

Malignes Melanom – Inzidenz, Früherkennung und therapeutische Optionen

OA Dr. med. Marc Schlaeppli, LA Dr. med. Mark Anliker, OA PD Dr. med. Lucie Heinzerling, LA Dr. med. Roger von Moos

Patienten mit einem malignen Melanom (MM) sind jünger als andere Patienten mit soliden Tumoren. Bräunen und die Freizeit-Sonnenexposition sind wesentliche Risikofaktoren. Durch Screening und Früherkennung kann die Prognose von Patienten verbessert werden. Wichtigste Therapie bleibt die chirurgische Exzision. Die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens hat einen prognostischen Wert und sollte ab einem Breslow von 1 mm durchgeführt werden. Die Rolle des adjuvanten Interferons wird weiterhin untersucht. Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit Tumordicke > 1,5 mm. Bei einem befallenen Sentinel-Lymphknoten verlängert Interferon zusätzlich das metastasenfremde Überleben. Bei Patienten mit ulzerierten Tumoren zeigte sich in einer aktuellen Studie sogar eine Tendenz zur Überlebenszeitverlängerung. Beim metastasierten Melanom gibt es bisher keine lebensverlängernde Therapie. Aus diesem Grunde sollte hier eine konventionelle Systemtherapie gut abgewogen werden und nur in palliativer Intention verabreicht werden. Um erfolgreichere Therapien zu entwickeln, wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Substanzen und

Kombinationen im Rahmen von Studien geprüft.

Inzidenz und Früherkennung

Das maligne Melanom (MM) ist einer der häufigsten tödlichen Tumoren des jungen Erwachsenen. Die Inzidenz nimmt in der Schweiz rasant zu und hat innerhalb Europas die zweithöchste Frequenz (ca. 25 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr) und weltweit die siebthöchste Mortalitätsrate¹, wobei v. a. die Männer mittleren Alters und mit kaufmännischen und akademischen Berufen ein überdurchschnittliches Melanomrisiko tragen². Dies macht deutlich, dass v. a. das Bräunen und die UV-Exposition während der Ferien/Freizeit eine große Rolle spielen. Wir bezahlen für das Sonnenverhalten der letzten 30 Jahre (fry now, pay later).

Zwei Drittel der Melanome treten an den Extremitäten auf, 20% am Stamm und nur 5–10% an Kopf und Hals. Zudem treten die Letzteren eher im höheren Alter auf und sind vom Typ des Lentigo Maligna Melanoms (LMM). Wir sehen Melanome ab der Adoleszenz mit einem Plateau bei 45–55-Jährigen³. Im Schnitt sind die Melanompatienten jünger als Patien-

ten mit anderen soliden Tumoren. Da Melanozyten in der Embryogenese aus der Neuralleiste in die Haut einwandern, sind sie auch bei Malignität in der Lage als einzelne Zellen Metastasen zu setzen und ab ca. 0,75 mm bis 1 mm Dicke des MM lymphogen, hämatogen oder perkutan zu metastasieren. Bei systemischen Metastasen haben wir bis heute keine sinnvolle lebensverlängernde Therapie.

In diesem Licht gewinnen die Früherkennung und das Screening von Risikopersonen eine bedeutende Rolle. Die Melanomsterblichkeit konnte insbesondere aufgrund der Detektion in früheren Stadien, d. h. bei geringerer Tumordicke nach Breslow, gesenkt werden. Dazu tragen Aktivitäten der Schweizerischen Krebsliga (z.B. Sonnenmobil), der europaweite „Melanoma Monday“ sowie Aktionen mit öffentlicher dermatologischer Untersuchung von auffälligen Pigmentmalen bei. Personen mit erhöhtem MM-Risiko sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei den MM werden das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NMM), das Lentigo Maligna Melanom (LMM; meist in lichtexponierten Lokalisationen v. a. im Gesicht) und das akrolentiginöse Melanom (ALM; genital, Fuß, Finger) unterschieden. Selten treten Aderhautmelanome und primäre MM-Metastasen ohne bekannten Primärtumor auf. Seltenerweise werden Schleimhautmelanome enoral, im Magen-Darm-Trakt und vaginal diagnostiziert. Nur 20% der MM entstehen aus vorbestehenden Naevuszellnaevi, 80% entstehen de novo.

