* 23(13):3269–3276
- Becker JC, Terheyden P, Kämpgen E, Wagner S, Neumann C, Schadendorf D, Steinmann A, Wittenberg G, Lieb W, Bröcker EB (2002) Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer* 87(8):840–5
- Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H et al. (2006) Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 24(29):4738–45
- Bellón T, Lerma V, González-Valle O, González Herrada C, de Abajo FJ (2016) Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis: possible cross-reactivity with other sulfonamide compounds. *Br J Dermatol* 174(3):621–4
- Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, Spevak W, Zhang C, Zhang Y, Habets G, Burton EA, Wong B, Tsang G, West BL, Powell B, Shelloe R,

- Marimuthu A, Nguyen H, Zhang KY, Artis DR, Schlessinger J, Su F, Higgins B, Iyer R, D'Andrea K, Koehler A, Stumm M, Lin PS, Lee RJ, Grippo J, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, Chapman PB, Flaherty KT, Xu X, Nathanson KL, Nolop K (2010) Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 467(7315):596–9
- Boskens CJ, Goldinger SM, Loquai Cet al. (2013) The price of tumor control: An analysis of rare side effects of anti CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLOS ONE* (in press)
- Bosserhoff AK, Küster H, Hein R (2004) Elevated MIA levels in the serum of pregnant women and of children. *Clin Exp Dermatol* 29(6):628–9
- Boyle P, Dore J, Autier P, Ringborg U (2004) Cancer of the skin: a forgotten problem in Europe. *European Society for Medical Oncology* 15: 5–6
- Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL (2002) Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery* 51:656–665
- 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
- Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M (2013) Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med* 2(5):674–86
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK (2011) KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 305(22):2327–34
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR (1998) The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83(8):1664–78
- Chang J, Atkinson H, A'Hern R, Lorentzos A, Gore ME (1994) A phase II study of the sequential administration of dacarbazine and fotemustine in the treatment of cerebral metastases from malignant melanoma. *Eur J Cancer* 30A(14):2093–5
- 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(9):2745–51
- Chapman P, Hauschild A, Robert C et al. for the BRIM-3 Study Group (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 364:2507–2516
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364(26):2507–16
- Chevolet I, Speeckaert R, Schreuer M, Neyns B, Krysko O, Bachert C, Hennart B, Allorge D, van Geel N, Van Gele M, Brochez L (2015) Characterization of the *in vivo* immune network of IDO, tryptophan metabolism, PD-L1, and CTLA-4 in circulating immune cells in melanoma. *Oncimmunology* 4(3):e982382
- Cho JH, Kim KM, Kwon M, Kim JH, Lee J (2012) Nilotinib in patients with metastatic melanoma harboring KIT gene aberration. *Invest New Drugs* 30(5): 2008–14
- Cormier JN, Xing Y, Feng L, Huang X, Davidson L, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Ross MI (2006) Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer* 106(9): 2012–20
- Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane JM 3rd, Alexander HR, Lee JE, Mansfield PF, Pingpank JF, Winchester DJ, White RL Jr, Chadaram V, Herndon JE 2nd, Fraker DL, Tyler DS; American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020 (2006) Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 24(25):4196–201
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353(20): 2135–47
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC (2006) Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 24(26):4340–6
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY,

- Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417(6892):949–54
- Davies MA, Saiaj P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, Chiarion-Sileni V, Thomas L, Lesimple T, Mortier L, Moschos SJ, Hogg D, Márquez-Rodas I, Del Vecchio M, Lebbé C, Meyer N, Zhang Y, Huang Y, Mookerjee B, Long GV (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18(7): 863–873
- Davis EJ, Johnson DB, Sosman JA, Chandra S (2018) Melanoma: What do all the mutations mean? *Cancer* 2018 Apr 17
- de Jonge MJ, Dumez H, Kitzen JJ, Beuselinck B, Verweij J, Courtney R, Battista A, Brega N, Schöffski P (2011) Phase I safety and pharmacokinetic study of SU-014813 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 47(9):1328–35
- Deneve JL, Choi J, Gonzalez RJ, Conley AP, Stewart S, Han D, Werner P, Chaudhry TA, Zager JS (2012) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion for unresectable isolated hepatic metastases from sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(6): 1480–7
- Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, Marasco A, Rivoltini L, Simeone E, Nicoletti SV, Fonsatti E, Annesi D, Queirolo P, Testori A, Ridolfi R, Parmiani G, Maio M (2012) Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(9):879–86
- Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, Pilla L, Ridolfi R, Santinami M, Testori A, Simeone E, Guidoboni M, Maurichi A, Orgiano L, Spadola G, Del Vecchio M, Danielli R, Calabrò L, Annesi D, Giannarelli D, Maccalli C, Fonsatti E, Parmiani G, Maio M (2015) Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Ann Oncol* 26(4):798–803
- Dietz UH, Sandell LJ (1996) Cloning of a retinoic acid-sensitive mRNA expressed in cartilage and during chondrogenesis. *J Biol Chem* 271: 3311–6
- Douglas JG, Margolin K (2002) The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 29(5):518–24
- Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Rutkowski P, Del Vecchio M, Gutzmer R, Mandala M, Thomas L, Demidov L, Garbe C, Hogg D, Liskay G, Queirolo P, Wasserman E, Ford J, Weill M, Sirulnik LA, Jehl V, Bozón V, Long GV, Flaherty K (2017) Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(4): 435–445
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT (2018) Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(5):603–615
- Eldlundh-Rose E, Egyházi S, Omholt K, Månsson-Brahme E, Platz A, Hansson J, Lundeberg J (2006) NRAS and BRAF mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res* 16(6):471–8
- Eggermont AM, Kirkwood JM (2004) Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 40(12): 1825–36
- Eggermont AM, Testori A, Marsden J, Hersey P, Quirt I, Petrella T, Gogas H, MacKie RM, Hauschild A (2009) Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol* 20 Suppl 6:vi30–4
- Eggermont AM, Robert C (2011) New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 47(14): 2150–7
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A (2015) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(5):522–30
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A (2016) Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 375(19):1845–1855
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koonstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciú S, Robert C (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 378(19):1789–1801

- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(9):809–19
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook G, Algazi A, Lewis K, Long GV, Puzanov I, Lebowitz P, Singh A, Little S, Sun P, Allred A, Ouellet D, Kim KB, Patel K, Weber J (2012) Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 367(18):1694–703
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Millhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group (2012) Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 367:107–114
- Forschner A, Eichner F, Amaral T, Keim U, Garbe C, Eigentler TK (2017) Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011–2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). *J Cancer Res Clin Oncol* 143(3):533–540
- Gangadhar TC, Hamid O, Smith DC, Bauer TM, Wasser JS, Olszanski AJ, Luke JJ, Balmanoukian AS, Kaufman DR, Zhao Y, Maleski J, Jones MJ, Leopold L, Gajewski TF (2016) Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma and select solid tumors: Updated phase 1 results from ECHO-202/KEYNOTE-037, *Annals of Oncol*, Vol 27 (suppl_6): 1110PD
- Garbe C, Eigentler TK (2007) Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 17(2):117–27
- Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhaupt B, Meier F, Schitteck 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
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:745–751
- Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, Matushek P 4th, Legator M, Jacobson K, Dalton SR, Charzan S, Kolaitis NA, Guitart J, Lertsbarapa T, Boone S, LeBoit PE, Bastian BC (2009) Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol* 33(8):1146–56
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF (2017) Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67(6):472–492
- Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG (2006) Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 126(1):154–60
- Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, Tsiouris AJ, Cohen J, Vortmeyer A, Jilaveanu L, Yu J, Hegde U, Speaker S, Madura M, Ralabate A, Rivera A, Rowen E, Gerrish H, Yao X, Chiang V, Kluger HM (2016) Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(7):976–983
- Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, Azizi E, Bergman W, Bianchi-Scarra G, Bruno W, Calista D, Albright LA, Chaudru V, Chompret A, Cuellar F, Elder DE, Ghiorzo P, Gillanders EM, Gruis NA, Hansson J, Hogg D, Holland EA, Kanetsky PA, Kefford RF, Landi MT, Lang J, Leachman SA, MacKie RM, Magnusson V, Mann GJ, Bishop JN, Palmer JM, Puig S, Puig-Butlle JA, Stark M, Tsao H, Tucker MA, Whitaker L, Yakobson E; Lund Melanoma Study Group; Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL) (2007) Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 44(2):99–106
- Göhl J, Hohenberger W (2012) *Malignes Melanom*. In: *Viszeralchirurgie*, 9. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Greaves WO, Verma S, Patel KP, Davies MA, Barkoh BA, Galbincea JY, Yao H, Lazar AJ, Aldape KD, Medeiros LJ, Luthra R (2013) Frequency and Spectrum of BRAF Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. *J Mol Diagn* 15(2):220–6
- Gross S, Erdmann M, Haendle I, Voland S, Berger T, Schultz E, Strasser E, Dankerl P, Janka R, Schliep S, Heinzerling L, Sotlar K, Coulie P, Schuler G, Schuler-Thurner B (2017) Twelve-year survival and immune correlates in dendritic cell-vaccinated melanoma patients. *JCI Insight* 2(8)
- Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, van Geel AN, Eggermont AM (2006) The palliative value of tumor necrosis factor alpha-based isolated limb perfusion in patients with metastatic sarcoma and melanoma. *Cancer* 106(1):156–62
- Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S (2011) Phase II,

