

onkopedia

onkopedia leitlinien

Melanom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformation	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Risikofaktoren	4
2 Vorbeugung und Früherkennung	5
2.1 Vorbeugung	5
2.2 Früherkennung	5
2.2.1 Asymptomatische Personen (Screening).....	5
2.2.2 Risikogruppen	6
3 Klinisches Bild	6
4 Diagnose	6
4.1 Diagnostik.....	6
4.1.1 Lokalbefund	6
4.1.2 Ausbreitungsdiagnostik (Staging)	7
4.2 Klassifikation	9
4.2.1 Subtypen	9
4.2.2 Stadien.....	10
4.3 Prognostische Faktoren	12
5 Therapie	13
5.1 Stadienabhängige Therapie	13
5.1.1 Stadium IA	13
5.1.2 Stadium IB - IIA	13
5.1.3 Stadium IIB - IIC	14
5.1.4 Stadium III.....	14
5.1.5 Stadium IV mit solitären Metastasen	15
5.1.6 Stadium IV mit multiplen Metastasen	15
5.1.6.1 Chemotherapie	16
5.1.6.2 Immuntherapie	17
5.1.6.3 Immunchemotherapie / Biochemotherapie.....	17
5.1.6.4 Molekular-gezielte Therapie	17
5.1.6.5 BRAF Mutationen	18
5.1.6.6 CKIT Mutationen.....	18
5.1.7 Zweitlinientherapie / Sequenztherapie	18
5.2 Therapieoptionen.....	19
5.2.1 Operation	19
5.2.1.1 Primärtumor.....	19
5.2.1.2 Lymphknoten	19
5.2.2 Strahlentherapie	20
5.2.3 Adjuvante Therapie mit Interferon α	20
5.2.4 Palliative medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge).....	20
5.2.5 Palliative Therapie - symptomorientiert.....	23
5.2.6 Sonderformen	23
5.2.6.1 Aderhautmelanom	23
6 Rehabilitation	24
7 Nachsorge	24
8 Literatur	25
9 Aktive Studien	26
10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	26
11 Studienergebnisse	26

12 Zulassungsstatus	26
13 Links	26
14 Anschriften der Verfasser	26
15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	28

Melanom

Stand: Januar 2013

Autoren: Ulrich Keilholz, Peter Brossart, Armin Gerger, Andreas Mackensen, Christian Peschel, Dirk Schadendorf, Marc Schlaepfli, Bernhard Wörmann

1 Definition und Basisinformation

Das Melanom ist ein von Melanozyten ausgehender, bösartiger Tumor. Ganz überwiegend entsteht es in der Haut. Seltene Primärmanifestationen des Melanoms sind Uvea, Meningen oder die Schleimhäute, z. B. der Kopf-Hals-Region, des Gastrointestinal- oder des Genitaltraktes.

1.1 Epidemiologie

In Deutschland wird die Zahl der neu diagnostizierten Patienten mit Melanom für das Jahr 2012 auf 17.600 geschätzt. In Österreich wurden im Jahr 2010 1.436 Neuerkrankte registriert [2]. Männer haben ein etwas erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber Frauen. Melanome verursachen etwa 1% der Krebstodesfälle. Das Melanom ist der dritthäufigste Hautkrebs nach dem Basalzellkarzinom (Synonym: Basaliom) und dem Plattenepithelkarzinom (Synonym: Spinaliom), aber für mehr Krebstodesfälle als alle anderen Hautkrebs-Formen zusammen verantwortlich.

Die Inzidenz des Melanoms hat sich seit den 1980er Jahren in Deutschland mehr als verdreifacht [1]. In Österreich sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten im letzten Jahrzehnt bei den Frauen um 19%, bei den Männern um 25% [2].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 66 Jahren. In der Gruppe der jungen Erwachsenen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ist das Melanom die häufigste Krebserkrankung bei den Frauen, die zweithäufigste bei den Männern, siehe Leitlinie Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA) .

