

Aus der

Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Die interdisziplinäre Hauttumorkonferenz –
Evolution im Zeitalter moderner Therapeutika**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Anwar, Aziz
2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Eigentler

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Hehr

3. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 03.03.2022

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie	9
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des malignen Melanoms.....	9
1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren der nicht- melanozytären Hauttumore	14
1.2 DKG-zertifizierte Hauttumorzentren	22
1.3 Interdisziplinäre Tumorkonferenzen.....	26
1.4 Ziel der Arbeit	29
2. Material und Methoden	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Vorstellungen über die Jahre 2010-2017	32
3.2 Gesamtzahl der vorgestellten Patienten	35
3.3 Absolute Vorstellungen vs. vorgestellte Patienten	36
3.4 Durchschnittsalter bei Erstvorstellung.....	38
3.4.1 Durchschnittsalter aller vorgestellten Patienten.....	38
3.4.2 Durchschnittsalter bei Erstvorstellung bezogen auf die einzelnen Hauptdiagnosen	41
3.5 Gesamtheit aller Hauptdiagnosen.....	43
3.5.1 Veränderungen der vorgestellten Hauptdiagnosen zwischen 2010-2017	45
3.5.2 Relation der Hauptdiagnosen	48

3.6 Veränderungen der Therapieempfehlungen über die Jahre 2010-2017	50
3.6.1 Veränderungen aller Therapieempfehlungen	50
3.6.2 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das BCC	55
3.6.3 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das SCC	58
3.6.4 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das MCC	61
3.6.5 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das MM.....	64
4. Diskussion	67
5. Zusammenfassung	94
6. Literaturverzeichnis	99
7. Erklärung zum Eigenanteil	113

Abkürzungsverzeichnis

BCC	Basalzellkarzinom
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DTIC	Dacarbazin
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GPER	G protein-coupled estrogen receptor
MCC	Merkzellkarzinom
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MM	Malignes Melanom
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PTCH	Protein patched homolog 1
SCC	Plattenepithelkarzinom
TD	Tumordicke

1. Einleitung

Neoplasien der Haut gewinnen in vielen heutigen Gesellschaften weltweit rasch an Bedeutung. Dies ist v.a. zurückzuführen auf eine stetig wachsende Inzidenz für diese Art von Tumorerkrankungen. Die Gründe hierfür sind vielfältig: So stellen z.B. eine erhöhte und intensivere UV- Exposition, sich stark verändernde Umweltbedingungen sowie die immer älter werdende Gesellschaft wichtige Ursachen für die vermehrte Entstehung einer Vielzahl von Hauttumoren dar. Aufgrund von umfassenden Aufklärungsmaßnahmen und einer daraus resultierenden früheren Diagnosestellung, konnte jedoch über den Verlauf der letzten Jahrzehnte in vielen Ländern eine stabile, teils sogar zurückgehende Mortalitätsrate beobachtet werden (Leiter et al. 2014).

Generell wird zwischen zwei großen Gruppen von Hauttumoren unterschieden: den „melanozytären“ Neoplasien, welche aus den

pigmentbildenden Zellen der Haut entstehen und den sogenannten „nicht-melanozytären“ Hauttumoren. Das MM stellt dabei eine melanozytäre Neoplasie dar, während nicht-melanozytäre Neoplasien der Haut vor allem durch BCCs, SCCs, Lymphome, MCCs und die Sarkome repräsentiert werden.

Die nicht-melanozytären Tumore der Haut entstehen weltweit deutlich häufiger als das MM, wobei das BCC und das SCC die am häufigsten vorkommenden Hauttumore insgesamt darstellen. Aufgrund der relativ niedrigen Metastasierungsrate dieser Erscheinungen liegt die Mortalitätsrate beider Tumorarten signifikant niedriger als die des MMs oder der anderen nicht-melanozytären Tumore. Dennoch können diese Tumorarten unbehandelt schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen, was letztlich durch die Tatsache zu erklären ist, dass beide Tumore vor allem lokal destruierend wirken und somit, insbesondere im Gesichtsbereich, schwere gesundheitliche Schäden verursachen

können (Eckhard et al. 2004). Allein aufgrund der Häufigkeit der nicht-melanozytären Hauttumore stellen sie häufig eine große Belastung für viele Gesundheitssysteme dar (Rudolph et al. 2015).

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren des malignen Melanoms

Betrachtet man das MM und die weltweite Verteilung so fällt auf, dass bei dieser Tumorerkrankung die weltweite Inzidenz, v.a. in der hellhäutigen Bevölkerung, dramatisch ansteigt. Weltweit lag die Inzidenzrate des MMs zwischen den Jahren 2004-2008 bei durchschnittlich etwas über 20:100 000 pro Jahr (Kulichová et al. 2014).

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte kam es in Deutschland zu einer stetig anwachsenden Inzidenzrate wie Garbe C. et al. (2001) eindrücklich anhand der Daten des Krebsregisters Saarland zeigten: Im Jahre 1970 registrierte das Krebsregister lediglich drei neue Fälle pro 100 000 pro Jahr. Im Verlauf der folgenden 20 Jahre verdreifachte sich diese Zahl bereits auf neun neue Fälle pro 100 000 pro Jahr. Wie die Autoren weiter analysieren,

berichten andere Studien von einer Vervierfachung der neu aufgetretenen Fälle auf bis zu 12 pro 100 000, wobei gerade diese Zahlen von Garbe C. et al. (2001) als repräsentativer für Westdeutschland interpretiert werden.

Wie die Daten aus dem Jahr 2000 des Robert Koch-Instituts zeigen stabilisierte sich die Inzidenzrate in Deutschland bei ca. 12 neuen Fällen pro 100,000 pro Jahr (Eckhard et al. 2004). Allerdings sollte erwähnt werden, dass die Steigerung der Inzidenzrate auch auf umfassendere Screening- Methoden, bessere Aufklärung der Bevölkerung sowie auf eine bessere Erfassung neu erkrankter Patienten zurückzuführen ist.

Bis zum Jahr 1995 stieg nicht nur die Inzidenzrate, sondern auch die Todesrate des MMs in Deutschland. Für Männer lag diese im Jahr 1970 bei 1,7 und stieg bis zum Jahr 1995 auf 3,2 pro 100 000 pro Jahr, während sie bei Frauen im gleichen Zeitraum von 1,6 auf 2,0 pro 100 000 pro Jahr

anstieg. Für Männer bedeutete dies eine dramatische Erhöhung der Todesrate um ca. 90%.

In vielen westlichen Ländern konnte allerdings ab den 1990er Jahren ein Rückgang beziehungsweise eine Stabilisierung der Todesrate verzeichnet werden. Erklären lässt sich diese Beobachtung v.a. durch die bei Erstdiagnose festgestellte dünnere TD, was den wichtigsten prognostischen Faktoren des MMs darstellt. Anhand der Daten von Garbe C. et al. (2001) wird ersichtlich, dass die TD bei Erstdiagnose im Verlauf der frühen 80er bis Mitte der 90er Jahre in Deutschland von durchschnittlich 1,3 mm auf 0,8 mm sank.

Im europäischen Vergleich ist die Inzidenz des MMs in den skandinavischen Ländern mit ca. 15 Fällen pro 100 000 pro Jahr am höchsten, während die niedrigste Rate in Europa in den Ländern des Mittelmeers zu finden ist. Hier erkrankten im Schnitt 5-7 Menschen pro 100 000 pro Jahr neu an einem MM. Diese Daten zeigen, dass Deutschland in Bezug auf die Inzidenz des MMs im europäischen

Vergleich eine Stellung zwischen beiden Polen einnimmt (Garbe C. et al. 2001).

In den Vereinigten Staaten liegt die Inzidenzrate des MMs deutlich über dem europäischen Durchschnitt. Wie eine amerikanische Studie zeigen konnte, liegt die Inzidenz des MMs in den USA bei 29,2:100 000 für männliche Patienten, während sie beim weiblichen Bevölkerungsteil bei 17,3:100 000 liegt (Matthews et al. 2017).

Die am höchsten erfasste Inzidenzrate weltweit ist in Australien und Neuseeland zu finden. Dort erkranken pro Jahr ca. 40- 60 Menschen pro 100 000 pro Jahr neu an einem MM, wobei hier die durchschnittliche TD bei Erstdiagnose niedriger liegt als in Deutschland, was folglich insgesamt zu einer relativ besseren Überlebensrate führt (Garbe et al. 2009).

Wie Rigel (2010) in seiner Studie zeigte ist das MM eines der wenigen verbleibenden Tumorerkrankungen, welches auch in den USA

nach wie vor eine stark anwachsende Inzidenzrate aufweist. Im Jahr 1930 lag das Risiko eines Amerikaners an einem MM zu erkranken bei 1:1500. Bis zum Jahr 2010 stieg das Risiko auf 1:59. Weiterhin stieg die Todesrate seit 1960 rasch um ca. 2% jährlich an, bis es auch in den USA zu einer Stagnation der Todesrate um die 90er Jahr kam.

Den zweifellos wichtigste Risikofaktor in der Entstehung eines MMs stellt die zunehmende UV-Exposition dar, wobei hierrunter auch die künstliche Bestrahlung durch Solarien oder die weitverbreitete UV- Therapie, welche zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen dient, miteinbezogen werden muss. Insgesamt weisen Menschen mit helleren Hauttypen (insbesondere Fitzpatrick 1 und 2) ein erhöhtes Melanomrisiko auf. Außerdem kann eine hohe Anzahl an Nävi, die jeweilige geographische Lage und das Maß an Aufgeklärtheit der Bevölkerung entscheidend über das Vorkommen und die Inzidenzrate des MMs bestimmen.

Interessanterweise konnte eine höhere Inzidenzrate des MMs bei Menschen mit höherem Bildungsstand beobachtet werden, was sicherlich nicht zuletzt durch häufigeres Reisen in sonnige Gebiete zu erklären ist. Weiterhin nehmen Menschen mit höherem Bildungsstand regelmäßiger und häufiger an Hautkrebsscreening – Programmen teil, weswegen die Diagnose eines MMs früher gestellt werden kann. Dies führt letztlich zu einer höheren statistischen Repräsentanz dieser sozialen Bevölkerungsschicht (Kulichová et al. 2014).

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren der nicht-melanozytären Hauttumore

Auch wenn die nicht-melanozytären Hauttumore durch mehrere Entitäten repräsentiert werden, so erfolgt bei nicht-melanozytären Hauttumoren in der Literatur aus epidemiologischer Sicht häufig eine Zusammenführung des BCCs und des SCCs, weshalb die Epidemiologie und die Risikofaktoren

dieser beiden Tumorerkrankungen im Folgenden gemeinsam betrachtet werden sollen.

Epidemiologisch bilden das SCC und das BCC, die am häufigsten auftretenden Neoplasien der Haut, wobei das BCC bei hellhäutigen Menschen, verglichen mit Tumorerkrankungen anderer Organe, der maligne Tumor mit der höchsten Inzidenzrate insgesamt ist.

Das BCC ist ein vor allem lokal destruierender Tumor, welcher zur Klasse der bösartigen fibroepithelialen Neoplasien zählt. Auch wenn die Neigung zur Metastasierung praktisch nie gegeben ist (lediglich ca. 0,0028-0,55% ((Berking et al. 2014))), so stellt das BCC allein aufgrund der Häufigkeit eine teils große Belastung für viele Patienten und die Gesundheitssysteme dar.

Trotz häufig fehlender epidemiologischer Daten aus vielen Ländern, welche die genaue Inzidenzrate des BCC beschreiben, so ist dennoch eindeutig festzustellen, dass die Inzidenz insgesamt,

vor allem in Ländern mit überwiegend hellhäutiger Bevölkerung, stark ansteigend ist. Aufgrund der Häufigkeit des BCCs stiegen im Verlauf der letzten Jahre die Behandlungskosten dieses Hauttumors rasch an. Wie z.B. Totonchy et al. (2017) zeigten, kam es innerhalb von nur vier Jahren (2007- 2011) zu einer Verdopplung der Behandlungskosten des BCCs in den USA von 3,6 Mrd. auf 8,1 Mrd. Dollar pro Jahr. Die Autoren zeigen weiter, dass die Inzidenzrate in den USA jährlich um ca. 2% stieg, während auch immer mehr junge Menschen und Frauen, welche in der Vergangenheit seltener betroffen waren, neu an einem BCC erkrankten. So wurde im Jahr 2012 bei rund 5,4 Millionen Amerikanern ein BCC diagnostiziert. Das aktuelle Lebensrisiko an einem BCC zu erkranken liegt in den USA momentan bei knapp 20% (Fagan et al. 2017).

Durch die komparative Arbeit von Lomas et al. (2012) lässt sich zeigen, dass in Europa die durchschnittliche Inzidenzrate des BCCs jährlich um

ca. 5,5% anstieg. Die Autoren verzeichnen des Weiteren starke Unterschiede in der Inzidenzentwicklung des BCCs innerhalb Europas: In England beispielsweise stieg die Inzidenzrate von 38,8 pro 100 000 im Jahr 1978 auf über 115 pro 100 000 im Jahr 1991, was einer knappen Verdreifachung innerhalb von 13 Jahren entspricht. Hieraus kann geschlossen werden, dass die Inzidenzentwicklung in Großbritannien im europäischen Vergleich die am schnellsten ansteigende ist. Neuere altersstandardisierte Inzidenzraten aus dem Vereinigten Königreich zeigen, dass zwischen den Jahren 2000 und 2011 die Inzidenz bei ca. 151:100 000 pro Jahr lag, was eine deutliche Steigerung seit Anfang der 90er Jahre darstellt (Reinau et al. 2014). Im europäischen Vergleich liegt die Inzidenzrate in Kroatien am niedrigsten: Hier erkrankten zwischen den Jahren 2003 und 2005 durchschnittlich 33,6:100 000 pro Jahr neue an einem BCC.

Auch wenn einige Länder Europas eine ähnlich geographische Lage teilen, so unterscheiden sich die Inzidenzraten des SCCs innerhalb der Länder dennoch teilweise stark voneinander. Als Beispiel soll die Inzidenzrate des SCCs in den nordeuropäischen Ländern genannt sein. Studien aus Finnland, Dänemark und Norwegen zeigen eine relativ niedrige Inzidenzrate von unter 10 pro 100 000 pro Jahr. Weiterhin verzeichneten diese drei Länder einen relativ langsamen Anstieg der Inzidenzrate über die Jahrzehnte (Lomas et al. 2012). Im Vergleich zu den drei oben genannten Ländern liegt die Inzidenzrate des SCCs in Schweden, trotz der geographischen Nähe, deutlich höher. Hier lag diese laut Hussain et al. (2010) zwischen den Jahr 1990 bis 2005 bei durchschnittlich rund 25:100 000, während Männer deutlich häufiger betroffen waren. Die Inzidenz des SCCs liegt im europäischen Vergleich, ebenso wie oben beschrieben für das BCC, in Kroatien am niedrigsten (Lomas et al. 2012).

Ähnlich wie bei anderen UV- assoziierten Tumorarten, liegt die Inzidenzrate des BCCs und des SCCs in Australien deutlich am höchsten. Dort erkrankten im Jahr 2002 884 von 100 000 Menschen pro Jahr neu an einem BCC und 387 von 100 000 neu an einem SCC. Weiterhin muss verzeichnet werden, dass innerhalb des Kontinents die einzelnen Inzidenzraten der verschiedenen Regionen teils recht unterschiedlich sind (Lomas et al. 2012).