open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 29(21): 2904–9

- Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi S, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang P, Ribas A (2013) Safety and Tumor Responses with LAMBROLIZUMAB (Anti-PD-1) in Melanoma. *NEJM* 369(2): 134–44
- Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, Djulbegovic M, Weber JL, Marzban SS, Sondak VK, Messina JL, Vetto JT, White RL, Pockaj B, Mozzillo N, Charney KJ, Avisar E, Krouse R, Kashani-Sabet M, Leong SP (2013) Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 31(35):4387–93
- Haritoglou I, Wolf A, Maier T, Haritoglou C, Hein R, Schaller UC (2009) Osteopontin and 'melanoma inhibitory activity': comparison of two serological tumor markers in metastatic uveal melanoma patients. *Ophthalmologica* 223(4):239–43
- Hartmann A, Bedenk C, Keikavoussi P, Becker JC, Hamm H, Bröcker EB (2008) Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH): shared and discriminative features. *J Dtsch Dermatol Ges* 6(12): 1053–9
- Hassel JC*, Heinzerling L*, Aberle J, Bähr O, Eigentler TK, Grimm MO, Grünwald V, Leipe J, Reinmuth N, Tietze JK, Trojan J, Zimmer L, Gutzmer R (2017) Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 57:36–49; * shared first author
- Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B, Gleisner S, Schulze B, Goldinger SM, Berking C, Forschner A, Clemens P, Grabenbauer G, Müller-Brenne T, Bauch J, Eich HT, Grabbe S, Schadendorf D, Schuler G, Keikavoussi P, Semrau S, Fietkau R, Distel LV, Heinzerling L (2015) Radio-sensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 26(6):1238–44
- Heinzerling L, Kühnnapfel S, Meckbach D, Baiter M, Kaemppgen E, Keikavoussi P, Schuler G, Agaimy A, Bauer J, Hartmann A, Kiesewetter F, Schneider-Stock R (2013) Rare BRAF mutations in melanoma patients: implications for molecular testing in clinical practice. *Br J Cancer* 108(10):2164–71
- Heinzerling L, Goldinger SM (2017) A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 29(2):136–144
- Heppt MV, Roesch A, Weide B, Gutzmer R, Meier F, Loquai C, Kähler KC, Gesierich A, Meissner M, von Bubnoff D, Göppner D, Schlaak M, Pföhler C, Utikal J, Heinzerling L, Cosgarea I, Engel J, Eckel R, Martens A, Mirlach L, Satzger I, Schubert-Fritschle G, Tietze JK, Berking C (2017) Prognostic factors and treatment outcomes in 444 patients with mucosal melanoma. *Eur J Cancer* 81:36–44
- Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, Forschner A, Kirchberger MC, Loquai C, Meissner M, Meier F, Terheyden P, Schell B, Herbst R, Göppner D, Kiecker F, Rafei-Shamsabadi D, Haferkamp S, Huber MA, Utikal J, Ziemer M, Bumedel I, Pfeiffer C, Schäd SG, Schmid-Tannwald C, Tietze JK, Eigentler TK, Berking C (2017) Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer*, 82:56–65
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shankar S, Chen TC, Korman A, Allison JP, Dranoff G (2003) Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(8): 4712–7
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JJ, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Ura WJ (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(8):711–23
- Hodi F et al. (2012) *J Clin Oncol* 30 (suppl abstr 8507)
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, Nickerson E, Auclair D, Li L, Place C, Dicara D, Ramos AH, Lawrence MS, Cibulskis K, Sivachenko A, Voet D, Saksena G, Stransky N, Onofrio RC, Winckler W, Ardlie K, Wagle N, Wargo J, Chong K, Morton DL, Stemke-Hale K, Chen G, Noble M, Meyerson M, Ladbury JE, Davies MA, Gershenwald JE, Wagner SN, Hoon DS, Schadendorf D, Lander ES, Gabriel SB, Getz G, Garraway LA, Chin L (2012) A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 150(2):251–63
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM (2016) Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60:190–209
- Hornýák L, Dobos N, Koncz G, Karányi Z, Páll D, Szabó Z, Halmos G, Székvolgyi L (2018) The Role of Indo-