Für die Früherkennung ist die öffentliche Informationsarbeit, Selbstuntersu-

Tabelle 1

Relatives Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms gegenüber Normalbevölkerung	
Hauttyp I	Relatives Risiko 2,3
Melanom in der Familie	Relatives Risiko 1,7
> 100 Naevuszellnaevi	Relatives Risiko 7–12
Dysplastisches Naevuszellnaevussyndrom	Relatives Risiko 6–18
Sonnenbrände vor dem 16. Lebensjahr	Relatives Risiko 2,4–3,5
Melanom in der Eigenanamnese	Relatives Risiko ca. 3–4
St. n. Chemotherapie	Relatives Risiko 2,3
Langzeitimmunsuppression	Relatives Risiko ca. 8

Tabelle 2

Sicherheitsabstände und Zusatzmaßnahmen bei der chirurgischen Therapie eines primären kutanen Melanom (pTis-4 N0 M0) ¹		
Tumordicke	Sicherheitsabstand	Bemerkungen
Melanoma in situ PTis N0 M0	0,5 cm	Radiotherapie beim Lentigo-maligna Melanom bei älteren Patienten möglich
< 2 mm (pT1–2 N0 M0)	1 cm	Tumordicke > 1 mm: Sentinellymphknotenbiopsie ¹
> 2 mm (pT3–4 N0 M0)	2 cm	Sentinellymphknotenbiopsie ¹ Interferontherapie ¹

¹ Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

chung durch den Patienten, Screening durch den Hausarzt und Untersuchung beim Hautfachspezialisten essentiell. Die Fachärzte finden die dünnsten Melanome, gefolgt von den Hausärzten. Kriterien für Dysplasie oder ein bereits beginnendes Melanom sind Größe über 5 mm (selten auch kleinere Melanome), Mehrfarbigkeit, unregelmäßige Begrenzung, Pigmentabbruch, Asymmetrie, Wachstum, Unterschied zu den übrigen Pigmentmalen (das sogenannte „hässliche Entlein“), Exulzeration, Blutungsneigung und dermatoskopische Kriterien (black dots, Schleierbildung, Trabekelbildung u.a.m.).

Chirurgische Frühmaßnahmen

Die primär kurative Therapie ist die chirurgische Exzision. Inzisionsbiopsien sollten vermieden werden. Die Primärexzision sollte mit kleinem Sicherheitsabstand von 2 mm gegen die Seiten und unter Mitnahme des subkutanen Fettgewebes erfolgen, um das Aufspüren des Sentinellymphknotens bei der Nachexzision nicht zu kompromittieren. Die Nachresektion erfolgt in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow (Tabelle 2). Sie senkt die lokale Rezidivrate, verbessert aber nicht das Gesamtüberleben. Die Nachexzision (und gegebenenfalls Sentinel-Lymphknotenexzision) sollte innerhalb von vier Wochen nach Primärexzision erfolgen. Prognostisch wertvoll ist die Exzision und Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens ab einer Tumordicke von 0,75 mm bis 1 mm, da eine adjuvante Therapie mit Interferon gerade beim Vorhandensein von Mikrometastasen empfohlen wird.

Adjuvante Immuntherapie

Nach einer Studie von Kirkwood et al.⁵ gilt hoch dosiertes Interferon alpha (IFN- α) über ein Jahr beim Hochrisikomelanom (Breslow > 4 mm und/oder Lymphknotenmetastasen) in den USA als Standard. Da die Folgestudien keine Verbesserung des Überlebens zeigten, wird diese Behandlung in Europa kontrovers diskutiert. Zudem konnten Pectasides et al. Ergebnisse zeigen, nach denen vier Wochen IFN- α i.v. dem Jahresschema bezüglich Wirksamkeit äquivalent waren, aber deutlich besser verträglich⁶.