In Deutschland wird die Inzidenzrate des BCCs aktuell auf ca. 70-80 pro 100 000 pro Jahr geschätzt (Berking et al. 2014). Durch die deskriptive Studie von Rudolph et al. (2015) konnte gezeigt werden, dass von 420917 Patienten, die in der Studie mit der Diagnose eines nicht-melanozytären Hauttumors zwischen den Jahren 1998-2010 berücksichtigt wurden, über 71% an einem BCC litten, während etwas über 26% an einem SCC erkrankten. In Deutschland lag das Durchschnittsalter für das BCC und der anderen

nicht melanozytären Hauttumore bei 69 Jahren, während es für das SCC bei 74 Jahren lag. Innerhalb der nicht- melanozytären Hauttumore stieg die Inzidenzrate des SCCs in Deutschland jährlich zwischen den Jahren 1998 und 2010, mit einem Faktor von 2,9 am schnellsten, während die Inzidenzrate des BCCs im selben Zeitraum pro Jahr um das 2,4- fache anstieg. In einem anderen Modell derselben Autoren innerhalb der oben genannten Studie konnte gezeigt werden, dass es in den Jahren zwischen 2006 und 2010 zu einem rund 24 prozentigen Anstieg der Inzidenzrate des BCCs kam, während die Inzidenz des SCCs mit ca. 30% deutlich schneller anstieg. Die Autoren nennen jedoch die bessere Erfassung der Tumordaten durch die Landeskrebsregister als einen der wichtigsten Gründe dieser Steigerung (Rudolph et al. 2015).

Der wichtigste Risikofaktor für die Ausbildung eines epithelialen Tumors ist die UV- Strahlung. Wie Gallagher et al. (1995) darstellen ist das Risiko an

einem BCC zu erkranken im Erwachsenenalter deutlich höher, wenn es bereits in der Kindheit zu einer erhöhten UV- Exposition kam. Im Falle des SCCs sehen Gallagher et al. (1995) vor allem die UV- Exposition im Verlauf der letzten Dekade vor der Ausbildung eines SCCs als wesentlichen Risikofaktor. Neuere Studien gehen davon aus, dass der wichtigste Risikofaktor in der Entstehung eines SCCs die kumulative Lebensdosis an UV- Strahlung ist, während regelmäßige, periodische UV- Exposition die Ausbildung eines BCCs begünstigen (Rudolph et al. 2015).

Neben den beiden o.g. nicht- melanozytären Tumorerkrankungen gibt es innerhalb dieser Gruppe weitere, deutlich seltener vorkommende Neoplasien, wie z.B. das kutane Lymphom, das Sarkom oder das MCC. Aufgrund ihrer relativen Seltenheit soll auf diese Tumore jedoch an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Es soll dennoch erwähnt werden, dass die Inzidenzraten fast aller nicht-melanozytären Hauttumore im Verlauf der letzten

Jahre stetig anstieg, wie Llombart et al. (2017) beispielsweise für das MCC zeigten.

1.2 DKG-zertifizierte Hauttumorzentren

Mit steigender Inzidenz der meisten o.g. Hauttumore nimmt auch die Notwendigkeit an weitreichenden Therapiemöglichkeiten und spezialisierten, interdisziplinären Zentren, in welchen eine umfassende Versorgung dermato-onkologischer Patienten gewährleistet werden kann, zu. Im Verlauf der letzten Jahre kam es so, wie die Zahlen der DKG darlegen, zu einer stetigen Zunahme an zertifizierten Hauttumorzentren: Im Jahr 2012 waren insgesamt 39 solcher Zentren registriert, während im Jahr 2019 insgesamt 70 Hautkrebszentren durch die DKG zertifiziert waren. Die meisten dieser Zentren liegen dabei in Deutschland, wo 62 Zentren registriert sind, während in der Schweiz fünf und in Österreich drei DKG-zertifizierte Hauttumorzentren zu finden sind.

Innerhalb Deutschlands sind die meisten Hauttumorzentren in Nordrhein- Westfalen zertifiziert (14 Zentren).

Die Anzahl an behandelten Patienten, bei welchen ein MM in den berücksichtigten Zentren behandelt wurde (insgesamt 23,96% aller Primärfälle im Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016) stieg über einen Zeitraum von fünf Jahren (2012-2017) von 8734 auf über 11 000 Primärfälle an, wobei die Mittelwerte der behandelten Primärfälle in den einzelnen Standorten und Zentren abfallend waren, was durch die insgesamt steigende Anzahl an verfügbaren Zentren und der daraus resultierenden Verteilung der Patienten auf die einzelnen Zentren zu erklären ist.

Den weitaus größten Teil der behandelten Hauttumore nahmen im Jahr 2018 erwartungsgemäß die epithelialen Tumore (eingeschlossen sind hierbei die BCCs und die SCCs, wobei die in-situ Vorläufer wie z.B. die aktinischen Keratosen ausgeschlossen sind) mit

71,37% ein, während andere seltenere Hauttumore, u.a. die kutanen Lymphome, mit lediglich 3,76% eine nur untergeordnete Rolle spielten.

Die Betreuung in den einzelnen Zentren reicht dabei von der Behandlung der Tumore (chirurgisch, strahlentherapeutisch oder systemisch), über die psychoonkologische Betreuung bis hin zur Organisation der Weiterversorgung durch einen Sozialdienst und umfasst somit ein weites Spektrum.

Dabei werden nicht nur ausschließlich fortgeschrittene Malignitäten der Haut behandelt, sondern bereits auch frühe Tumorstadien. Tatsächlich nehmen diese innerhalb der Melanome den größten Teil der Primärfälle ein: im Kennzahlenjahr 2017/ Auditjahr 2018 waren 63,97% aller in den zertifizierten Hauttumorzentren vorgestellten und behandelten Primärfälle als Tumorstadium IA oder IB zu klassifizieren, während das Stadium IV 1,97% aller Primärfälle einnahm. MMs der Uvea, Konjunktiva und der Schleimhäute

repräsentierten weniger als 1% aller behandelten Primärfälle.

Wie die von der DKG veröffentlichten Daten zeigen, nehmen in der Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen die interdisziplinären Tumorkonferenzen eine zentrale Rolle ein. So kam es im Kennzahlenjahr 2017/ Auditjahr 2018 in keinem der registrierten Zentren zu Therapieabweichungen von mehr als 40% von der in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgeschlagenen Therapie. Die Gründe für eine Therapieabweichung liegen dabei im Patientenwunsch oder im frühzeitigen Versterben der Patienten vor Therapiebeginn begründet. Dies belegt, welche Wichtigkeit die interdisziplinären Tumorkonferenzen innerhalb der Zentren einnehmen („Jahresberichte“ 2018).

1.3 Interdisziplinäre Tumorkonferenzen

Wie bereits in den oberen Abschnitten gesehen, stellen Hauttumore auf ihre Weise eine zunehmende Belastung für viele Länder und ihre Gesundheitssysteme dar. Durch die Entwicklung neuerer und umfangreicherer Therapieschemata, das vermehrte Auftreten von Hauttumoren und bedingt durch die Tatsache, dass häufig multimorbide, ältere Patienten an Malignitäten der Haut erkranken, ist ein multidisziplinärer Therapieansatz teils unumgänglich.

Eine Möglichkeit einer solchen interdisziplinären Zusammenarbeit stellen die sog. „Interdisziplinären Tumorkonferenzen/Tumorboards“ dar. Bei diesen regelmäßigen Sitzungen beraten unter anderem Ärzte aus verschiedenen Fachrichtungen über das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen der einzelnen in der Konferenz vorgestellten Patienten.

Dieses interdisziplinäre Format ist ein bereits seit vielen Jahren bestehendes und weitverbreitetes Mittel in der Behandlung von Tumorpatienten verschiedenster Fachrichtungen. In der Universitätsklinik Tübingen besteht die Hauttumorkonferenz beispielsweise bereits seit dem Jahr 2002.

Wie Lee et al. (2017) zeigen, kann bereits in der Behandlung gynäkologischer Tumore weltweit von einer zentralen Bedeutung der interdisziplinären Tumorkonferenzen ausgegangen werden. In der von den Autoren durchgeführten retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl das diagnostische als auch das therapeutische Vorgehen der dort vorgestellten Patienten entscheidend von der Haltung der Tumorkonferenzen geprägt wird. In mehr als 90% der Fälle wurde die in der Tumorkonferenz vorgeschlagene Therapie umgesetzt.

Auch in anderen Fachdisziplinen wird davon ausgegangen, dass Patienten mit bösartigen

Tumorerkrankungen einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden sollten. So unterstreichen Riquet et al. (2013) die Wichtigkeit einer multidisziplinären Vorgehensweise für alle Patienten, welche an bösartigen Neoplasien der Lunge leiden, ab dem Moment der histologische Sicherung. In einer anderen Studie wird eine klare Verbesserung der Überlebensraten bei Patienten mit nicht operablen kleinzelligen Lungenkarzinomen berichtet, welche einem multidisziplinären Tumorboard vorgestellt wurden. Dies ist laut der Autoren insbesondere durch den häufigeren und früheren Einsatz von Systemtherapeutika bedingt (Forrest et al. 2005).

Bei malignen Tumorerkrankungen des HNO-Bereichs scheint ebenfalls die Entscheidung über das weitere Vorgehen stark von der Haltung der interdisziplinären Tumorboards geprägt zu sein. Auch hier erhielten insbesondere Patienten mit bösartigen Neoplasien einen geänderten Therapieplan und ein an die Vorschläge des

Tumorboards angepasstes diagnostisches Vorgehen (Wheless et al. 2010).

Wie Croke et al. (2012) jedoch feststellen, beweisen die meisten veröffentlichten Studien lediglich eine häufig stattfindende Änderung in der therapeutischen oder diagnostischen Vorgehensweise, während nur selten der Frage nachgegangen wird, ob es durch diese interdisziplinären Formate zu einer wirklichen Erhöhung der Überlebensrate kommt. Auch wenn dies anzunehmen ist, so fehlen dennoch umfangreichere Studien, welche dies belegen könnten.

1.4 Ziel der Arbeit

Primäres Ziel dieser Arbeit soll die Analyse der Veränderung der Therapieentscheidungen innerhalb der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen zwischen den Jahre 2010 und 2017, unter dem Einfluss neuerer und effektiverer

Systemtherapeutika, sein. Außerdem soll gezeigt werden inwieweit sich das Profil der Hauttumorkonferenz in Bezug auf die vorgestellten Hauptdiagnosen über die Jahre veränderte.

2. Material und Methoden

Im Groben gliedert sich das Spektrum der Therapieoptionen der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen in ein operatives, ein strahlenbasiertes, ein systemtherapeutisches (hierbei v.a. chemotherapeutisches, immuntherapeutisches oder zielgerichtetes) oder supportives Vorgehen, wobei eine Kombination der einzelnen Optionen möglich ist.

Im Rahmen der nachfolgenden Analyse werden die Daten aller Patienten ausgewertet, welche in den Jahren 2010 bis 2017 in der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen vorgestellt wurden und einen multidisziplinären

Entschluss bezüglich der weiteren onkologischen Therapie erhielten, wobei auf das vorgeschlagene diagnostische Vorgehen nicht näher eingegangen werden soll.

Insgesamt wurden 2929 Patienten vorgestellt, während es im o.g. Zeitraum zu insgesamt 7293 dokumentierten Vorstellungen kam. Vorgestellt wurden Patienten mit einem MM, fortgeschrittenen SCCs oder BCCs, Lymphomen, MCCs, Sarkomen oder sonstigen selteneren Hauttumoren als Hauptdiagnose. Die bei jedem Patienten empfohlene Therapieoption wurde tabellarisch in Excel erfasst, ebenso wie das Geburtsdatum, das Geschlecht, das jeweilige Vorstellungsdatum sowie die Hauptdiagnose der einzelnen Patienten.

Aus diesen Daten sollen graphisch die Veränderungen über die Jahre 2010-2017 hervorgehen, welche sich in der Häufigkeit der vorgestellten Diagnosen und der Therapieempfehlung ergaben, was v.a. durch Standard- Area- Charts und Balkendiagramme

dargestellt werden soll. Außerdem soll die Geschlechterverteilung mithilfe von Kreisdiagrammen präsentiert werden. Das Alter der jeweils vorgestellten Patienten soll durch eine Alterspyramide und ein Balkendiagramm ersichtlich werden.

3. Ergebnisse

3.1 Vorstellungen über die Jahren 2010-2017

In den Jahren 2010-2017 kam es zu insgesamt 7293 Vorstellungen in der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen. Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass es sich hierbei um 3040 weibliche und 4253 männliche absolute Vorstellungen handelt. Prozentual entspricht dies 58% männlichen und 42% weiblichen Patienten (s. Abbildung 1).

Tabelle 1 Gesamtzahl der Vorstellungen in der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen in den Jahren 2010-2017

	Anzahl der Vorstellungen
Weibliche Patienten	3040
Männliche Patienten	4253
Gesamtvorstellungen	7293

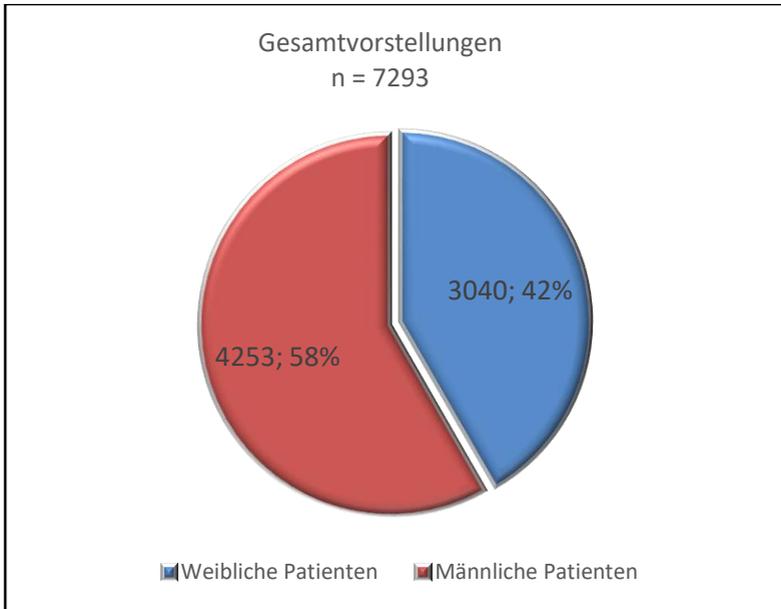


Abbildung 1 Gesamtzahl der Vorstellungen in der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen in den Jahren 2010-2017

3.2 Gesamtzahl der vorgestellten Patienten

Nach Abzug aller mehrfachen Vorstellungen kann gezeigt werden, dass insgesamt 2929 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums vorgestellt wurden (siehe Abbildung 2). Es handelte sich hierbei, wie in Abbildung 2 gezeigt werden kann, um 57% männliche und 43% weibliche Patienten.