- leamine-2,3-Dioxygenase in Cancer Development, Diagnostics, and Therapy. *Front Immunol* 9:151
- Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, Rohlfis ML, Richard J, Gershenwald JE, Kim KB, Lazar AJ, Hwu P, Davies MA (2012) NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 118:4014–23
- Jaspersen LK, Bucher C, Panoskaltzis-Mortari A, Taylor PA, Mellor AL, Munn DH, Blazar BR (2008) Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical regulator of acute graft-versus-host disease lethality. *Blood* 111(6):3257–65
- Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA (2011) Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992–2006. *J Am Acad Dermatol* 65(5 Suppl 1):S17–25.e1–3
- Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, Rizos H, Sucker A, Scolyer RA, Gutzmer R, Gogas H, Kefford RF, Thompson JF, Becker JC, Berking C, Egberts F, Loquai C, Goldinger SM, Pupo GM, Hugo W, Kong X, Garraway LA, Sosman JA, Ribas A, Lo RS, Long GV, Schadendorf D (2015) Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 51(18):2792–9
- Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, Lawrence DP, Iafrate AJ, Borger DR, Margolin KA, Leitao MM Jr, Tarhini AA, Koon HB, Pecora AL, Jaslowski AJ, Cohen GI, Kuzel TM, Lao CD, Kirkwood JM (2017) A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607). *Cancer* 123(14):2688–2697
- Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, HYPHERLIN, Seeber S (1993) Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer* 72(7):2219–23
- Katz HR (1981) The relative effectiveness of radiation therapy, corticosteroids, and surgery in the management of melanoma metastatic to the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:897–906
- Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, von den Driesch P, Vogt T, Linse R, Tilgen W, Schadendorf D, Becker JC, Sebastian G, Krengel S, Kretschmer L, Garbe C, Dummer R; Dermatologic Cooperative Oncology Group (2005) Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23(35):9001–7
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot JM, Nghiem P (2016) Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(10):1374–1385
- Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ (2008) Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 159(4):907–14
- Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, Jacques T, Lomas D, Sebire NJ, Slater O3 (2017) Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 176:1131–43
- Kirchberger MC, Ugurel S, Mangana J, Hept MV, Eigentler TK, Berking C, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling L (2018) MEK inhibition may increase survival of NRAS-mutated melanoma patients treated with checkpoint blockade: Results of a retrospective multicenter analysis of 364 patients. *Eur J Cancer* (in press)
- 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 E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 18(12):2444–58
- Klingenstein A, Haritoglou I, Schaumberger MM, Nentwich MM, Hein R, Schaller UC (2011) Receiver operating characteristic analysis: calculation for the marker 'melanoma inhibitory activity' in metastatic uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 21(4):352–6
- Knorr C, Meyer T, Janssen T, Goehl J, Hohenberger W (2005) Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. *Eur J Surg Oncol* 32(2):224–7
- Kristeleit R, Davidenko I, Shirinkin V, El-Khouly F, Bondarenko I, Goodheart MJ, Gorbunova V, Penning CA, Shi JG, Liu X, Newton RC, Zhao Y, Maleski J, Leopold L, Schilder RJ (2017) A randomised, open-label, phase 2 study of the IDO1 inhibitor epacadostat (INCB024360) versus tamoxifen as therapy for biochemically recurrent (CA-125 relapse)-only epithelial ovarian cancer, primary peritoneal carcinoma, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 146(3):484–490
- Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström NK, Wilczek H, Smedby KE (2012) Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—A Swedish population-based study. *Int J Cancer*. doi: 10.1002/ijc.27765. [Epub ahead of print]
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas J, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A,

- Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 373(1):23–34
- Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, Menzies AM, Eigentler T, Ascierto PA, Smylie M, Schadendorf D, Ajaz M, Svane IM, Gonzalez R, Rollin L, Lord-Bessen J, Saci A, Grigoryeva E, Pigozzo J (2019) Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*, JCO1801998
- Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL (2009) Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol* 27(21):3489–95
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) (2016) Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(6):757–767
- Leung ACF, Kummar S, Agarwala SS, Nemunaitis JJ, Gonzalez R, Drabick JJ, Schmidt EV, Chartash E, Xing B, Currie G, Janssen R, Ribas A (2017) Phase 1b/2, open label, multicenter, study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD1 naïve & experienced metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 35, no. 15_suppl:9550
- 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(7):2589–95
- Little EG, Eide MJ (2012) Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin* 30(3):355–61
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de BF, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K (2014) Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 371(20):1877–88
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K (2015) Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386(9992):444–51
- Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, Sosman JA, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Kefford RF, Lawrence D, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook GS, Algazi A, Lewis K, Puzanov I, Ibrahim N, Sun P, Cunningham E, Kline AS, Del Buono H, McDowell DO, Patel K, Flaherty KT (2016) Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol* 34(8):871–8
- Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, Hill AG, Ribas A, Atkins MB, Thompson JA, Hwu WJ, Hodi FS, Menzies AM, Guminski AD, Kefford R, Kong BY, Tamjid B, Srivastava A, Lomax AJ, Islam M, Shu X, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Carlino MS (2017) Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 18(9):1202–1210
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM (2017) Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 377(19):1813–1823
- Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA, Menzies AM, McArthur GA (2018) Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 19(5):672–681
- Mahipal A, Tijani L, Chan K, Laudadio M, Mastrangelo MJ, Sato T (2012) A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 22(6):440–6
- Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E, Verne J, Coebergh JW, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Martinez R, Chirilaque MD, Navarro C, Virgili G; RARE-CARE WG (2012) Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer* 48(8):1167–75
- Mangana J, Levesque MP, Karpova MB, Dummer R (2012) Sorafenib in melanoma. *Expert Opin Investig Drugs* 21(4):557–68
- Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J (2000) Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 18(22):3782–93

- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS (2012) Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(5):459–65
- Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry mg, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ (2009) Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 35(11):1192–7
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, Billard V, Geertsen PF, Larkin JO, Miklavic D, Pavlovic I, Paulin-Kosir SM, Cemazar C, O'Sullivan GC, Mir LM (2006) Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC Supplements* 4(11):3–13
- Mellor AL, Munn DH (2004) IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4(10):762–74
- Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, Kasem S, Nasreldin N, Menshawy E, Mohammed S, Abdel-Maboud M, Gadelkarim M, El Ashal GG, Elgebaly AS (2018) Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 26(4):1029–1038
- Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, Geertsen PF, Rudolf Z, O'Sullivan G, Marty M (2006) Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Supplements* 4(11):14–25
- 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(1):158–66
- 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(1):97–103
- Nashan D, Kocer B, Schiller M, Luger T, Grabbe S (2003) Significant risk of a second melanoma in patients with a history of melanoma but no further predisposing factors. *Dermatology* 206(2):76–7
- Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP, Friedlander PA, Kluger HM, Kohrt HE, Lundgren L, Margolin K, Mitchell A, Olencki T, Pardoll DM, Reddy SA, Shantha EM, Sharfman WH, Sharon E, Shemanski LR, Shinohara MM, Sunshine JC, Taube JM, Thompson JA, Townson SM, Yearley JH, Topalian SL, Cheever MA (2016) PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374(26):2542–52
- Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boissier G, Ledu D, Hasboun D, Tep B, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazon JJ (2002) Linac radiosurgery for brain metastasis of melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 79(3-4):245–55
- Peters S, Voelter V, Zografos L, Pampallona S, Popescu R, Gillet M, Bosshard W, Fiorentini G, Lotem M, Weitzen R, Keilholz U, Humblet Y, Piperno-Neumann S, Stupp R, Leyvraz S (2006) Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. *Ann Oncol* 17(4):578–83
- Pinc A, Somasundaram R, Wagner C, Hörmann M, Karanikas G, Jalili A, Bauer W, Brunner P, Grabmeier-Pfistershammer K, Gschaider M, Lai CY, Hsu MY, Herlyn M, Stingl G, Wagner SN (2012) Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther* 20(5):1056–62
- Pingpank JF, Hughes MS, Alexander HR (2010) A phase III random assignment trial comparing percutaneous hepatic perfusion with melphalan (PHP-mel) to standard of care for patients with hepatic metastases from metastatic ocular or cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 28(18 suppl):LBA8512
- Pisani P, Bray F, Parkin DM (2002) Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 97:72–81
- Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomberg PJ (2003) Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 61:73–80
- Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, Brown J, Fischer D, Bologna J, Buzaid AC (1999) Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 86(11):2252–8
- Postow MA, Carvajal RD (2012) Therapeutic implications of KIT in melanoma. *Cancer J* 18(2):137–41
- Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, Cappello N, Ortoncelli M, Salomone B, Fierro MT, Savoia P, Bernengo MG (2010) Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a