Allgemein anerkannt ist die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bei niedrig dosierter Interferontherapie (IFN- α : 3 x 3 Mio E s.c./Woche) bei Patienten ab einem Breslow von > 1,5 mm^{6,7}. Auch bei

Patienten mit Lymphknotenmetastasen konnte eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens unter IFN- α festgestellt werden. In einer EORTC-Studie (Nr. 18991) wurde die Therapie mit adjuvanter pegyliertem Interferon (peg-IFN) über fünf Jahre bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Stadium III) untersucht. Eggermont et al. zeigten ein verlängertes metastasenfreies Überleben (distant metastasis free survival = DMFS) bei Patienten mit einem mikroskopischen Lymphknotenbefall (positiver Sentinel-Lymphknoten;⁸). Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben durch die Therapie konnte nicht gezeigt werden. Jedoch ergab eine retrospektive Subgruppenanalyse eine verringerte Mortalität bei Patienten mit ulzerierten Melanomen⁹. Anzumerken ist weiterhin, dass nur 23% der Patienten die Behandlung mit peg-IFN über vier bis fünf Jahre durchführen konnten. Die anderen Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Hauptnebenwirkungen waren Fatigue, Hepatotoxizität und Depression.

Unserer Meinung nach sollte die Behandlung mit peg-IFN oder einem äquivalent dosierten IFN-Patienten bei einem positiven Sentinel-Lymphknoten (Stadium IIIA) oder ulzerierten Primärtumor nahegelegt werden. Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie sollte bei Patienten mit einer Tumordicke > 1,5 mm die Interferontherapie besprochen werden. Die Therapiedauer bleibt unklar, sollte aber mindestens 18 Monate betragen. Hoch dosiertes IFN über ein Jahr erscheint uns aus den oben erwähnten Gründen nicht gerechtfertigt. Patienten mit Fernmetastasierung sollten ermuntert werden, sich im Rahmen von Studien behandeln zu lassen.

Palliative Therapien

Die Prognose beim metastasierten malignen Melanom (MMM) ist sehr ernst.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit viszeralem Metastasen ist kleiner als 10%. Je nach Befallsmuster beträgt das mittlere Überleben drei bis zwölf Monate. Je nach Ausdehnung und Lokalisation des Befalls stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Wahl (Tab. 3).

Keine der systemischen Therapien mit konventionellen Chemotherapeutika oder mit Immunmodulatoren (Interferon, Interleukin) konnten bis heute in einer randomisierten Phase-III-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Das allgemein gebräuchliche Dacarbacin, welches vielerorts als Standard gilt, hat nie in einer Phase-III-Studie gegenüber Placebo einen Überlebensvorteil gezeigt. Wenn möglich, sollten Patienten deshalb im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Chemotherapien außerhalb von Studien sollten unter dem Aspekt der Palliation und im Sinne von möglichst geringen Nebenwirkungen gewählt werden.

Bei Low-risk-Lokalisationen (Weichteile, Lymphknoten) und langsamer Tumorkinetik besteht in der Regel keine Indikation für eine Polychemotherapie. Als die am besten untersuchte und zugleich älteste Substanz gilt Dacarbacin (DTIC). Klinische Phase-II-Studien zeigen, dass sich in 5,3–28,6% der Fälle eine Rückbildung der Tumormasse um mehr als 50% erzielen lässt¹⁰. Komplette Remissionen sind sehr selten und meist nur von kurzer Dauer. Durch die Einführung effektiver Antiemetika aus der Klasse der HT3-Antagonisten sowie dem Neurokinin- und Substanz-P-Antagonist Aprepitant konnte die subjektive Verträglichkeit von Dacarbacin verbessert werden. Dacarbacin kann in verschiedenen Schemata verabreicht werden. Hierbei ist die Applikation von 200–250 mg/m² über fünf Tage am gebräuchlichsten. Die Einmalapplikation von 850–1.000 mg/m² vermochte in einer Vergleichsstudie statistisch gleichwertige Resultate zu zeigen. Dacarbacin ist ein

Tabelle 3

Therapeutische Optionen bei fortgeschrittenem Melanom	
Zahl und Lokalisation der Metastasen	Therapiemodalitäten
	1. Wahl 2. Wahl 3. Wahl
In-Transit-Metastasen (wenige) (pTxN2cM0) multiple In-Transit-Metastasen (> 5) (pTxN2c, M0)	1. chirurgische Entfernung 2. Radiotherapie 1. Extremitätenperfusion* 2. Exzision (systemische Chemoimmunotherapie*) 3. Radiotherapie (systemische Chemoimmunotherapie*)
lokoregionäre Lymphknoten (pTxN1, 2abc, 3M0)	1. radikale Lymphadenektomie, wenn nicht radikal operabel: - Radiotherapie - zusätzliche Interferontherapie*
solitäre ZNS-Metastase (pTxNxM3)	1. Neurochirurgie 2. stereotaktische RT, Gamma Knife* je nach Lokalisation ist dies auch erste Wahl
solitäre Lungenmetastase (pTxNxM1)	1. Chirurgie 2. Chemoimmuntherapie*
multiple Metastasen (pTxNxM1a-c) schmerzhafte Knochenmetastasen (pTxNxM1a-lo)	1. Chemoimmuntherapie* 1. Radiotherapie 2. evd. Blavoophonate