Tabelle 2 Gesamtzahl der vorgestellten Patienten

	Anzahl der Vorstellungen
Weibliche Patienten	1261
Männliche Patienten	1668
Gesamtzahl der Patienten	2929

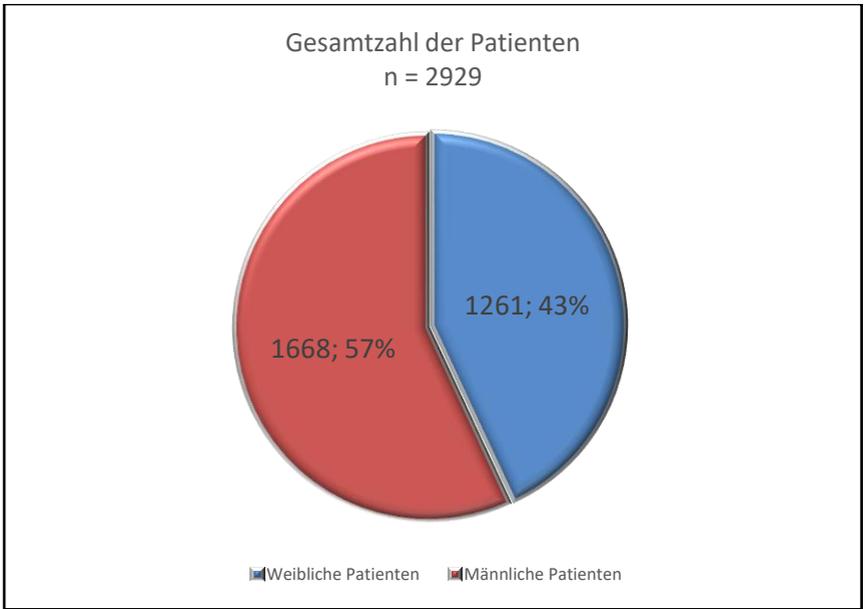


Abbildung 2 Gesamtzahl der vorgestellten Patienten

3.3 Absolute Vorstellungen vs. vorgestellte Patienten

Aus Abbildung und Tabelle 3 wird ersichtlich wie sich die Gesamtvorstellungen, im Vergleich zu den einzelnen Patientenvorstellungen in absoluten Zahlen über die Jahre geändert haben. An dieser Stelle soll erwähnt sein, dass der plötzliche Anstieg

der absoluten Vorstellungen im Jahr 2014 durch methodische Veränderungen (komplette Umstellung von Access auf SAP) im Dokumentationssystem zu erklären ist. Dennoch ist es zu einem insgesamt Anstieg der Patientenvorstellungen über die Jahre gekommen.

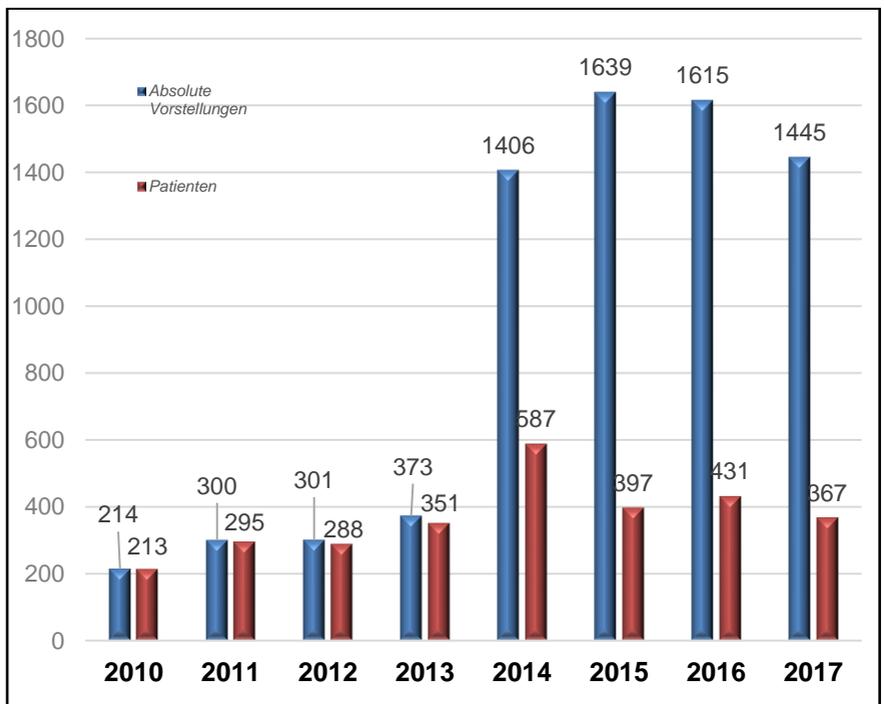


Abbildung 3 Absolute Vorstellung vs. vorgestellte Patienten

Tabelle 3 Absolute Vorstellung vs. vorgestellte Patienten

Vorstellungsjahr	Absolute Vorstellungen	Patienten
2010	214	213
2011	300	295
2012	301	288
2013	373	351
2014	1406	587
2015	1639	397
2016	1615	431
2017	1445	367
Total	7293	2929

3.4 Durchschnittsalter bei Erstvorstellung

3.4.1 Durchschnittsalter aller vorgestellten Patienten

Betrachtet man das Alter bei Erstvorstellung innerhalb des Beobachtungszeitraumes so fällt auf, dass die meisten Patienten mit einem Alter von 77 Jahren vorgestellt wurden. Die Spanne des Alters bei Erstvorstellung ist wie aus Abbildung 4 und Tabelle 4 ersichtlich wird sehr groß. So wurden Patienten mit einem Alter von unter einem Jahr und

Patienten mit einem Alter von 101 Jahren vorgestellt. Das errechnete Durchschnittsalter aller in der Hauttumorkonferenz vorgestellten Patienten betrug 65 Jahre.

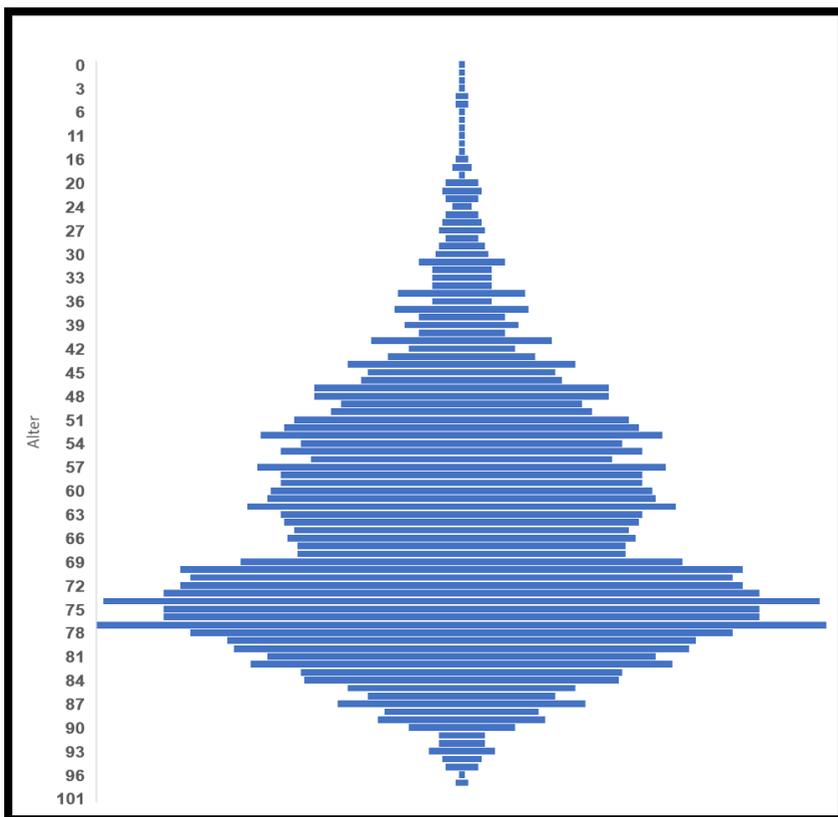


Abbildung 4 Alter bei Erstvorstellung der einzelnen Patienten

Tabelle 4 Alter bei Erstvorstellung der einzelnen Patienten

Alter	Anzahl
0	1
1	1
2	1
3	1
4	2
5	2
6	1
8	1
10	1
11	1
14	1
15	1
16	2
18	3
19	1
20	5
22	6
23	5
24	3
25	5
26	6
27	7
28	5
29	7
30	8
31	13
32	9
33	9
34	9
35	19

Alter	Anzahl
53	60
54	48
55	54
56	45
57	61
58	54
59	54
60	57
61	58
62	64
63	54
64	53
65	50
66	52
67	49
68	49
69	66
70	84
71	81
72	84
73	89
74	107
75	89
76	89
77	109
78	81
79	70
80	68
81	58
82	63

36	9
37	20
38	13
39	17
40	13
41	27
42	16
43	22
44	34
45	28
46	30
47	44
48	44
49	36
50	39
51	50
52	53

83	48
84	47
85	34
86	28
87	37
88	23
89	25
90	16
91	7
92	7
93	10
94	6
95	5
96	1
97	2
100	1
101	1

3.4.2 Durchschnittsalter bei Erstvorstellung bezogen auf die einzelnen Hauptdiagnosen

In Tabelle 5 ist das Durchschnittsalter bezogen auf die einzelnen Hauptdiagnosen dargestellt, während die graphische Darstellung in Abbildung 5 niedergelegt ist. Ersichtlich wird, dass das Durchschnittsalter des SCCs und des BCCs deutlich über dem des MMs lag. Das Durchschnittsalter des Sarkoms und des Lymphoms lag unter 70 Jahren,

während das Durchschnittsalter bei Patienten mit einem MCC bei 72 Jahren lag. Diese Daten beziehen sich auf das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung.

Tabelle 5 Durchschnittsalter bei Erstvorstellung der einzelnen Hauptdiagnosen

Basalzellkarzinom	Lymphom	Melanom	Merkelzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Sarkom	Sonstige
74	65	63	72	78	69	66

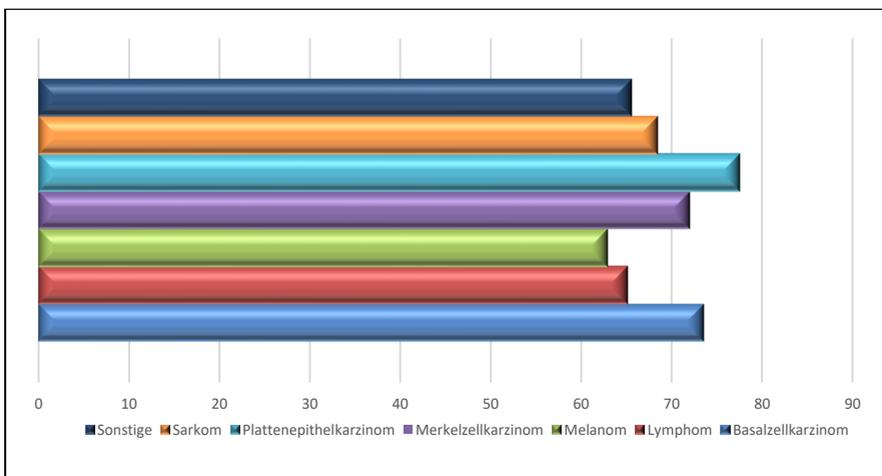


Abbildung 5 Durchschnittsalter bei Erstvorstellung der einzelnen Hauptdiagnosen

3.5 Gesamtheit aller Hauptdiagnosen

Aus Tabelle 6 und Abbildung 6 kann abgeleitet werden, dass das MM den weitaus größten Anteil aller Hauptdiagnosen darstellt. So wurden in den Jahren 2010- 2017 insgesamt 2364 Patienten mit einem MM in der Hauttumorkonferenz vorgestellt. Insgesamt kam es zu 248 Vorstellungen von Patienten mit einem SCC. Andere Hauptdiagnosen wurden deutlich seltener vorgestellt.

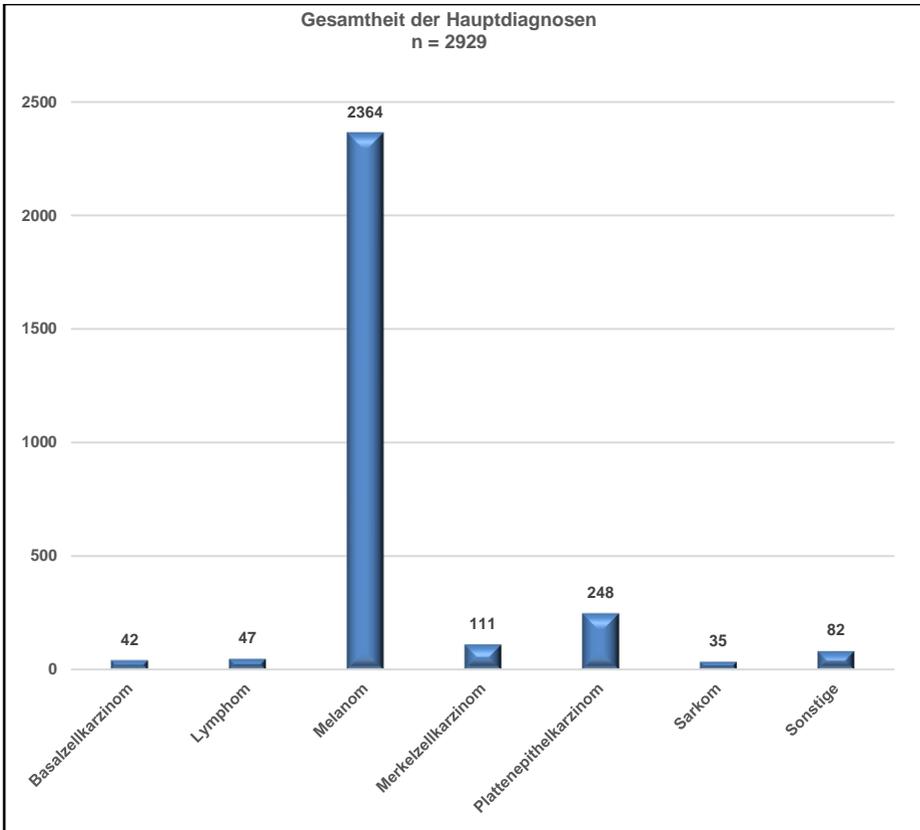


Abbildung 6 Gesamtheit aller Hauptdiagnosen in absoluten Zahlen

Tabelle 6 Gesamtheit aller Hauptdiagnosen in absoluten Zahlen

Basalzellkarzinom	Lymphom	Melanom	Merkelzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Sarkom	Sonstige	Patienten gesamt
42	47	2364	111	248	35	82	2929

3.5.1 Veränderungen der vorgestellten Hauptdiagnosen zwischen 2010-2017

Betrachten man die Veränderungen, welche in Tabelle 7 und Abbildung 7 dargestellt sind, so fällt auf, dass es zu einem deutlichen Anstieg der vorgestellten Patienten mit einem BCC oder einem SCC im Verlauf des Beobachtungszeitraums kam. So stieg prozentual der Anteil der vorgestellten Patienten mit einem BCC von 0,94% auf 1,63% über die Jahre, während es zu einer Verdopplung der vorgestellten Patienten mit einem SCC als Hauptdiagnose kam. Es kann festgehalten werden, dass die Anzahl der Patienten von 5,63% auf bis zu 13,35% im Jahr 2015 stieg, während auch im Jahr 2017 deutlich mehr Patienten mit einem SCC

vorgestellt wurden als zu Beginn des Beobachtungszeitraums (5,63% vs. 10,63%). Für beide Tumorerkrankungen stiegen auch die absoluten Zahlen über die Jahre stetig an (s. Tabelle 8)

Ersichtlich wird weiterhin, dass das MM relativ konstant mit rund 80% jährlich den wesentlichen Anteil aller vorgestellten Hauptdiagnosen einnimmt.