1.2 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- genetisch / konstitutionell
 - heller Hauttyp als prädisponierender Faktor bei UV Exposition
 - multiple melanozytäre Naevi
 - positive Familienanamnese (≥ 2 Verwandte ersten Grades)
 - genetische Prädisposition (ältere Syndrom-Beschreibungen und neuere molekulargenetische Krankheitsdefinitionen können überlappen)

- Familial Atypical Mole-Malignant Melanom (FAMMM), Synonym: B-K Mole Syndrom
 - Mutationen im *CDKN2A* Gen
 - *p16INKA4* [OMIM #600160]
 - *p14ARF* [OMIM #123829]
 - Mutationen im *CDK4* Gen
 - hereditäres Retinoblastom mit Mutation im *RBI* Gen
 - BAP1 Mutation mit Prädisposition für Aderhautmelanom, Adenokarzinom der Lunge, Mesotheliom u. a. [OMIM ID #614327]
 - Xeroderma pigmentosum
- erworben / toxisch
 - UV Exposition, vor allem im Kindes- und Jugendalter
 - melanozytäre Naevi: das Risiko für ein Melanom steigt mit der Anzahl der Naevi
 - Immunsuppression
 - nach maligner Erkrankung im Kindesalter (Hodgkin Lymphom, hereditäres Retinoblastom, Weichteilsarkom, Keimzelltumor) mit Bestrahlung oder Chemotherapie (Alkylanzien oder Mitose-Inhibitoren wie Vincristin / Vinblastin).

Weitere toxische, endokrine, metabolische, medikamentöse und andere Faktoren oder Erkrankungen wurden in Assoziation mit einer erhöhten Melanom-Inzidenz beschrieben. Ergebnisse methodisch hochwertiger Studien zur Bestätigung und zur Quantifizierung des relativen Risikos stehen aus.

2 Vorbeugung und Früherkennung

2.1 Vorbeugung

Entscheidende Maßnahme ist die Protektion vor UV Exposition, vor allem im Kindesalter. Durch regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmitteln in einer Risikopopulation konnte die Inzidenz der Melanome um 50% gesenkt werden, siehe Melanom Studienergebnisse . Medikamentöse Strategien zur Prophylaxe sind Gegenstand von Studien.

2.2 Früherkennung

2.2.1 Asymptomatische Personen (Screening)

Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebs - Früherkennung gehört

- ärztliche Inspektion der Haut und Abklärung auffälliger Befunde durch Dermatologen zweijährlich ab dem 35. Lebensjahr

In einer aktuell publizierten Beobachtungsstudie aus Schleswig-Holstein lag die Melanom-bezogene Mortalität der Screening-Population um fast 50% niedriger als die der benachbarten Bundesländer ohne Screening-Programm, siehe Melanom Studienergebnisse. Ergebnisse randomisierter Studien zum Einfluss eines

Screening-Programms auf die Melanom-spezifische Mortalität und die Gesamtmortalität liegen nicht vor.

2.2.2 Risikogruppen

Angehörige von genetisch belasteten Familien und Personen mit kongenitalen oder erworbenen dysplastischen Naevi haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Melanoms. Standardisierte und validierte Empfehlungen für ein Screening-Programm dieser Risikogruppen liegen bisher nicht vor.

3 Klinisches Bild

Charakteristisch sind stark pigmentierte Tumore, selten sind amelanotische oder gemischte Formen. Aus dem englischsprachigen Raum stammt die ABCD Formel zur Beschreibung verdächtiger Hautveränderungen, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Charakterisierung von Pigmentläsionen

ABCD	Beschreibung	Deutsch
A	Asymmetry	Asymmetrie der Läsion
B	Border irregularities	unregelmäßige Begrenzung
C	Colour heterogeneity	unregelmäßige Farbe
D	Dynamics	Veränderung der Läsion im zeitlichen Verlauf

4 Diagnose

4.1 Diagnostik

4.1.1 Lokalbefund

Erster Schritt der Diagnostik ist die Bestätigung des klinischen Verdachtsbefundes.

*Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen**

Untersuchung	Anmerkung

Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen*

körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • weitere verdächtige pigmentierte Läsionen • Tumorsatelliten • In-Transit Metastasen • vergrößerte regionale Lymphknoten • Hinweis auf Fernmetastasen
Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie)	<ul style="list-style-type: none"> • Differenzialdiagnose von Pigmenttumoren
Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • Exzisionsbiopsie

Legende: *nach [3, 4, 5, 6]

Weitere Methoden zur Untersuchung der Haut werden zur Früherkennung von Melanomen angeboten [3]. Hierzu gehören

- sequenzielle digitale Dermatoskopie: kann die Früherkennung von Melanomen, die keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, in der Verlaufskontrolle verbessern
- Ganzkörperphotographie: Möglichkeit zur Früherkennung von Melanomen in Risikokollektiven, z. B. FAMMM - Familien
- konfokale Laserscanningmikroskopie (CLSM): experimentell
- Multiphotonenlasertomographie (MPT): experimentell

Die Anwendung dieser Methoden wird nicht routinemäßig empfohlen [3].