*nur in erfahrenen Zentren Quelle: deutschsprachige Expertenrunde der Cancer Conference Zürich 2004

Zytostatikum, das über die Hemmung der DNS-Synthese als Purinanalogen wirkt. Es wird in der Leber zum wirksamen Metabolit MTIC umgebaut. Die Wirksamkeit von Dacarbacin ist dadurch direkt an die Leberfunktion gebunden. Ein Patient mit eingeschränkter Leberfunktion erwartet sowohl ein geringeres Ansprechen auf die Therapie wie auch erhöhte Toxizität. Dacarbacin ist nicht liquorgängig, so dass Hirnmetastasen nicht mitbehandelt werden. Es können also ZNS-Metastasen auch bei Patienten mit sonst gutem Ansprechen zum Tod führen.

Temozolomid ist ebenfalls eine alkylierende Substanz, welche aufgrund des kleinen Molekulargewichts und niedriger Plasmaproteinbindung die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Die Konzentration von Temozolomid in der cerebrospinalen Flüssigkeit beträgt 30–40% der Plasmakonzentration. Temozolomid zeigte Wirksamkeit bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen bei verschiedenen Pri-

märtumoren, vor allem bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und metastasierendem Melanom. Temozolomid wird als Temodal® in Tablettenform peroral verabreicht. Temozolomid zeigte in zwei Phase-III-Studien gleiche Wirksamkeit in Bezug auf das Gesamtüberleben wie DTIC.

Eine Behandlung von Hirnmetastasen kann bei einzelnen Metastasen mittels Chirurgie oder Gammaknife erfolgen. Multiple ZNS-Metastasen können mit Ganzhirnbestrahlung therapiert werden. Weiterhin kann eine Behandlung symptomatischer Metastasen bei Knochenmetastasen mittels Bestrahlung erfolgen (Tab. 3). Bei drohendem mechanischen Ileus kann eventuell eine chirurgische Intervention angezeigt sein.

Bei lebensbedrohlichen Situationen (z.B. massive Lebermetastasierung, paraneoplastische Gerinnungsstörungen etc.) mit rascher Tumorkinetik empfiehlt sich, sofern die Behandlungsindikation gestellt

ist, eine Polychemotherapie (z.B. DTIC + Vindesin + Cisplatin), allenfalls auch eine Biochemotherapie (mit Interleukin-2), da mit einer solchen Therapie in der Regel die Ansprechwahrscheinlichkeit höher ist und unserer Erfahrung nach auch rascher eintritt. Bei ZNS-Metastasen empfehlen sich liquorgängige Substanzen wie Temozolomid oder Fotemustin.

Bei multiplen In-Transit-Metastasen der Extremitäten, die einer Exzision nicht mehr zugänglich sind, kann die Extremitätenperfusion erwogen werden. Hierbei hat sich gezeigt, dass die Remissionsraten bei Hyperthermie mit Melp-halan, Interferon und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α) am höchsten sind.

Perspektiven

Im Zentrum des Interesses stehen zielgerichtete Therapien gegen das Melanom. Hierfür gibt es verschiedene Ansätze⁹.

Signal-Transduktionshemmer

Verschiedene Moleküle, die die Signalübertragung hemmen, sogenannte Signal-Transduktionshemmer, werden im Rahmen von klinischen Studien geprüft (Phase I, II und III¹⁰). Vermutlich stellt der RAF/RAS/MEK Pathway einen der wichtigsten Aktivierungswege (bei 40–60% der Melanome aktiviert) dar. Ein anderer wichtiger Downstream Pathway ist PI3K/Akt3, welcher bei 5–10% der Melanome aktiviert ist¹¹. Die meisten dieser Substanzen sind in oraler Form erhältlich.