Tabelle 7 Prozentuale Veränderungen der vorgestellten Hauptdiagnosen über die Jahre 2010-2017

	Vorstellungsjahr	Basalzellkarzinom	Lymphom	Melanom	Merkelzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Sarkom	Sonstige	Gesamt
2010	0,94%	2,82%	83,10%	4,23%	5,63%	1,41%	1,88%	7,27%	
2011	0,34%	1,02%	88,47%	0,68%	4,41%	1,36%	3,73%	10,07%	
2012	1,39%	0,69%	85,76%	1,74%	6,94%	1,04%	2,43%	9,83%	
2013	1,42%	0,00%	82,05%	4,84%	7,98%	1,14%	2,56%	11,98%	
2014	0,85%	1,19%	82,28%	3,75%	6,98%	1,53%	3,41%	20,04%	
2015	2,02%	2,77%	74,56%	3,02%	13,35%	1,76%	2,52%	13,55%	
2016	2,55%	1,62%	77,96%	5,10%	9,74%	0,46%	2,55%	14,71%	
2017	1,63%	3,00%	75,20%	5,99%	10,63%	0,82%	2,72%	12,53%	
Grand Total	1,43%	1,60%	80,71%	3,79%	8,47%	1,19%	2,80%	100%	

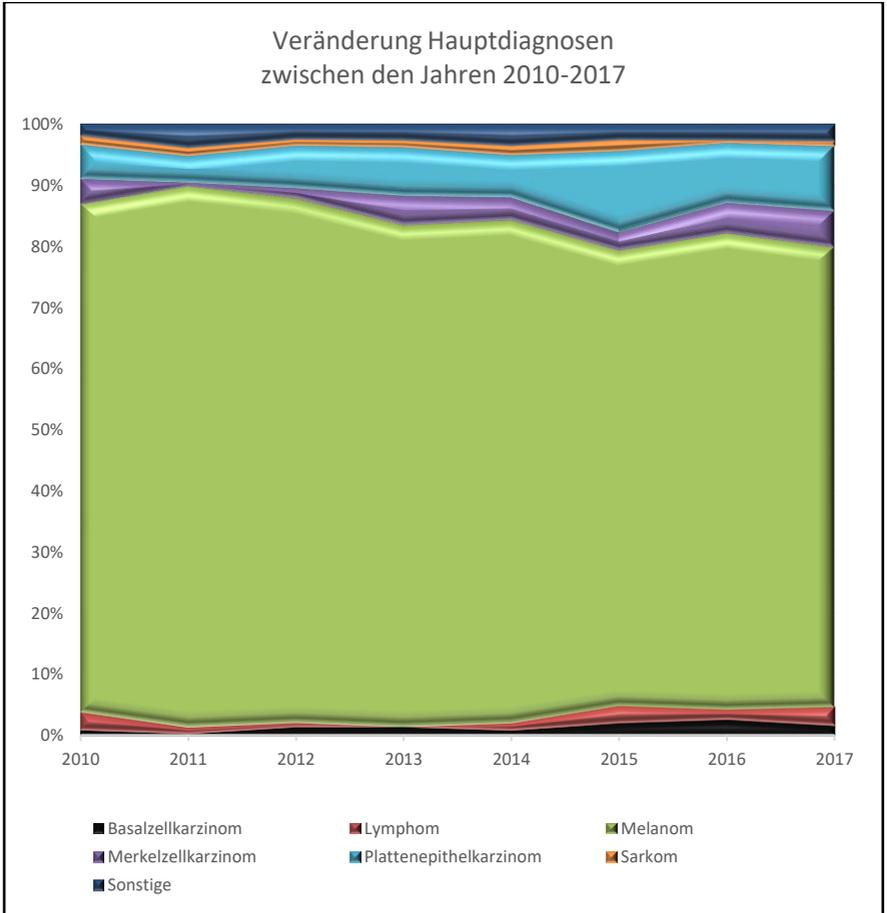


Abbildung 7 Veränderungen der Hauptdiagnosen über die Jahre 2010-2017

Tabelle 8 Absolute Veränderungen der vorgestellten Hauptdiagnosen über die Jahre 2010-2017

Vorstellungsjahr	Basalzellkarzinom	Lymphom	Melanom	Merkelzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Sarkom	Sonstige	Grand Total
2010	2	6	178	9	12	3	4	214
2011	1	3	266	2	13	4	11	300
2012	4	2	257	7	20	3	8	301
2013	5	0	307	18	29	5	9	373
2014	8	11	1220	37	90	14	26	1406
2015	11	11	1366	41	153	18	39	1639
2016	16	9	1368	64	120	9	29	1615
2017	20	11	1227	58	100	8	21	1445
Grand Total	67	53	6189	236	537	64	147	7293

3.5.2 Relation der Hauptdiagnosen

Abbildung 8 stellt die Hauptdiagnosen der in der Tumorkonferenz vorgestellten Patienten in Form eines Balkendiagramms dar. Es kann gezeigt werden, dass die Zahl der einzelnen Patientenvorstellungen über die Jahre stetig zunimmt, während auch immer häufiger nicht melanozytäre Hauttumore vorgestellt wurden.

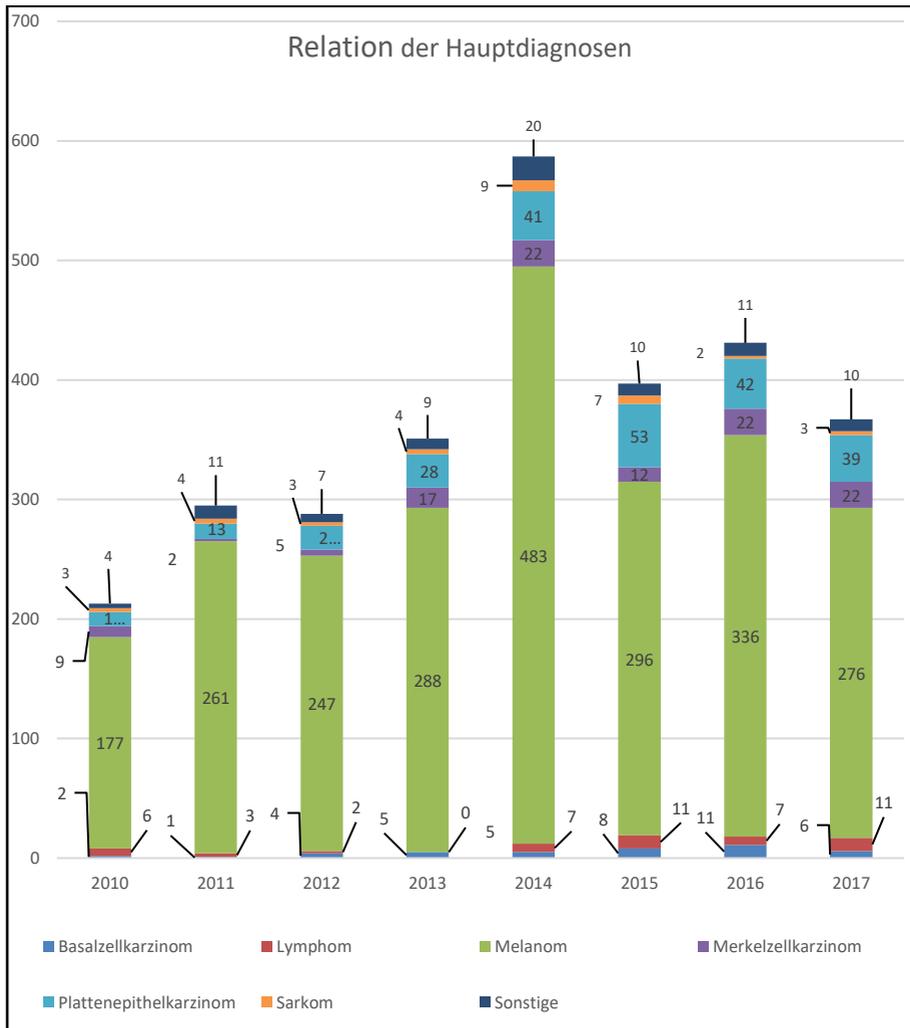


Abbildung 8 Die Hauptdiagnosen in Relation

Tabelle 9 Absolute Zahlen der vorgestellten
Hauptdiagnosen über die Jahre 2010-2017

	Vorstellungsjahr	Basalzellkarzinom	Lymphom	Melanom	Merkelzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Sarkom	Sonstige	Grand Total
2010	2	6	177	9	12	3	4	213	
2011	1	3	261	2	13	4	11	295	
2012	4	2	247	5	20	3	7	288	
2013	5	0	288	17	28	4	9	351	
2014	5	7	483	22	41	9	20	587	
2015	8	11	296	12	53	7	10	397	
2016	11	7	336	22	42	2	11	431	
2017	6	11	276	22	39	3	10	367	
Grand Total	42	47	2364	111	248	35	82	2929	

3.6 Veränderungen der Therapieempfehlungen über die Jahre 2010-2017

3.6.1 Veränderungen aller Therapieempfehlungen

Die Entwicklung der in der Hauttumorkonferenz gefällten Entscheidungen über das weitere Vorgehen ist in Tabelle 10 sowie in Abbildung 9 dargestellt. Anhand des Standard- Area Charts wird

ersichtlich, wie es im Verlauf der Jahre zu teils großen Veränderungen in den Therapieempfehlungen gekommen ist.

Im Jahr 2010 entschied sich die Tumorkonferenz bei mehr als einem Fünftel der Patienten für die Durchführung einer Chemotherapie, während die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie zusammengefasst bei lediglich 10% der vorgestellten Fälle als Therapie empfohlen wurden.

Betrachtet man die Veränderungen der Therapieempfehlungen über die Jahre fällt auf, dass v.a. die Immuntherapie immer mehr an Bedeutung gewann. Von lediglich 6,78% aller Therapieempfehlungen stieg diese über die Jahre auf ca. 30% an.

Und auch die zielgerichtete Therapie rückte über die Jahre immer mehr als Therapieempfehlung in den Vordergrund. So stieg diese von 2,97% auf teilweise über 12% an.

Gleichzeitig wird ersichtlich, dass die Chemotherapie immer mehr an Bedeutung verliert. Im Jahr 2017 wurde bei insgesamt lediglich 4,74% der Patienten eine Chemotherapie empfohlen.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes wurde nur bei einem sehr geringen Teil der Patienten eine Beendigung der Therapie oder eine Therapiepause empfohlen. Ab dem Jahr 2016 scheint eine Therapiepause oder Beendigung der Therapie bei immer mehr Patienten empfohlen zu werden.

Tabelle 10 Veränderungen der Therapieempfehlungen über die Jahre 2010- 2017 in Prozent

Jahre	Chemotherapie	Zielgerichtete Therapie	Immuntherapie	Beenden der Therapie / Therapiepause und Verlaufskontrollen	Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung	Strahlentherapie	Supportive Therapie	Chirurgie (OP)
2010	22,03%	2,97%	6,78%	0,42%	19,92%	23,31%	11,02%	13,56%
2011	23,53%	7,35%	7,65%	0,00%	15,29%	27,94%	6,18%	12,06%
2012	17,96%	7,19%	7,19%	0,30%	16,17%	30,54%	6,59%	14,07%
2013	13,07%	9,30%	6,78%	0,00%	15,83%	36,93%	7,29%	10,80%
2014	9,26%	12,75%	18,14%	0,06%	14,84%	24,98%	5,14%	14,84%
2015	9,64%	12,47%	23,00%	0,42%	16,50%	19,12%	5,66%	13,20%
2016	4,83%	9,55%	29,28%	1,08%	15,77%	19,77%	3,18%	16,54%
2017	4,62%	9,84%	29,64%	2,67%	13,75%	20,09%	2,96%	16,42%

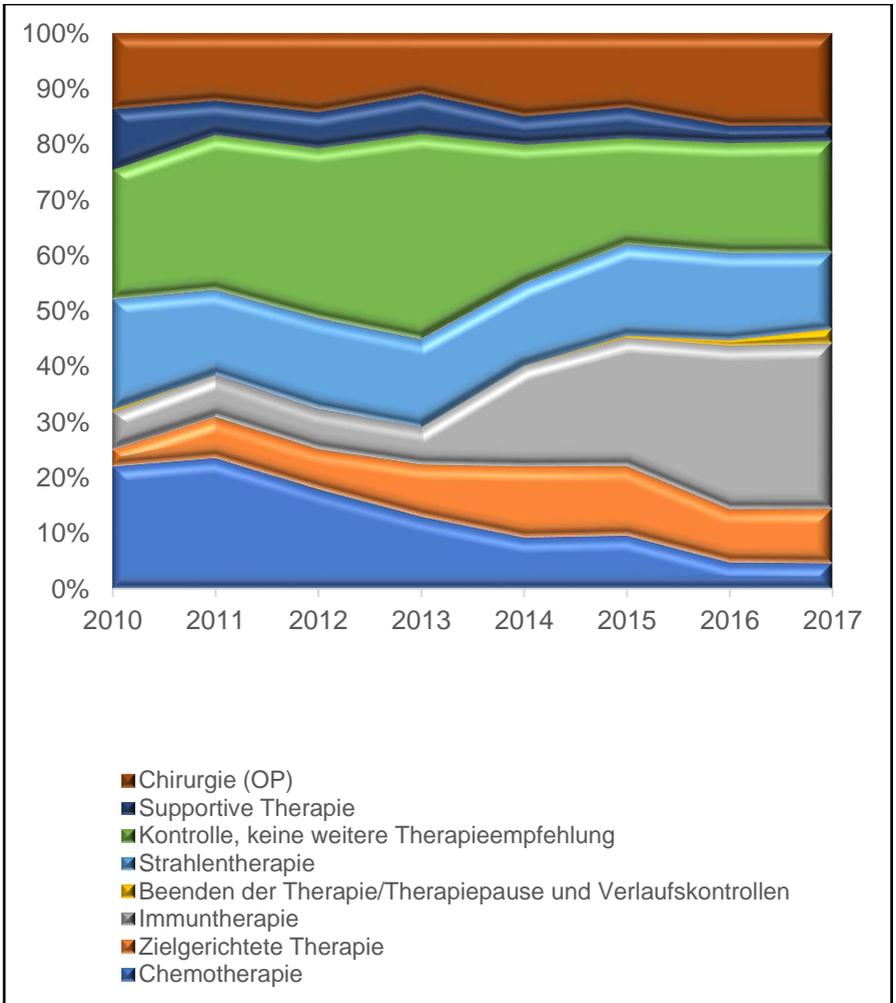


Abbildung 9 Veränderung in der Therapieempfehlungen über die Jahre 2010-2017

3.6.2 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das BCC

Aus Tabelle 11 und Abbildung 10 wird ersichtlich, dass über die Jahre die Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten BCC völlig an Bedeutung verliert, während die zielgerichtete Therapie über die Jahre immer häufiger als Therapieoption empfohlen wird. Zusammen mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen steht sie im Zentrum der Therapie des fortgeschrittenen BCCs. Die teils großen Ausreißer im Standard- Area- Chart (z.B. im Jahr 2011) sind durch Einzelfallvorstellungen zu begründen.