4.1.2 Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt Risiko- und Therapie-orientiert. Internationale Empfehlungen zum Staging sind nicht einheitlich [4, 6]. Die aktuelle AWMF S3 Leitlinie empfiehlt ein stratifiziertes Vorgehen in Abhängigkeit vom histologischen Befund [3]. Empfehlungen zur Diagnostik bis Stadium IIB sind in Tabelle 3, für Patienten ab Stadium IIC in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines Melanoms bis Stadium IIB*

Untersuchung	Anmerkung
Sonographie Lymphknoten	ab Stadium IB

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines Melanoms bis Stadium IIB*

Wächterlymphknotenbiopsie	<p>indiziert bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumordicke ≥ 1 mm <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumordicke 0,75 - 1mm <u>und</u> Ulzeration <u>und / oder</u> erhöhte Mitoserate <u>und / oder</u> Lebensalter < 40 Jahre <p><u>und</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine klinischen oder bildgebenden Hinweise auf lokoregionäre oder Fernmetastasen
Labor: S100	fakultativ ab Stadium IB

Legende: *nach [3]

Weitere bildgebende Diagnostik ist bei asymptomatischen Patienten bis zum Stadium II B nicht indiziert. In einer aktuellen Metaanalyse zur Untersuchung der regionalen Lymphknoten war die Sonographie der Computertomographie überlegen [7].

Nach histologischer Sicherung eines Melanoms \geq Stadium IIC wird eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) (Tabelle 4) empfohlen. Metastasen können in fast jedem Organ auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind die regionalen Lymphknoten, Haut und Weichteile, Lunge, Knochen, Leber und ZNS.

Tabelle 4: Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines Melanoms ab Stadium IIC

Untersuchung	Anmerkung
Sonographie Lymphknoten	Methode der ersten Wahl
CT ¹ Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl
MRT ² Ganzkörper	empfohlene Alternative zu CT ¹ , falls nicht durchführbar

Tabelle 4: Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines Melanoms ab Stadium IIC

Sonographie Oberbauch	Alternative zu CT ¹ und MRT ² zur Untersuchung der Leber, falls CT und MRT nicht durchführbar
Knochenszintigraphie	bei klinischem Verdacht und wenn Befund nicht durch bisherige Schnittbild-Diagnostik geklärt
MRT ² Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik cerebraler Metastasen
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Gerinnung • Leberparameter • Nierenparameter, Elektrolyte • Alkalische Phosphatase • S100B, LDH

Legende: ¹CT - Computertomographie; ²MRT - Magnetresonanztomographie;

In einer aktuellen Metaanalyse zur Diagnostik von Fernmetastasen hatte das PET-CT die höchste Sensitivität (80%) und Spezifität (87%), verglichen mit dem CT (Sensitivität 51%, Spezifität 69%). Eine Prognose-oder Therapie-relevante Überlegenheit des PET-CT gegenüber dem bisherigen Standard der bildgebenden Diagnostik wurde bisher nicht gezeigt.

4.2 Klassifikation

4.2.1 Subtypen

In der WHO Klassifikation werden 4 verschiedene Subtypen des Melanoms differenziert. Am häufigsten ist das superfiziell spreitende Melanom, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Subtypen und Verteilung kutaner Melanome*

Klassifikation	Abkürzung
superfiziell spreitend	SSM
nodulär	NM
Lentigo maligna	LMM

Tabelle 5: Subtypen und Verteilung kutaner Melanome*

akral lentiginös	ALM
andere (unklassifizierbar, Mischformen)	

Legende: *nach [8]

4.2.2 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der AJCC Kriterien von 2009 [9], siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Pathohistologische Klassifikation der Tumorstadien nach TNM und AJCC*

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis (Melanoma in situ)	N0	M0
IA	T1a: $\leq 1,0$ mm, ohne Ulzeration und $<$ Mitoserate $< 1/\text{mm}^2$	N0	M0
IB	T1b: $\leq 1,0$ mm mit Ulzeration oder Mitoserate $\geq 1/\text{mm}^2$ T2a: 1,01 - 2,0 mm ohne Ulzeration	N0	M0
IIA	T2b: 1,01 - 2,0 mm mit Ulzeration T3a: 2,01 - 4,0 mm ohne Ulzeration	N0	M0