Monoklonale Antikörper

Der monoklonale Antikörper gegen VEGF (Bevacizumab) blockiert die Angiogenese. Diverse Studien kombinieren Bevacizumab mit konventionellen Chemotherapeutika aber auch mit Signal-Transduktionshemmern, um eine bessere

Tabelle 4

Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten); nach Garbe et al. ¹⁷					
Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung 1.–5. Jahr	Lymphknoten-sonografie 6.–10. Jahr	Blutuntersuchung ** Protein S100 1.–5. Jahr	Bildgebende Untersuchung *** 1.–5. Jahr 1.–5. Jahr
I, = < 1 mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I + II, > 1 mm	3	6–12	6	3–6	Keine****
III *	3	6	3–6	3–6	6
IV			Individuell		

* Das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung. Das neue AJCC-Stadium IIC (> 4 mm Tumordicke + Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.
 ** Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet.
 *** Abdomen-Sonografie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET.
 **** Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6- bis 12monatlichen Abständen empfohlen.

Abbildung 1a

MM vom Superfiziell Spreitenden Typ mit Inhomogenität, Asymmetrie und Pigmentabbruch

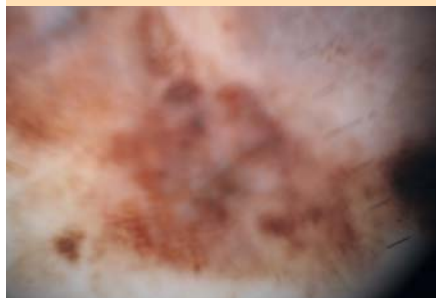


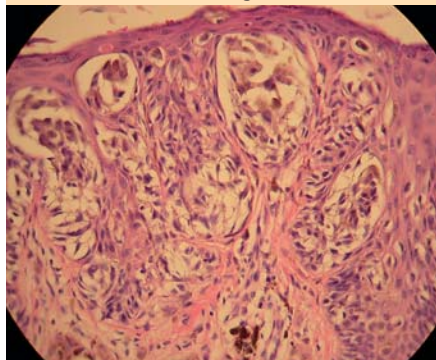
Abbildung 1b

Dermatoskopisch mit Verklumpung des Pigments, black dots, Ausbildung von Schleier



Abbildung 1c

Histologie



Tumorantwort zu induzieren. Erste Resultate sehen viel versprechend aus. Zwei Phase-II-Studien – unter anderem auch von der schweizerischen Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) zeigen viel versprechende Daten¹².

Monoklonale Antikörper gegen CTLA-4 werden zurzeit in Phase-III-Studien geprüft (Ipilimumab und Tremelimumab). Diese Substanzen verhindern die Toleranz gegen Eigengewebe und induzieren eine Anti-Tumor-Response. Hierbei besteht die Gefahr der Induktion von Autoimmunreaktionen. Aktuell wird eine Phase-III-Studie mit Dacarbacin +/- Ipilimumab durchgeführt. Die Resultate hierzu stehen noch aus. Eine Phase-III-Studie von Tremelimumab im Vergleich zu DTIC wurde

nach der zweiten Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen, da kein Vorteil des Gesamtüberlebens erreichbar schien¹³. Es ist somit zu überlegen, ob diese Substanzen in Kombinationen mit anderen Molekülen eingesetzt werden sollten.

Vakzine

Verschiedene Vakzinationstherapien werden seit langem erprobt, z.B. wurden autologe oder allogene zellbasierte Vakzinierungen getestet. All diese Studien vermochten bis dato jedoch kein verbessertes Überleben zu zeigen¹⁴. Daneben werden heute peptidbasierte Vakzine und dendritische Zellvakzine geprüft. Vor allem bei langsam wachsenden Tumoren oder als Prophylaxe bei tumorfreien Hochrisikopatienten scheint es auch weiterhin sinnvoll, Patienten im Rahmen von klinischen Studien so zu behandeln. Solche Studien werden aktuell in der Schweiz in St. Gallen und Lausanne durchgeführt.