Tabelle 11 Veränderungen der Therapieempfehlungen zur Behandlung des BCCs über die Jahre 2010-2017

Jahre	Chemotherapie	Zielgerichtete Therapie	Immuntherapie	Beenden der Therapie / Therapiepause und Verlaufskontrollen	Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung	Strahlentherapie	Supportive Therapie	Chirurgie (OP)
2010	50,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	0,00%
2011	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
2012	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%	20,00%	20,00%	40,00%
2013	0,00%	50,00%	0,00%	0,00%	33,33%	0,00%	16,67%	0,00%
2014	0,00%	25,00%	0,00%	0,00%	12,50%	50,00%	0,00%	12,50%
2015	0,00%	46,15%	0,00%	0,00%	23,08%	0,00%	7,69%	23,08%
2016	0,00%	36,84%	5,26%	0,00%	31,58%	5,26%	0,00%	21,05%
2017	0,00%	11,11%	0,00%	5,56%	16,67%	38,89%	0,00%	27,78%

Basalzellkarzinom

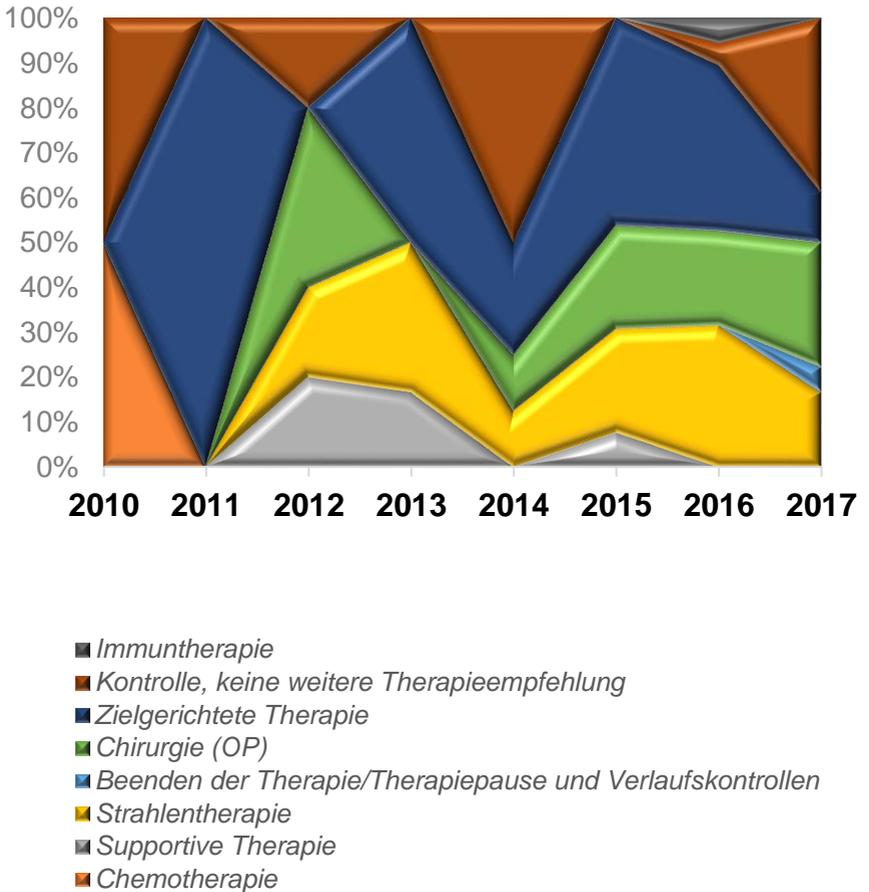


Abbildung 10 Veränderung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des BCCs

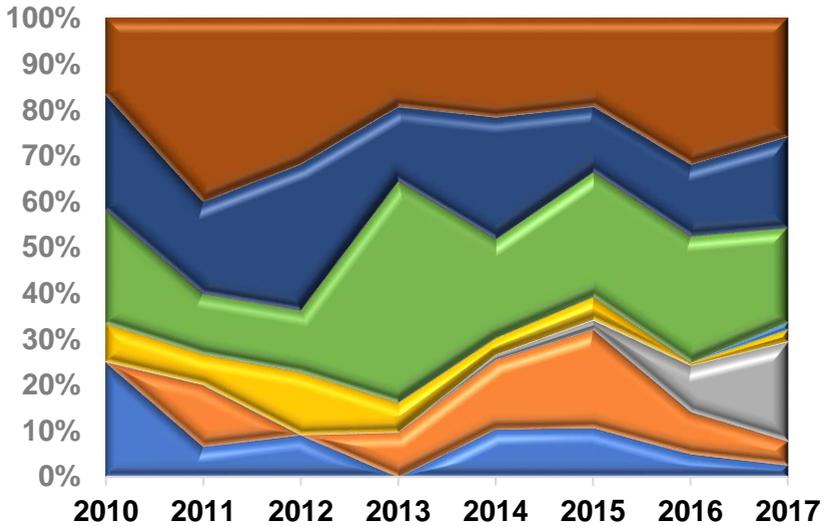
3.6.3 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das SCC

Die Therapieempfehlungen der Hauttumorkonferenz zur Behandlung des SCCs sind in Tabelle 12 und Abbildung 11 dargestellt. Hieraus wird ersichtlich, dass auch hier die Chemotherapie immer mehr an Bedeutung verliert. Außerdem kann festgehalten werden, dass nach wie vor die Strahlentherapie und die Chirurgie die wichtigsten Optionen in der Behandlung des SCCs darstellen. Systemtherapeutisch wurden Patienten mit fortgeschrittenen SCCs teils primär durch eine zielgerichtete Therapie behandelt. V.a. gegen Ende des Beobachtungszeitraumes gewinnt die Immuntherapie stetig an Bedeutung.

Tabelle 12 Veränderungen der Therapieempfehlungen zur Behandlung des SCCs über die Jahre 2010- 2017

Jahre	Chemotherapie	Zielgerichtete Therapie	Immuntherapie	Beenden der Therapie / Therapiepause und Verlaufskontrollen	Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung	Strahlentherapie	Supportive Therapie	Chirurgie (OP)
2010	25,00%	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	25,00%	8,33%	16,67%
2011	6,67%	13,33%	0,00%	0,00%	13,33%	20,00%	6,67%	40,00%
2012	9,09%	0,00%	0,00%	0,00%	13,64%	31,82%	13,64%	31,82%
2013	0,00%	9,68%	0,00%	0,00%	48,39%	16,13%	6,45%	19,35%
2014	10,38%	15,09%	0,94%	0,00%	21,70%	26,42%	3,77%	21,70%
2015	10,66%	21,32%	2,03%	0,00%	27,41%	14,21%	5,08%	19,29%
2016	4,96%	9,22%	9,93%	0,00%	27,66%	15,60%	0,71%	31,91%
2017	2,59%	5,17%	21,55%	1,72%	20,69%	19,83%	2,59%	25,86%

Plattenepithelkarzinom



- Chirurgie (OP)
- Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung
- Strahlentherapie
- Beenden der Therapie/Therapiepause und Verlaufskontrollen
- Supportive Therapie
- Immuntherapie

Abbildung 11 Veränderung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des SCCs

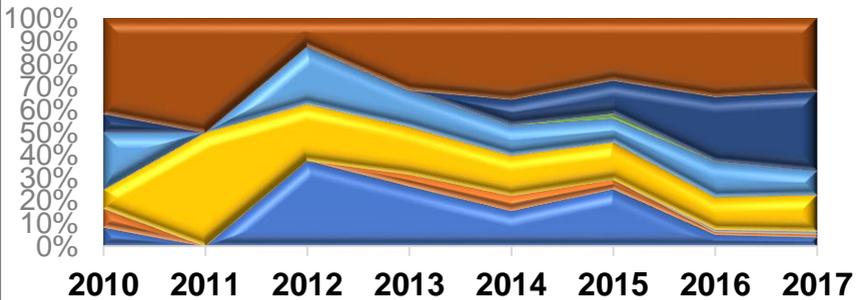
3.6.4 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das MCC

Die Strahlentherapie war über den gesamten Beobachtungszeitraum eine der wichtigsten Therapieoptionen in der Behandlung des MCCs. Wie außerdem in Tabelle 13 und Abbildung 12 gezeigt werden kann, kommt der Immuntherapie ab dem Jahr 2011 eine immer größer werdende Bedeutung zu, während die Chemotherapie über die Jahre immer seltener empfohlen wurde. Die zielgerichtete Therapie spielt in der Behandlung des MCCs im Beobachtungszeitraum keine Rolle.

Tabelle 13 Veränderung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des MCCs

Jahre	Chemotherapie	Zielgerichtete Therapie	Immuntherapie	Beenden der Therapie / Therapiepause und Verkaufskontrollen	Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung	Strahlentherapie	Supportive Therapie	Chirurgie (OP)
2010	8,33%	0,00%	8,33%	0,00%	41,67%	8,33%	8,33%	25,00%
2011	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	50,00%	0,00%	0,00%
2012	37,50%	0,00%	0,00%	0,00%	12,50%	25,00%	0,00%	25,00%
2013	26,32%	0,00%	0,00%	0,00%	31,58%	21,05%	5,26%	15,79%
2014	15,56%	0,00%	11,11%	0,00%	35,56%	17,78%	6,67%	13,33%
2015	25,00%	2,08%	14,58%	0,00%	27,08%	16,67%	4,17%	10,42%
2016	5,21%	0,00%	28,13%	1,04%	34,38%	14,58%	1,04%	15,63%
2017	4,00%	0,00%	34,67%	1,33%	32,00%	16,00%	1,33%	10,67%

Merkelzellkarzinom



- Strahlentherapie
- Immuntherapie
- Zielgerichtete Therapie
- Chirurgie (OP)
- Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung
- Beenden der Therapie/Therapiepause und Verlaufskontrollen
- Supportive Therapie
- Chemotherapie

Abbildung 12 Veränderung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des MCCs

3.6.5 Veränderung der Therapieempfehlungen bezogen auf das MM

Auch in der Behandlung des MMs verliert die Chemotherapie über die Jahre 2010-2017 stark an Bedeutung, während die Immuntherapie ins Zentrum der Therapie rückt. Auch der zielgerichteten Therapie kommt über die Jahre eine größere Bedeutung in der Behandlung des MMs zu. Eine Beendigung bzw. eine Therapiepause scheint gegen Ende des Beobachtungszeitraumes häufiger möglich zu sein.

Tabelle 14 Veränderung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des MMs

Jahre	Chemotherapie	Zielgerichtete Therapie	Immuntherapie	Beenden der Therapie / Therapiepause und Verlaufskontrollen	Kontrolle, keine weitere Therapieempfehlung	Strahlentherapie	Supportive Therapie	Chirurgie (OP)
2010	22,96%	3,06%	7,65%	0,51%	16,33%	25,00%	12,24%	12,24%
2011	25,16%	7,19%	8,17%	0,00%	15,69%	26,80%	6,54%	10,46%
2012	19,23%	8,39%	8,39%	0,35%	15,73%	30,77%	5,59%	11,54%
2013	13,23%	8,92%	8,31%	0,00%	11,38%	41,23%	7,38%	9,54%
2014	9,01%	13,26%	20,51%	0,07%	12,89%	24,76%	5,20%	14,29%
2015	9,02%	11,94%	26,62%	0,51%	14,23%	19,57%	5,78%	12,33%
2016	4,59%	10,04%	31,76%	1,22%	12,79%	20,62%	3,67%	15,30%
2017	4,86%	10,98%	30,65%	2,71%	11,61%	20,01%	3,20%	15,98%

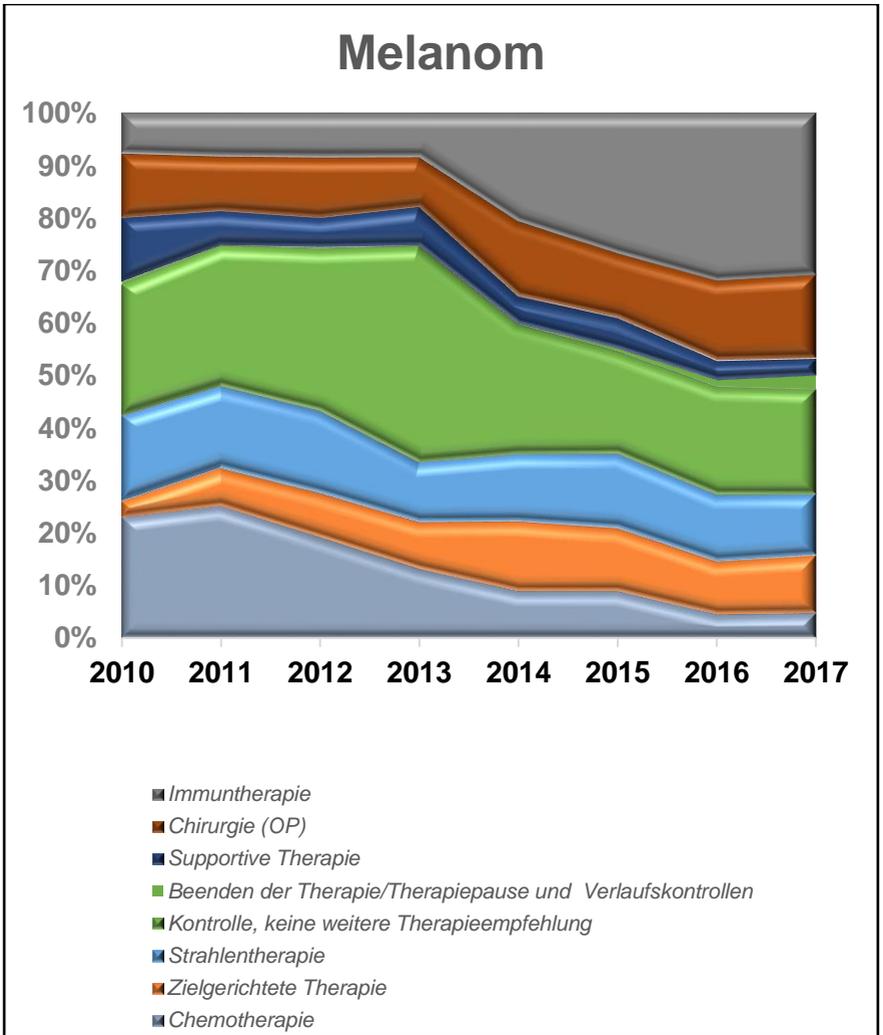


Abbildung 13 Veränderung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des MMs

4. Diskussion

Auch wenn das MM eine relativ seltene Hauttumorerkrankung darstellt, so ist es dennoch der Hauttumor, welcher die höchste Todesrate aufweist. Es ist außerdem ein Hautkrebs, dessen Inzidenz im Verlauf der letzten 50 Jahre rasch zugenommen hat (Matthews et al. 2017). Häufig ist aufgrund der hohen Mortalitätsraten fortgeschrittener MMs eine interdisziplinäre Vorgehensweise von Nöten. Diese Tatsachen liefern die wichtigsten Begründungen, weswegen das MM auch in der Tumorkonferenz Tübingen den Großteil aller Tumovorstellungen darstellt. Gleichzeitig weist das MM eine höhere Inzidenzrate im Vergleich zu anderen hoch malignen Hauttumorerkrankungen, beispielsweise dem MCC, auf. Durchschnittlich liegt die geschätzte Inzidenzrate des MCCs bei Kaukasiern jährlich bei 0,23 pro 100 000 pro Jahr (Duprat et al. 2011), während die des MMs deutlich höher liegt (Kulichová et al. 2014). Auch hierdurch

sind die hohen Vorstellungsraten von Melanompatienten in der Hauttumorkonferenz Tübingen begründet.