single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 21(2):409–14

- Radny P, Caroli UM, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, Weide B, Schwarz M, Garbe C (2003) Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 89: 1620–26
- Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, von Althann C, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH (2008) Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 10(2):199–207
- Reichle A, Vogt T, Coras B, Terheyden P, Neuber K, Trefzer U, Schultz E, Berand A, BrYPERLINK, Landthaler M, Andreesen R (2007) Targeted combined anti-inflammatory and angiostatic therapy in advanced melanoma: a randomized phase II trial. *Melanoma Res* 17(6):360–4
- Reifenberger J, Knobbe CB, Sterzinger AA, Blaschke B, Schulte KW, Ruzicka T, Reifenberger G (2004) Frequent alterations of Ras signaling pathway genes in sporadic malignant melanomas. *Int J Cancer* 109(3):377–84
- Retz M, Gschwend JE (2010) *Medikamentöse Tumortherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Rhodes AR, Melski JW (2002) Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr*. 1982 Feb;100(2):219–24
- Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC Jr (2002) Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol* 47(1): 77–90
- Ridolfi L, Petrini M, Fiammenghi L, Granato AM, Ancarani V, Pancisi E, Brolli C, Selva M, Scarpi E, Valmorri L, Nicoletti SV, Guidoboni M, Riccobon A, Ridolfi R (2011) Dendritic cell-based vaccine in advanced melanoma: update of clinical outcome. *Melanoma Res* 21(6):524–9
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D (2015) Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372(1):30–9
- Saldanha G, Potter L, Da forno P, Pringle JH (2006) Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clin Cancer Res* 12(15):4499–505
- Sato T, Nathan PD, Hernandez-Aya L, Sacco JL, Orloff MM, Visich J, Little N, Hulstine A-M, Coughlin CM, Carvajal RD (2018) Redirected T cell lysis in patients with metastatic uveal melanoma with gp100-direct-

ed TCR IMCgp100: Overall survival findings. *J Clin Oncol* 36: 15_suppl, 9521

- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD (2015) Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 33(17):1889–94
- Scheulen ME, Kämpgen E, Keilholz U, Heinzerling L, Ochsenreither S, Abendroth A, Hilger RA, Grubert M, Wetter A, Guberina N, Bauer S, Schuler G, Bornfeld N, Schuler MH, Richly H (2017) STREAM: A randomized discontinuation, blinded, placebo-controlled phase II study of sorafenib (S) treatment of chemo-naïve patients (pts) with metastatic uveal melanoma (MUM). *J Clin Oncol* 35, no. 15_suppl: 9511–9511
- Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U, Meier F, Zimmermann C, Breuninger H, Rassner G, Garbe C (1997) Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: recommendations for initial staging examinations. *Cancer* 80(1):60–5
- Schmidt J, Bosserhoff AK (2009) Processing of MIA protein during melanoma cell migration. *Int J Cancer* 125(7):1587–94
- Schmittl A, Schmidt-Hieber M, Martus P, Bechrakis NE, Schuster R, Siehl JM, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U (2006) A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol* 17(12): 1826–9
- Scholes AG, Damato BE, Nunn J, Hiscott P, Grierson I, Field JK (2003) Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(3): 1008–11
- Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, Neyns B (2017) Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pre-treated patients with advanced BRAF^{V600}-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol* 18(4):464–72
- Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, Busse A, Schmittl A, Scheibenbogen C, Thiel E, Foerster MH, Keilholz U (2007) Circulating tumor cells as prognostic factor for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 13(4): 1171–8
- Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen P, Weinberg J, Sawaya R, Maor MH (2004) Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(4):1097–106
- Singh AD, Turell ME, Topham AK (2011) Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 118(9):1881–5