Inhibitoren von Anti-Apoptose-Proteinen

Ein weiterer möglicher Angriffspunkt in der Melanomtherapie sind die Anti-Apoptose-Proteine. Diese mitochondrial gesteuerten Pathways werden häufig durch Proteine der bcl-2-Familie reguliert. Oblimersen ist ein Antisense-Molekül, welches gegen die mitochondriale bcl-2-Proteine gerichtet ist. Eine Phase-III-Studie bei 771 Patienten zeigte für Oblimersen in Kombination mit DTIC ein statistisch verbessertes krankheitsfreies Überleben und ein verbessertes Ansprechen, aber kein verbessertes Gesamtüberleben¹⁵. Es gilt also – wie bei allen Molekülen – die Patientengruppe zu definieren, die aufgrund der Aktivierung von molekularen Pathways potentiell am meisten von einer solch selektiven Therapie profitiert.

Intratumorale Gentransfer-Therapie

Verschiedene Phase-I/II-Studien mit Gentransfer wurden durchgeführt oder sind offen. Hierbei wurde Adenovirus-Interleukin-2 (TG1024) in Kombination mit DTIC verwendet. Bei fünf von 25 Patienten konnte eine Tumorresponse erreicht werden, bei zwei Patienten eine komplette Remission. Andere Studien verwendeten Interleukin-12 kodierende Plasmid-DNA für die direkte Injektion in den Tumor, oder onkolytische Herpes-simplex-Viren, die für GM-CSF kodieren¹⁶. Eine Phase-III-Studie ist geplant.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass weitere intensive Anstrengungen in der klinischen Forschung notwendig sind, um bei dieser schwierig zu behandelnden Erkrankung Fortschritte zu erzielen.

Nachsorge

Die Nachsorge sollte in regelmäßigen Abständen in Abhängigkeit von Tumordicke und Stadium erfolgen (Tab. 4; nach Garbe et al.¹⁷).

Literatur

- Geller AC et al.: Screening, early detection, and trends for melanoma: Current status (2000-2006) and future directions. J Am Acad Dermatol 2007;57:555-72.
- Gass R, Bopp M.: Melanom-Mortalität: Trends in der Schweiz. Praxis 2005;94:1295-1300.
- Anliker MD.: Klinisches Tumorregister am Inselspital: Die Fünfjahresüberlebensrate bei den häufigsten Tumoren der Jahre 1984-86. Inauguraldissertation Medizinische Fakultät Bern 1993.
- Dummer R et al.: Die aktualisierten schweizerischen Richtlinien zur Behandlung des kutanen Melanoms- wo stehen wir heute? Schweiz Med Forum 2006;6:196-201.
- Kirkwood JM et al.: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):7-17.
- Pectasides D et al.: Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):939-44. Epub 2009 Jan 12.
- Grob JJ et al.: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet. 1998 Jun 27;351(9120):1905-10.
- Eggermont et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:117-126.
- Melanoma: Perspectives of the Global Melanoma Task Force: Annals of Oncology, Volume 20, 2009 Supplement 6
- Hauschild A et al. Phase III randomized, placebo controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in second line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol (in press)
- LoPiccolo J et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. Drug Resist Updat 2008; 11:32-50
- von Moos R et al. Temozolomide combined with Bevacizumab in metastatic melanoma. A multicenter phase II trial (SAKK 50/07) EJC Supplements Vol 7 N 3 September 2009
- Ribas A et al. Phase III open label randomized comparative study of tremelimumab and chemotherapy (Temozolomide or dacarbazine) in patients with advanced melanoma 2008 ASCO Annals Proceedings Part I. J Clin Oncol 2008; 26:Abstr. LBA9011
- Morton DL et al. An international randomized phase III trial of bacillus Calmette-Guérin (BCG) plus allogenic melanoma vaccine or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol 2007; 25:Abstr 8508
- Bedikian AY et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24:4738-4745
- Senzer NN et al. Phase II clinical trial with a second generation GM-CSF encoding, oncolytic herpesvirus in unresectable metastatic melanoma. 2008. ASCO Annual Proceedings Part I. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 9008
- Garbe C et al.: Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 May;6 Suppl 1:S9-S14.

*OA Dr. med. Marc Schlaeppli,
LA Dr. med. Mark Anliker, OA PD
Dr. med. Lucie Heinzerling,
LA Dr. med. Roger von Moos
Kantonsspital St. Gallen
Onkologie/Hämatologie
Rorschacherstraße 95
CH-9007 St. Gallen
marc.schlaeppli@kssg.ch*