Wie Garbe et al. (2001) zeigen liegt das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose des MMs in Deutschland zwischen 50 und 60 Jahren. Häufig sind es jedoch ältere Patienten, welche eine schlechtere Prognose aufweisen, nicht zuletzt aufgrund des Vorhandenseins multipler Vorerkrankungen. Wie Tas et al. (2017) außerdem zeigen, sind es v.a. ältere Patienten (Patienten über 60 Jahre) die Melanome mit histologisch aggressiveren Charakteristika aufweisen. So konnte gezeigt werden, dass die Primärtumore dieser Altersgruppe eine tiefere Eindringtiefe nach Breslow präsentieren und, im Gegensatz zu jüngeren Patienten, insbesondere Patienten unter 20 Jahren, häufiger mit Ulzerationen einhergehen. Weitere Risikofaktoren konnten die Autoren nicht nachweisen. Dennoch war die Gesamtüberlebensrate in dieser Altersgruppe am

niedrigsten. Es ist gerade diese Altersgruppe, welche das Durchschnittsalter der in der Tumorkonferenz vorgestellten Patienten über das von Garbe et al. angegebene Durchschnittsalter hebt. Außerdem entsteht der Progress bzw. die Metastasierung, welche eine interdisziplinäre Vorgehensweise von Nöten macht, häufig erst im Verlauf der Tumorerkrankung, sodass zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und dem Alter bei Erstvorstellung in der Tumorkonferenz teils einige Jahre liegen. Dies liefert eine weitere Erklärung für das höhere Durchschnittsalter der in der Hauttumorkonferenz Tübingen vorgestellten Melanompatienten.

Zusätzlich zu den o.g. Gründen wird das Durchschnittsalter der in der Tumorkonferenz Tübingen vorgestellten Patienten, durch die zunehmenden Vorstellungsraten der Patienten mit einem BCC, SCC oder MCC beeinflusst. Für alle drei Arten von Tumorerkrankungen liegt das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie über

70 Jahren (s. Tabelle 5). Wie in Tabelle 7 und Abbildung 7 gezeigt werden kann, nahm gleichzeitig der Anteil der vorgestellten SCCs, BCCs und MCCs über die Jahre stetig zu. In der Tumorkonferenz werden dabei hauptsächlich Patienten vorgestellt, welche unter einem lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Tumor leiden.

Wie Dacosta Byfield et al. (2013) zeigen, liegt das Durchschnittsalter der metastasierten nicht-melanozytären Hauttumore bei 69 Jahren in den USA, während lokal fortgeschrittene Tumore durchschnittlich in einem Alter von 74 Jahren auftreten. In einer Studie von Hillen et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass das Durchschnittsalter für fortgeschrittene SCCs bei 78 Jahren lag, was sich durchaus mit den hier vorgestellten Daten deckt.

Wie in der präsentierten Studie gezeigt werden konnte lag die Zahl der Vorstellungen männlicher Patienten deutlich über der weiblichen Vorstellungen. Matthews et al. (2017)

demonstrieren in ihrer Arbeit, dass die Inzidenz des MMs bei Frauen unter 40 Jahren über der Inzidenz von Männern in dieser Altersstufe liegt. Gleichzeitig konnten die Autoren jedoch zeigen, dass das MM ab einem Alter von 40 Jahren bei männlichen Patienten häufiger auftritt als bei Patientinnen der gleichen Altersgruppe. Insgesamt erkrankten Männer häufiger an einem MM.

Das vermehrte Auftreten von MMs bei männlichen Patienten dürfte durch den Umgang mit der UV- Strahlung, beispielsweise durch weniger konsequente Schutzmaßnahmen, zu erklären sein (Reuter et al. 2010). Weiterhin konnte in einer Studie gezeigt werden, dass männliche Patienten eine dickere Tumordicke des Primärtumors aufweisen (Scoggins et al. 2006). Dies könnte durch unregelmäßigere Arztbesuche und somit durch eine späteren Diagnosestellung zu erklären sein.

Eine weitere mögliche Erklärung für das erhöhte Risiko einer aggressiveren Melanomerkrankung, welches bei männlichen

Patienten beobachtet werden konnte, liefern Natale et al. (2018). In der Studie betrachten die Kollegen den möglichen protektiven Effekt weiblicher Hormone sowie vorangegangene Schwangerschaften auf die Entwicklung und Prognose einer Melanomerkrankung. Auch wenn der genaue Pathomechanismus noch nicht vollständig bekannt ist, so scheinen dennoch weibliche Geschlechtshormone, beispielsweise Östrogen, sowie vorangegangene Schwangerschaften einen positiven Effekt auf die Entwicklung des MMs zu haben. Nicht nur zeigten die Autoren eine bessere Prognose bei fortgeschrittenen Tumoren, sondern auch insgesamt einen prognostisch besseren Primärtumor (v.a. begründet durch eine dünnere TD nach Breslow, weniger Mitosen und eine erhöhte Lymphozyteninfiltration in das Melanom).

Durch diese Beobachtungen, welche bereits erstmalig vor ca. 60 Jahren von (White 1959) festgehalten wurden, ließe sich, zusätzlich zu den

bereits erläuterten Gründen, erklären, warum männliche Patienten häufiger an aggressiveren Melanomen leiden und letztlich mehr männliche Patienten in der Hauttumorkonferenz vorgestellt werden mussten.

Ob die Ergebnisse von Natale et al. (2018), insbesondere die Aktivierung des GPER durch Östrogene, auch männlichen Patienten in der Behandlung von fortgeschrittenen MMs zugutekommen könnten, kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden. Eine höhere Ansprechrate auf die eingesetzte Immun- oder zielgerichtete Therapie, welche die Autoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenen MMs feststellen konnten, könnte ausblickend auch bei männlichen Patienten durch die Aktivierung von GPER in Kombination mit der Immun- oder zielgerichteten Therapie erreicht werden.

Einen weiteren Grund für die höheren männlichen Vorstellungsrate in der vorliegenden

Studie liefern die anderen, nicht-melanozytären Hauttumore. So konnte mehrfach, z.B. durch Leiter et al. (2017) gezeigt werden, dass es häufiger männliche Patienten sind, welche an einem SCC erkranken. Wie in einer amerikanischen Studie gezeigt wurde ist auch das metastasierte SCC bei Männern häufiger zu beobachten (Burton et al. 2016). Gerade diese fortgeschrittenen SCCs werden in der Tumorkonferenz vorgestellt und beeinflussen so die Geschlechterverteilung. Auch das MCC, mit welchem insgesamt 111 Patienten vorgestellt wurden, weist eine insgesamt höhere männliche Prävalenz auf (Duprat et al. 2011).

Wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte veränderte sich das Profil der Hauttumorkonferenz Tübingen stetig. Durch die Einführung neuer Therapiemethoden und die Entwicklung neuer und effektiverer Systemtherapeutika in der Behandlung der verschiedenen Hauttumoren entstanden neue

Möglichkeiten Patienten mit fortgeschrittenen Malignitäten der Haut zu behandeln.

Einhergehend mit der Einführung neuer Therapieoptionen veränderten sich über den Beobachtungszeitraum auch die Vorstellungsraten der einzelnen Hauttumoren in der Hauttumorkonferenz. Betrachtet man beispielsweise die Entwicklung der in der Hauttumorkonferenz vorgestellten Patienten mit einem BCC fällt auf, dass es zu einer Erhöhung der Vorstellungsraten dieses Tumors über den Beobachtungszeitraum gekommen ist. Ab dem Jahr 2012 kann eine deutliche Erhöhung der vorgestellten Patienten mit einem BCC verzeichnet werden. Die Erklärung hierfür liegt wahrscheinlich in der Einführung des ersten zugelassenen Medikaments für die Behandlung von fortgeschrittenen oder metastasierten BCCs: Erivedge® (Vismodegib).

Vor der Einführung dieser Medikation standen keine zugelassenen Systemtherapeutika zur Behandlung des fortgeschrittenen BCCs zur

Verfügung. Nach den vorliegenden Aufzeichnungen der Hauttumorkonferenz Tübingen wurde im Jahr 2011 Vismodegib erstmalig im Rahmen der PTCH-Hedgehog-Studie angeboten.

Die Einleitung dieser Medikation bei Patienten mit fortgeschrittenen BCCs erfordert allerdings die Entscheidung, dass sowohl ein operatives als auch ein strahlentherapeutisches Verfahren nicht empfohlen wird. Die Entscheidung der Einleitung erfolgt daher über einen interdisziplinären Beschluss, was letztlich die Vorstellungsraten des BCCs erhöht.

Wie Sekulic et al. (2017) zeigen konnten, kam es seit der Einführung von Vismodegib zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenen BCCs von 24 auf 33,4 Monate. Gleichzeitig konnten die Autoren die Langzeitsicherheit dieser Medikation bestätigen, wobei die häufigsten Nebenwirkungen Muskelkrämpfe, Haar-, Geschmacks- und Gewichtsverlust waren. Das zu Beginn vermutete

Risiko des Auftretens von SCCs konnten die Autoren nicht beobachten.

Aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen oder ausbleibender Effektivität kommt es jedoch nicht selten zu einem Absetzen der Hedgehog-Inhibitoren. Möglicherweise wird daher zusätzlich zu den bereits vorhandenen zielgerichteten Therapeutika die Immuntherapie des BCCs als Therapiealternative künftig in den Fokus rücken. Entsprechende Therapeutika sind jedoch aktuell noch nicht verfügbar (Basset-Seguin 2018).

Wie in der aktuellen Studie gezeigt werden konnte spielt die operative Therapie des BCCs eine wesentliche Rolle in der Behandlung dieser Tumorerkrankung. Trotz, oder gerade aufgrund, der bis zum Jahr 2017 bestehenden Erfahrung mit der zielgerichteten Therapie in der Behandlung des BCCs, sprach die Hauttumorkonferenz Tübingen nach wie vor bei mehr als 20% der Patienten im Jahr 2017 die Empfehlung zur operativen Sanierung aus, wobei gerade gegen Ende des

Beobachtungszeitraumes eine Steigerung dieser Empfehlung zu verzeichnen ist.

Auch wenn das Metastasierungsrisiko und die damit einhergehende Mortalität des SCCs der Haut relativ gering ist, so ist dennoch zu vermerken, dass lokal fortgeschrittene oder bereits in die Lymphknoten metastasierte SCCs eine teils hohe Mortalität aufweisen. Patienten, welche keine Kandidaten für eine vollständige Exzision des Tumors sind, was den Goldstandard der Therapie von SCCs darstellt, sollten gemäß der Leitlinien zunächst eine Radiatio des betroffenen Gebiets erhalten, da es sich beim SCC der Haut um einen strahlensensiblen Tumor handelt (S3- Leitlinie, „Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“). Diese Empfehlungen spiegeln sich ebenfalls in den Beobachtungen der vorliegenden Studie wider. Durchschnittlich erhielten über den Beobachtungszeitraum rund 24% aller Patienten eine Radiatio, während auch bei einem

bedeutenden Teil der Patienten die Empfehlung zur operativen Sanierung ausgesprochen wurde.

Wie Lansbury et al. (2013) in ihrem Literaturreview zeigen konnten, lag das Rezidivrisiko eines SCCs bei mit Radiatio behandelten Patienten bei über 6%, wobei ein teils deutlich höheres Rezidivrisiko für T3 und T4- Tumore zu verzeichnen war. Insbesondere T4 Tumore wiesen dabei gleichzeitig die höchsten Mortalitätsraten von teils über 60% auf.

Aufgrund fehlender randomisierter Studien sind eindeutige Therapieschemata zur Therapie des SCCs nicht vorhanden. Zur Behandlung von rezidivierenden oder metastasierten SCCs der Haut empfiehlt die Leitlinie daher die Durchführung einer Systemtherapie, welche durch einen interdisziplinären Beschluss festgelegt werden sollte und vorzugsweise über ein Studienzentrum erfolgen sollte.

Die in der Leitlinie zusammengefasste Studienlage zeigt, dass SCCs der Haut eine hohe Sensibilität von bis zu 80% für

eingesetzte, v.a. Platin- basierte Chemotherapeutika, aufweisen. Jedoch sind diese, insbesondere als Kombinationstherapie häufig mit einer hohen Toxizität verbunden („Leitlinienprogramm Onkologie: Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ 2019). Durch diese beschriebene Effektivität und lange fehlende Therapiealternativen lässt sich der v.a. zu Beginn des Beobachtungszeitraumes hohe Einsatz von Chemotherapeutika erklären.

Aufgrund der guten Verträglichkeit des seit einigen Jahren zugelassenen EGFR- Antikörpers Cetuximab (Maubec et al. 2011), stellt die zielgerichtete Therapie, v.a. für ältere Patienten eine gute Behandlungsoption dar. Es muss jedoch an dieser Stelle festgehalten werden, dass die Ansprechraten mit 28% deutlich unter der der verfügbaren Chemotherapie lag, wobei Phase III für die Monotherapie nicht verfügbar sind. Diese Tatsache könnte erklären, warum sich die zielgerichtete Therapie als primäre

Therapieempfehlung zur Behandlung des SCCs bisher nicht vollständig durchsetzen konnte. Die Ansprechraten anderer bisher verfügbaren zielgerichteten Therapeutika waren vergleichbar mit der von Cetuximab (Foote et al. 2014). Auch eine Kombination mit Platin- basierter Chemotherapie wird in der Literatur als möglich und effektiv beschrieben (Vermorken et al. 2007).

Zusätzlich zur eingesetzten zielgerichteten Therapie des fortgeschrittenen SCCs scheint auch die Immuntherapie als Therapieoption der Hauttumorkonferenz in den Fokus zu rücken. So erhielten im Jahr 2017 mehr als 1/5 aller Patienten mit einem SCC eine Immuntherapie als Empfehlung durch die Hauttumorkonferenz ausgesprochen (s. Tabelle 12). Die Therapie mit dem PD-1 Antikörper Cemiplimab zeigt in einer Studie eine Ansprechrate von 50%, während die durchschnittliche Zeit bis zum Ansprechen bei 2,3 Monaten lag (Migden et al. 2018). Betrachtet man die Interimsresultate des CARSKIN- Trials so scheint auch Pembrolizumab,

ebenfalls ein PD-1 Antikörper, eine vielversprechende Option in der Behandlung von fortgeschrittenen und metastasierten SCCs zu sein. So konnten Ansprechraten bisher von über 40% und eine lang anhaltende Wirkung bei guter Verträglichkeit festgehalten werden (Maubec et al. 2018). Basierend auf diesen Daten könnte der Immuntherapie künftig in der Therapie des therapierefraktären fortgeschrittenen oder metastasierten SCCs eine zunehmend wichtige Rolle zukommen. Dieser Trend zeichnet sich auch in der vorliegenden Studie ab, wobei im Jahr 2017 rund 21% der Patienten mit einem SCC die Empfehlung zur Durchführung einer Immuntherapie erhielten (s. Abbildung 11).

Begründet durch die hohe Aggressivität und der teils sehr hohen Mortalität des MCCs soll, trotz seiner relativen Seltenheit, auf diese Tumorentität näher eingegangen werden. Die Inzidenzraten des MCCs liegen, abhängig von der Region zwischen 0,1 bis 1,6 pro 100 000. Die Prognose dieses

Tumors ist insgesamt schlecht mit 5- Jahres-Überlebensraten von 14% für metastasierte Tumore (Coggshall et al. 2018).