- Soliman HH, Minton SE, Han HS, Ismail-Khan R, Neuger A, Khambati F, Noyes D, Lush R, Chiappori AA, Roberts JD, Link C, Vahanian NN, Mautino M, Streicher H, Sullivan DM, Antonia SJ (2016) A phase I study of indoximod in patients with advanced malignancies. *Oncotarget* 7(16):22928–38
- Soliman HH, Jackson E, Neuger T, Dees EC, Harvey RD, Han H, Ismail-Khan R, Minton S, Vahanian NN, Link C, Sullivan DM, Antonia S (2014) A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors. *Oncotarget* 5(18): 8136–46
- Solit DB, Garraway LA, Pratils CA, Sawai A, Getz G, Basso A, Ye Q, Lobo JM, She Y, Osman I, Golub TR, Sebolt-Leopold J, Sellers WR, Rosen N (2006) BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 439(7074):358–62
- Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D et al. (2004) Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 27: 225–8
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K (2018) Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 379:722–30
- Testori A, Rossi CR, Tosti G (2012) Utility of electrochemotherapy in melanoma treatment. *Curr Opin Oncol* 24(2):155–61
- Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM (2015) Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 33(7):773–81
- Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Sondak VK (2011) Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 29(16):2199–205
- Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, Ross MI, Scoggins CR, Coventry BJ, Neuhaus SJ, Minor DR, Singer JM, Wachter EA (2015) Phase 2 Study of Intralesional PV-10 in Refractory Metastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 22(7):2135–42
- Trumble ER, Smith RM, Pearl G, Wall J (2005) Transplacental transmission of metastatic melanoma to the posterior fossa. Case report. *J Neurosurg* 103 (2 Suppl):191–3
- Uslu U, Agaimy A, Hundorfean G, Harrer T, Schuler G, Heinzerling L (2015) Autoimmune Colitis and Subsequent CMV-induced Hepatitis After Treatment With Ipilimumab. *J Immunother* 38(5):212–5
- Vahrmeijer AL, van de Velde CJ, Hartgrink HH, Tollenaar RA (2008) Treatment of melanoma metastases confined to the liver and future perspectives. *Dig Surg* 25(6):467–72
- Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC (2009) Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457(7229):599–602
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenaus AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC (2010) Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363(23): 2191–9
- Wang Y, Digiovanna JJ, Stern JB, Hornyak TJ, Raffeld M, Khan SG, Oh KS, Hollander MC, Dennis PA, Kraemer KH (2009) Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(15):6279–84
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators (2017) Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 377(19): 1824–1835
- Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Meier F, Bauer J, Schmidt D, Radny P, Pföhler C, Garbe C (2011) Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer Immunol Immunother* 60(4):487–93
- Williams ML, Penella R (1994) Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr* 124(6):833–45
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhorre R, Hodi FS, Larkin J (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377(14): 1345–1356

- Wöll E, Bedikian A, Legha SS (1999) Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. *Melanoma Res* 9(6):575–81
- Wroński M, Arbit E (2000) Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 93:9–18
- Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM (2005) Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg* 116(7):1902–9
- Zakharia Y, Drabick J, Khleif S, Munn D, Link C, Vahanian N, Kennedy E, Shaheen M, Rixe O, Milhem M (2016) Phase II trial of the indoleamine 2, 3-dioxygenase pathway (IDO) inhibitor indoximod plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of unresectable stage 3 or 4 melanoma. *Cancer Res* Vol. 76 (14 Supplement) CT087
- Zakariah Y, McWilliams R, Shaheed M, Grossmann K, Drabick J, Milhem M, Rixe O, Khleif S, Lott R, Kennedy E, Munn D, Vahanian N, Link C (2017) Interim analysis of the Phase 2 clinical trial of the IDO pathway inhibitor indexed in combination with pembrolizumab for patients with advanced melanoma. *AACR Annual Meeting*; Abstract CT117
- Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M (2009) Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res* 19(2):63–8
- Ziegler JC, Cooper JS (1986) Brain metastases from malignant melanoma – Conventional vs. high-dose-per-fraction radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:1839–1842
- Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, Garbe C, Herbst R, Enk A, Kämpgen E, Livingstone E, Bluhm L, Rompel R, Griewank KG, Fluck M, Schilling B, Schadendorf D (2015) Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One* 10(3):e0118564
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forschner A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM (2016) Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60:210–25

Links

<http://lifemath.net/cancer/melanoma/outcome/index.php>
<http://ado-homepage.de/leitlinien/>
<http://www.nccn.com/>