Aufgrund der Strahlensensibilität des Tumors kann durch die adjuvante Strahlentherapie, trotz niedriger Sicherheitsabstände eine gute lokale Kontrolle des Tumors und die Verhinderung von Lokalrezidiven erreicht werden (Harrington et al. 2016). In einem Review konnte außerdem gezeigt werden, dass auch bei groß gewählten Sicherheitsabständen die Strahlentherapie signifikant zur Reduktion des lokalen Rezidivrisikos beiträgt (Green et al. 2018). Aufgrund dieser Beobachtungen kommt sowohl in der Leitlinie („AWMF: Detail“ 2018; Regelwerk „S2k - Leitlinie - Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Update 2018“), als auch in der Therapieentscheidung der Hauttumorkonferenz Tübingen der Radiatio zur Behandlung des MCCs eine besondere Bedeutung zu.

Auch wenn das MCC ein Tumor ist, welcher insgesamt gut auf den Einsatz von Chemotherapeutika anspricht (bis zu 61% in der Erstlinientherapie), so muss dennoch häufig die eingeleitete Chemotherapie aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen abgesetzt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Dauer des Ansprechens bei 6 Monaten lag, während im Falle des fernmetastasierten MCCs das Gesamtüberleben mit durchschnittlich 9,25 Monaten angegeben wird (Nghiem et al. 2017).

Betrachtet man die Daten die Becker et al. (2017) präsentieren, zeichnet sich ein deutlich schlechteres Bild der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasierten MCCs, welche eine Chemotherapie als second- line oder höher erhielten, ab. Das Gesamtüberleben lag lediglich bei 5,3 Monaten, während die Gesamtansprechraten bei 8,8% lag. Alle untersuchten Patienten verstarben während des

ersten Therapiejahres, bei einer durchschnittlichen Ansprechdauer von 1,9 Monaten. Durch diese Daten lässt sich der deutliche Rückgang der Chemotherapie in der Behandlung des MCCs erklären. Begründet durch die schlechten Gesamtüberlebensdaten und die teils massiven Nebenwirkungen wurde im Jahr 2017 bei lediglich 4% der Patienten die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen.

Durch die Einführung der Immuntherapie ist auch in der Behandlung des metastasierten MCCs ein neues und vielversprechendes Therapiefeld entstanden. Wie durch die Arbeit von D'Angelo et al. (2018) gezeigt werden konnte lag das durchschnittliche Ansprechen in der Zwischenauswertung des JAVELIN Merkel 200 Trials bei über 60% auf den Anti- PD-L1 Antikörper Avelumab. 93% der Patienten, welche auf die Therapie mit Avelumab ansprachen, hatte eine Ansprechdauer von min. 3 Monaten. Insgesamt beschreiben die Autoren die Therapie als gut

verträglich, wobei keine Grad 4 Nebenwirkungen oder Todesfälle durch die Therapie mit Avelumab hervorgerufen wurden. Wie aus Tabelle 13 und Abbildung 12 entnommen werden kann spiegeln sich diese Daten in der Therapieempfehlung der Hauttumorkonferenz Tübingen wider: Über die Jahre stieg so die Empfehlung zur Durchführung einer Immuntherapie von lediglich 8% auf über 30% im Jahr 2017 an.

Anderes als bei den bisher beschriebenen Tumoren, bei welchen sich, im Bereich der Systemtherapeutika, nach bisherigem Wissensstand die Immun- oder zielgerichtete Therapie je nach Tumorentität mehr oder weniger durchsetzen konnte, ist der Behandlungsansatz beim MM ein etwas anderer. Wie aus Tabelle 14 und Abbildung 13 entnommen werden kann nimmt zwar die Immuntherapie in der Behandlung des MMs eine wesentliche Rolle ein, dennoch wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes bis zu 13% der Patienten durch eine zielgerichtete Therapie

behandelt. Die Erklärung dieser Tatsache liegt in der teils hohen Mutationslast des MMs. Hierbei spielt insbesondere die Mutation des BRAF- Gens eine große Rolle. Die Mutation dieses Genes führt u.a. zu einer Störung des MAP- Kinase-/ERK- Signalwegs. Die Mutation von BRAF spielt in der Pathogenese des Melanoms auf viele Weisen eine wichtige Rolle, wobei der Störung des MEK/ERK- Signalweges eine zentrale Bedeutung zukommt.

Die Mutation von BRAF kann in ca. 40% der Melanome nachgewiesen werden, wobei v.a. die Untereinheit von BRAF, BRAFV600E im Fokus steht, da diese die häufigste Mutation des MMs darstellt. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass v.a. MMs diese Mutation aufweisen, welche an nicht chronisch UV- exponierter Haut auftreten. Intermittierende UV- Exposition scheint wesentlich das Vorhandensein der BRAF- Mutation zu bestimmen, während diese Mutation kaum bei Schleimhautmelanomen oder akrolentiginösen Melanomen zu finden ist (Cheng et al. 2018).

Die Phase-3 – Zulassungsstudie BRIM- 3 konnte die deutliche Überlegenheit der zielgerichteten Therapie gegenüber der herkömmlichen Chemotherapie bestätigen. Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten MMs, bei welchen eine BRAFV600E-Mutation vorhanden war, zeigten unter der Therapie mit Vemurafenib eine relative Reduktion des Sterblichkeitsrisikos von über 60%, bei einer gleichzeitigen Reduktion der Tumorprogression von 74% (Ascierto et al. 2012). In der finalen Auswertung der BRIM-3 Studie konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 9,7 Monaten (Dacarbazin-Arm) auf 13,6 Monaten (Vemurafenib- Arm) erreicht werden (Chapman et al. 2017). Diese Daten führten zu einer Zulassung der Medikation im Jahr 2011 und gleichzeitig zu dem häufigeren Einsatz der zielgerichteten Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen BRAFV600E- mutierten MMs. Auch in der vorliegenden Studie kann ab dem Jahr 2011 eine deutliche Zunahme der zielgerichteten

Therapie aus Tabelle 14 und Abbildung 13 abgeleitet werden.

Mittlerweile sind weitere zielgerichtete Therapeutika zur Behandlung des fortgeschrittenen MMs zugelassen. Wie in der COMBI-AD Studie gezeigt werden konnte, hatten Patienten mit einer adjuvanten zielgerichteten Kombinationstherapie aus einem BRAF- Inhibitor und einem MEK- Inhibitor (Dabrafenib und Trametinib) im Stadium IIIA, IIIB und IIIC, nach vollständiger Resektion, ein um 47% reduziertes Risiko Fernmetastasen zu entwickeln. Auch die Mortalitätsraten wurden durch die Kombinationstherapie deutlich reduziert. Das Relaps- free- survival lag in dem Dabrafenib/ Trametinib- Arm deutlich über dem des Placebo- Arms (Hauschild et al. 2018).

Durch die sehr überzeugenden Daten der verfügbaren Studienlage kann der hohe Einsatz der zielgerichteten Therapie erklärt werden. Es kann außerdem davon ausgegangen werden, dass die zielgerichtete Therapie auch in den kommenden

Jahren eine zentrale Rolle in der Behandlung des MMs spielen wird.

Trotz der vielversprechenden Datenlage der zielgerichteten Therapie wird aus der vorliegenden Studie ersichtlich, dass innerhalb der Systemtherapeutika insbesondere die Immuntherapie als Therapieempfehlung der Hauttumorkonferenz zur Behandlung des MMs am deutlichsten an Bedeutung zunimmt. Auch wenn die zielgerichtete Therapie, v.a. die Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitoren, deutlich höher Ansprechraten aufweisen als die Mono- Immuntherapie, so basiert ihre Effektivität dennoch auf dem Mutationsstatus des MMs. Da entscheidende Mutationen, v.a. die BRAF-Mutation, nicht immer nachzuweisen sind, kommt der Immuntherapie eine größere Gewichtung zu Gute.

Betrachtet man die Datenlage, so kann auch die Immuntherapie im Vergleich zur Chemotherapie signifikant höhere Überlebensraten erzielen. Wie

Wilden et al. (2016) zeigen konnten liegen die 2-Jahres- Überlebensraten der Immuntherapie, in der Kombination aus einem PD-1 Antikörper und einem CTLA-4- Antikörper, signifikant über der der in der Vergangenheit zugelassen Chemotherapie (DTIC) und der zielgerichteten Therapie, wobei das Ansprechen auf die Immuntherapie unabhängig vom BRAF- Mutationsstatus ist. Dennoch sollte erwähnt werden, dass v.a. die Kombinationstherapie aus zwei Immuntherapeutika mit teils hohen Nebenwirkungen einhergeht, was nicht selten zum Abbruch der Therapie führt.

Auch die kürzlich veröffentlichten Daten des Keynote-006 oder des Keynote-1 Updates zeigen eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten mit fortgeschrittenen MMs, welche eine Immuntherapie erhielten (Robert et al. 2019; Hamid et al. 2019).

Durch die hier präsentierte Studienlage lässt sich erklären, weshalb die Chemotherapie auch in der Hauttumorkonferenz Tübingen zur Behandlung

des fortgeschrittenen MMs als Therapieoption immer weiter durch die zielgerichtete, aber v.a. durch die Immuntherapie, ersetzt wurde.

Da, wenn immer möglich, die Tumorfreiheit der Patienten angestrebt wird, spielt, neben dem Einsatz von Systemtherapeutika, die chirurgische Versorgung der Patienten über den gesamten Zeitraum eine wichtige Rolle. So wurde jährlich konstant bei 10-15% der MM-Patienten ein operatives Vorgehen empfohlen (siehe Tabelle 14 und Abbildung 13).

Die Effektivität sowie die teils sehr gute Verträglichkeit der Immun- und zielgerichteten Therapie in der Behandlung von Hauttumoren, welche durch verschiedene Studien beschrieben wurde, erklären den immer häufigeren Einsatz dieser Therapeutika und den deutlichen Rückgang der klassischen Chemotherapie. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass herkömmliche Verfahren, wie die operative Therapie und die Radiatio, nach wie

vor eine zentrale Rolle in der Behandlung dieser Tumorarten spielen.

Wichtig scheint weiterhin zu erwähnen, dass eine Therapiepause oder eine Beendigung der Therapie im Zeitalter moderner und effektiverer Systemtherapeutika immer häufiger möglich zu sein scheint. Ob diese Tatsache durch die Erreichung der Tumorfreiheit oder durch fehlende Therapiealternativen begründet ist kann diese Studie nicht differenzieren. Dennoch kann zweifelsfrei festgehalten werden, dass durch die Einführung neuer und effektiverer Systemtherapeutika die Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenen Hauttumoren signifikant gesteigert werden konnten.

Da häufig ältere Patienten mit teils komplexen Vorerkrankungen an fortgeschrittenen Hauttumoren erkranken, ist eine interdisziplinäre Vorgehensweise mitunter unumgänglich. Trotz der eindeutigen Therapieverschiebungen im Bereich der Systemtherapeutika, sollte stets das Format der

interdisziplinären Tumorkonferenz gewählt werden, da so die optimale Versorgung dermatonkologischer Patienten gewährleistet werden kann.

5. Zusammenfassung

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte stieg die Inzidenz vieler Hauttumore, v.a. in der hellhäutigen Bevölkerung, rasch an. Einhergehende mit der Zunahme der Inzidenz dieser Tumorerkrankungen und dem Erscheinen neuer Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenen Malignitäten der Haut, wuchs über den Verlauf der letzten Jahre stetig die Notwendigkeit an spezialisierten, multidisziplinären Zentren. Wie u.a. die Daten der Deutschen Krebsgesellschaft zeigen, spielen innerhalb dieser Zentren die interdisziplinären Tumorkonferenzen eine wichtige Rolle in der Entscheidung über das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen.

Die vorliegende Studie analysiert die Veränderungen innerhalb der interdisziplinären Hauttumorkonferenz Tübingen im Zeitalter moderner Systemtherapeutika. Hierbei soll v.a. gezeigt werden, inwieweit sich das Profil der Hauttumorkonferenz Tübingen bezogen auf die Therapieentscheidungen und die vorgestellten Hauptdiagnosen über die Jahre veränderte.

Ausgewertet wurden alle in Excel dokumentierten Patientenvorstellungen, welche eine Empfehlung bezüglich des weiteren Vorgehens über die Hauttumorkonferenz Tübingen über die Jahre 2010-2017 erhielten. Dabei wurden die dokumentierten Vorstellungen der Patienten mit fortgeschrittenen malignen Melanomen, Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, Merkelzellkarzinomen, Lymphomen, Sarkomen oder anderen selteneren Hauttumoren berücksichtigt. Dies umfasst eine Population von 2929 Patienten, während insgesamt 7293 Vorstellungen dokumentiert wurden.

Der Großteil der vorgestellten Patienten war männlich (57%), wobei das Durchschnittsalter bei 65 Jahren lag. Erwartungsgemäß konnte gezeigt werden, dass das maligne Melanom mit durchschnittlich ca. 80% die am häufigsten vorgestellte Tumorerkrankung im Beobachtungszeitraum war. Gleichzeitig kann festgehalten werden, dass auch immer häufiger Patienten mit nicht-melanozytären Hauttumoren, wie dem Plattenepithelkarzinom oder dem Basalzellkarzinom, als Hauptdiagnose in der Tumorkonferenz diskutiert wurden.

Wie in der vorliegenden Studie außerdem gezeigt werden konnte, kam es über den Beobachtungszeitraum v.a. im Bereich der Systemtherapeutika zu einer deutlichen Veränderung in der Therapieempfehlung. Es konnte gezeigt werden, dass die Chemotherapie insgesamt stark an Bedeutung verlor: Während im Jahr 2010 bei mehr als 20% der Patienten die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen wurde, erhielten im

Jahr 2017 weniger als 5% diese Empfehlung ausgesprochen. An Stelle der Chemotherapie rückte die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie. Zusammen umfassten sie im Jahr 2017 knapp 40% aller Therapieempfehlungen. V.a. die Immuntherapie scheint als Therapieoption eine zunehmend wichtige Rolle in der Behandlung verschiedener fortgeschrittener Hauttumore zu spielen.

Diese Beobachtungen werden durch die verfügbare Datenlage gestützt, welche eine teils deutliche Verbesserung der Ansprech- und Überlebensraten der Immun- und zielgerichteten Therapie im Vergleich zu den bisher verfügbaren Systemtherapien verzeichnet. In Verbindung mit der teils hervorragenden Verträglichkeit der neuen Systemtherapeutika ist ein neues und vielversprechendes Therapiefeld zur Behandlung von verschiedenen Hauttumoren entstanden.

Während es im Bereich der Systemtherapeutika zu großen Verschiebungen

über die Jahre kam, konnte gleichzeitig gezeigt werden, dass andere Therapiemodalitäten, wie die operative Sanierung oder die Strahlentherapie, nach wie vor ein häufig eingesetztes therapeutisches Mittel darstellen. Gerade hierdurch ist die Wichtigkeit eines interdisziplinären Vorgehens begründet, da nur so eine optimale und umfangreiche Versorgung der Patienten mit fortgeschrittenen Malignitäten der Haut gewährleistet werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- Ärzteblatt, Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches. 2014. „Basalzellkarzinom – Therapieoptionen für den häufigsten Hautkrebs“. 30. Mai 2014. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/160390/Basalzellkarzinom-Therapieoptionen-fuer-den-haeufigsten-Hautkrebs>.
- Ascierto, Paolo A., John M. Kirkwood, Jean-Jacques Grob, Ester Simeone, Antonio M. Grimaldi, Michele Maio, Giuseppe Palmieri, Alessandro Testori, Francesco M. Marincola, und Nicola Mozzillo. 2012. „The Role of BRAF V600 Mutation in Melanoma“. *Journal of Translational Medicine* 10 (Juli): 85. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85>.
- „AWMF: Detail“. o. J. Zugegriffen 16. Oktober 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-023.html>.
- Basset-Seguin, N. 2018. „Traitement médical des carcinomes basocellulaires avancés“. *EM-Consulte* 145 (5): 36–41. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(18\)31257-2](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(18)31257-2).
- Becker, Jürgen C., Eva Lorenz, Selma Ugurel, Thomas K. Eigentler, Felix Kiecker, Claudia Pföhler, Ivonne Kellner, u. a. 2017. „Evaluation of Real-World Treatment Outcomes in Patients with Distant Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Second-

- Line Chemotherapy in Europe“. *Oncotarget* 8 (45): 79731–41. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19218>.
- Berking, Carola, Axel Hauschild, Oliver Kölbl, Gerson Mast, und Ralf Gutzmer. 2014. „Basal Cell Carcinoma-Treatments for the Commonest Skin Cancer“. *Deutsches Arzteblatt International* 111 (22): 389–95. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389>.
- Burton, Kyle A., Kurt A. Ashack, und Amor Khachemoune. 2016. „Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease“. *American Journal of Clinical Dermatology* 17 (5): 491–508. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0207-3>.
- Chapman, P. B., C. Robert, J. Larkin, J. B. Haanen, A. Ribas, D. Hogg, O. Hamid, u. a. 2017. „Vemurafenib in Patients with BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma: Final Overall Survival Results of the Randomized BRIM-3 Study“. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (10): 2581–87. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339>.
- Cheng, Liang, Antonio Lopez-Beltran, Francesco Massari, Gregory T MacLennan, und Rodolfo Montironi. 2018. „Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine“. *Modern Pathology* 31 (1): 24–38. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.104>.

- Coggshall, Kathleen, Tiffany L. Tello, Jeffrey P. North, und Siegrid S. Yu. 2018. „Merkel Cell Carcinoma: An Update and Review: Pathogenesis, Diagnosis, and Staging“. *Journal of the American Academy of Dermatology* 78 (3): 433–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.001>.
- Croke, J. M., und S. El-Sayed. 2012. „Multidisciplinary Management of Cancer Patients: Chasing a Shadow or Real Value? An Overview of the Literature“. *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 19 (4): e232-238. <https://doi.org/10.3747/co.19.944>.
- Dacosta Byfield, Stacey, Diana Chen, Yeun Mi Yim, und Carolina Reyes. 2013. „Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States“. *Archives of Dermatological Research* 305 (9): 845–50. <https://doi.org/10.1007/s00403-013-1357-2>.
- D'Angelo, Sandra P., Jeffery Russell, Céleste Lebbé, Bartosz Chmielowski, Thilo Gambichler, Jean-Jacques Grob, Felix Kiecker, u. a. 2018. „Efficacy and Safety of First-Line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial“. *JAMA Oncology* 4 (9): e180077. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077>.
- Duprat, João Pedreira, Gilles Landman, João Victor Salvajoli, und Eduard Rene Brechtbühl. 2011.

- „A Review of the Epidemiology and Treatment of Merkel Cell Carcinoma“. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 66 (10): 1817–23.
- Eckhard W. Breitbart, Antje Wende, Peter Mohr. 2004. „RKI - GBE Booklets and Focus Reports - Publication 22 ‚Skin cancer‘“. Publication 22 „Skin cancer“. 2004. https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/Booklets/hautkrebs_inhalt.html.
- Fagan, Jake, und Michael L. Ramsey. 2017. „Cancer, Skin, Basal Cell“. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470301/>.
- Foote, M. C., M. McGrath, A. Guminski, B. G. M. Hughes, J. Meakin, D. Thomson, D. Zarate, F. Simpson, und S. V. Porceddu. 2014. „Phase II Study of Single-Agent Panitumumab in Patients with Incurable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma“. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (10): 2047–52. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu368>.
- Forrest, L. M., D. C. McMillan, C. S. McArdle, und D. J. Dunlop. 2005. „An Evaluation of the Impact of a Multidisciplinary Team, in a Single Centre, on Treatment and Survival in Patients with Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer“. *British Journal of Cancer* 93 (9):

977–78.

<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602825>.

- Gallagher, R. P., G. B. Hill, C. D. Bajdik, S. Fincham, A. J. Coldman, D. I. McLean, und W. J. Threlfall. 1995. „Sunlight Exposure, Pigmentary Factors, and Risk of Nonmelanocytic Skin Cancer. I. Basal Cell Carcinoma“. *Archives of Dermatology* 131 (2): 157–63.
- Gallagher, Richard P., Gerry B. Hill, Chris D. Bajdik, Andrew J. Coldman, Shirley Fincham, David I. McLean, und William J. Threlfall. 1995. „Sunlight Exposure, Pigmentation Factors, and Risk of Nonmelanocytic Skin Cancer: II. Squamous Cell Carcinoma“. *Archives of Dermatology* 131 (2): 164–69. <https://doi.org/10.1001/archderm.1995.01690140048007>.
- Garbe, C., und A. Blum. 2001. „Epidemiology of Cutaneous Melanoma in Germany and Worldwide“. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 14 (5): 280–90. <https://doi.org/10.1159/000056358>.
- Garbe, Claus, und Ulrike Leiter. 2009. „Melanoma Epidemiology and Trends“. *Clinics in Dermatology* 27 (1): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.001>.
- Green, Michael D., und James A. Hayman. 2018. „Radiotherapy in the Multidisciplinary Management of Merkel Cell Carcinoma“. *Journal of the National Comprehensive*

- Cancer Network: JNCCN* 16 (6): 776–81.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7045>.
- Hamid, O., C. Robert, A. Daud, F. S. Hodi, W. J. Hwu, R. Kefford, J. D. Wolchok, u. a. 2019. „Five-Year Survival Outcomes for Patients with Advanced Melanoma Treated with Pembrolizumab in KEYNOTE-001“. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30 (4): 582–88.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011>.
- Harrington, Chris, und Winkle Kwan. 2016. „Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience“. *Annals of Surgical Oncology* 23 (2): 573–78.
<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4812-9>.
- Hauschild, Axel, Reinhard Dummer, Dirk Schadendorf, Mario Santinami, Victoria Atkinson, Mario Mandalà, Vanna Chiarion-Sileni, u. a. 2018. „Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, Oktober, JCO1801219.
<https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219>.
- Hillen, Uwe, Ulrike Leiter, Sylvie Haase, Roland Kaufmann, Jürgen Becker, Ralf Gutzmer, Patrick Terheyden, u. a. 2018. „Advanced

- Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis of Patient Profiles and Treatment Patterns-Results of a Non-Interventional Study of the DeCOG“. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 96: 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.075>.
- Hussain, Shehnaz K., Jan Sundquist, und Kari Hemminki. 2010. „Incidence Trends of Squamous Cell and Rare Skin Cancers in the Swedish National Cancer Registry Point to Calendar Year and Age-Dependent Increases“. *Journal of Investigative Dermatology* 130 (5): 1323–28. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.426>.
- „Jahresberichte“. o. J. Zugegriffen 12. Februar 2018. <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
- Kulichová, Daniela, Jana Dáňová, Christian Kunte, Thomas Ruzicka, und Alexander M. Celko. 2014. „Risk Factors for Malignant Melanoma and Preventive Methods“. *Cutis* 94 (5): 241–48.
- Lansbury, Louise, Fiona Bath-Hextall, William Perkins, Wendy Stanton, und Jo Leonardi-Bee. 2013. „Interventions for Non-Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Systematic Review and Pooled Analysis of Observational Studies“. *BMJ* 347 (November): f6153. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6153>.

- Lee, Banghyun, Kidong Kim, Jin Young Choi, Dong Hoon Suh, Jae Hong No, Ho-Young Lee, Keun-Yong Eom, u. a. 2017. „Efficacy of the Multidisciplinary Tumor Board Conference in Gynecologic Oncology: A Prospective Study“. *Medicine* 96 (48): e8089. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008089>.
- Leiter, Ulrike, Thomas Eigentler, und Claus Garbe. 2014. „Epidemiology of Skin Cancer“. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 810: 120–40.
- Leiter, Ulrike, Ulrike Keim, Thomas Eigentler, Alexander Katalinic, Bernd Holleczek, Peter Martus, und Claus Garbe. 2017. „Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany“. *The Journal of Investigative Dermatology* 137 (9): 1860–67. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.020>.
- „Leitlinienprogramm Onkologie: Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“. o. J. Zugriffen 16. Oktober 2019. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratose-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>.
- Llombart, B., C. Requena, und J. Cruz. 2017. „Update on Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, Diagnosis, and Staging“. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 108 (2): 108–19. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.022>.

- Lomas, A., J. Leonardi-Bee, und F. Bath-Hextall. 2012. „A Systematic Review of Worldwide Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer“. *The British Journal of Dermatology* 166 (5): 1069–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>.
- Matthews, Natalie H., Wen-Qing Li, Abrar A. Qureshi, Martin A. Weinstock, und Eunyoung Cho. 2017. „Epidemiology of Melanoma“. In *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*, herausgegeben von William H. Ward und Jeffrey M. Farma. Brisbane (AU): Codon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>.
- Maubec, Eve, Marouane Boubaya, Peter Petrow, Nicole Basset-Seguin, Jean-Jacques Grob, Brigitte Dreno, Isabelle Scheer-Senyarich, u. a. 2018. „Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial.“ *Journal of Clinical Oncology* 36 (15_suppl): 9534–9534. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9534.
- Maubec, Eve, Peter Petrow, Isabelle Scheer-Senyarich, Pierre Duvillard, Ludovic Lacroix, Julien Gelly, Agnès Certain, u. a. 2011. „Phase II Study of Cetuximab as First-Line Single-Drug Therapy in Patients with Unresectable Squamous Cell Carcinoma of

- the Skin“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (25): 3419–26. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1735>.
- Migden, Michael R., Danny Rischin, Chrysalynne D. Schmults, Alexander Guminski, Axel Hauschild, Karl D. Lewis, Christine H. Chung, u. a. 2018. „PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma“. *The New England Journal of Medicine* 379 (4): 341–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805131>.
- Natale, Christopher A., Jinyang Li, Junqian Zhang, Ankit Dahal, Tzvete Dentchev, Ben Z. Stanger, und Todd W. Ridky. 2018. „Activation of G Protein-Coupled Estrogen Receptor Signaling Inhibits Melanoma and Improves Response to Immune Checkpoint Blockade“. *ELife* 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.31770>.
- Nghiem, Paul, Howard L. Kaufman, Murtuza Bharmal, Lisa Mahnke, Hemant Phatak, und Jürgen C. Becker. 2017. „Systematic Literature Review of Efficacy, Safety and Tolerability Outcomes of Chemotherapy Regimens in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma“. *Future Oncology (London, England)* 13 (14): 1263–79. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0072>.
- Reinau, D, C Surber, S S Jick, und C R Meier. 2014. „Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors,

- and comorbidities“. *British Journal of Cancer* 111 (1): 203–6.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.265>.
- Reuter, Nathaniel P., Matthew Bower, Charles R. Scoggins, Robert C. G. Martin, Kelly M. McMasters, und Anees B. Chagpar. 2010. „The Lower Incidence of Melanoma in Women May Be Related to Increased Preventative Behaviors“. *The American Journal of Surgery* 200 (6): 765–69.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.06.007>.
- Rigel, Darrell S. 2010. „Epidemiology of Melanoma“. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 29 (4): 204–9.
<https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.10.005>.
- Riquet, Marc, Pierre Mordant, Mehdi Henni, Delphine Wermert, Elizabeth Fabre-Guillevin, Aurélie Cazes, und Françoise Le Pimpec Barthes. 2013. „Should All Cases of Lung Cancer Be Presented at Tumor Board Conferences?“ *Thoracic Surgery Clinics* 23 (2): 123–28.
<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2013.01.003>.
- Robert, Caroline, Antoni Ribas, Jacob Schachter, Ana Arance, Jean-Jacques Grob, Laurent Mortier, Adil Daud, u. a. 2019. „Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006): Post-Hoc 5-Year Results from an Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase

- 3 Study“. *The Lancet Oncology* 20 (9): 1239–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2).
- Rudolph, Christiane, Maike Schnoor, Nora Eisemann, und Alexander Katalinic. 2015. „Incidence Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany from 1998 to 2010“. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 13 (8): 788–97. <https://doi.org/10.1111/ddg.12690>.
- Scoggins, Charles R., Merrick I. Ross, Douglas S. Reintgen, R Dirk Noyes, James S. Goydos, Peter D. Beitsch, Marshall M. Urist, u. a. 2006. „Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients“. *Annals of Surgery* 243 (5): 693–700. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000216771.81362.6b>.
- Sekulic, Aleksandar, Michael R. Migden, Nicole Basset-Seguin, Claus Garbe, Anja Gesierich, Christopher D. Lao, Chris Miller, u. a. 2017. „Long-Term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma: Final Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study“. *BMC Cancer* 17 (1): 332. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>.
- Tas, Faruk, und Kayhan Erturk. 2017. „Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival“.

- Molecular and Clinical Oncology* 7 (6): 1083–88. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1439>.
- Totonchy, Mariam, und David Leffell. 2017. „Emerging Concepts and Recent Advances in Basal Cell Carcinoma“. *F1000Research* 6 (Dezember): 2085. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11314.1>.
- Vermorken, Jan B., José Trigo, Ricardo Hitt, Piotr Koralewski, Eduardo Diaz-Rubio, Frédéric Rolland, Rainald Knecht, Nadia Amellal, Armin Schueler, und José Baselga. 2007. „Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Toxicity of Cetuximab as a Single Agent in Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (16): 2171–77. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7447>.
- Wheless, Stephen A., Kibwei A. McKinney, und Adam M. Zanation. 2010. „A Prospective Study of the Clinical Impact of a Multidisciplinary Head and Neck Tumor Board“. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 143 (5): 650–54. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.07.020>.

- White, L. P. 1959. „Studies on Melanoma. II. Sex and Survival in Human Melanoma“. *The New England Journal of Medicine* 260 (16): 789–97.
<https://doi.org/10.1056/NEJM195904162601601>.
- Wilden, Sophia M., Berenice M. Lang, Peter Mohr, und Stephan Grabbe. 2016. „Checkpoint-Inhibitoren in Der Immuntherapie: Ein Meilenstein in Der Behandlung Des Malignen Melanoms“. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 14 (7): 685–97.
<https://doi.org/10.1111/ddg.13012>

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Bereitstellung der Daten erfolgt über das Hauttumorzentrum Tübingen. Hier war maßgeblich Frau Teresa Amaral, MD behilflich. Herr Professor Dr. med. Eigentler war an der Konzeption der Studie beteiligt. Weiterhin hat er die Studie betreut, Daten bereitgestellt und die Korrektur des Manuskripts durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 16.12.2019

.....

Danksagung

In besonderem Maße möchte ich mich bei meiner Frau Alexandra bedanken, die mich während des gesamten Promotionsvorganges unterstützt hat und bei meinen Eltern Samir und Stella- Maria Anwar, die mir meine Ausbildung überhaupt ermöglichten. Weiterhin möchte ich mich ausdrücklich bei Prof. Dr. med. M. Röcken und Prof. Dr. T. Eigentler bedanken, die mir die Chance gaben die vorliegende Arbeit durchzuführen.