Tabelle 6: Pathohistologische Klassifikation der Tumorstadien nach TNM und AJCC*

IIB	T3b: 2,01 - 4,0 mm mit Ulzeration T4a: > 4 mm ohne Ulzeration	N0	M0
IIC	T4b: > 4 mm mit Ulzeration	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a: 1 LK mit Mikrometastase N2a: 2-3 LK mit Mikrometastasen	M0
IIIB	T1-4a T1-4b T1-4a/b	N1b: 1 LK mit Makrometastase N2b: 2-3 LK mit Makrometastasen N1a: 1 LK mit Makrometastase N2a: 2-3 LK mit Makrometastasen N2c: in Transit - / Satelliten - Metastase <u>ohne</u> LK Befall	M0
IIIC	T1-4b jedes T	N1b: 1 LK mit Makrometastase N2b: 2-3 LK mit Makrometastasen N2c: in Transit - / Satelliten - Metastase ohne LK Befall N3: \geq 4 LK, oder verbackene LK, oder Satelliten oder Intransit-Metastasen mit LK Beteiligung	M0

Tabelle 6: Pathohistologische Klassifikation der Tumorstadien nach TNM und AJCC*

IV	jedes T	jedes	M1a: Haut, subkutan oder Lymphknoten M1b: Lunge M1c: alle anderen Organmetastasen oder erhöhte LDH
-----------	---------	-------	--

Legende: *nach [9]

4.3 Prognostische Faktoren

Zahlreiche Faktoren korrelieren mit dem Metastasierungsrisiko und der Prognose. Die wichtigsten prognostischen Faktoren und der relative Einfluss auf die Überlebensraten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Prognostische Faktoren

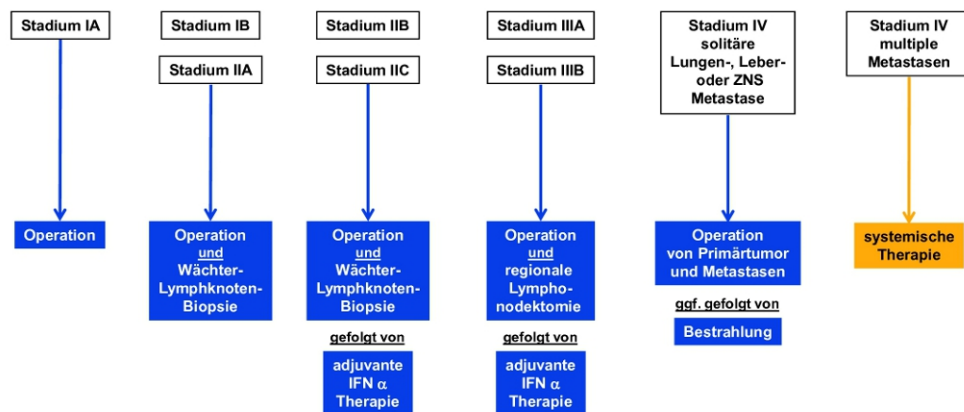
Parameter	prognostisch günstig*	prognostisch ungünstig*
vertikale Dicke nach Breslow (am histologischen Präparat)	≤ 1 mm	>1,01 mm
histologisch erkennbare Ulzeration	ohne	mit
Nachweis von Mikrometastasierung in regionären Lymphknoten	negativ	positiv
Geschlecht	weiblich	männlich
Gefäßeinbruch	nein	ja

Legende: * 10 Jahres-Überlebensraten

5 Therapie

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig. Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information des Patienten ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie;

5.1 Stadienabhängige Therapie

5.1.1 Stadium IA

In Deutschland werden 60% der Patienten im Stadium IA diagnostiziert, auch in Österreich wird mehr als die Hälfte der Patienten in einem sehr frühen Tumorstadium entdeckt. Therapie der Wahl ist die Operation mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm [3]. Weitergehende diagnostische Verfahren wie Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel Node) oder Schnittbildverfahren werden nicht empfohlen.

Die 10-Jahresüberlebensraten liegen bei 95% [9]. Es gibt keine Evidenz dafür, dass umfangreichere lokale Therapieverfahren wie Lymphknotendissektion und/oder Bestrahlung, oder eine adjuvante medikamentöse Therapie die Prognose der Patienten verbessern.

5.1.2 Stadium IB - IIA

Therapie der Wahl ist die Operation. Bei Tumoren mit einer Dicke bis zu 2mm (T2a/b) wird ein Sicherheitsabstand von 1,0 cm, bei einer Dicke > 2mm (T3a) ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen [3].

Bei Tumoren mit einer Dicke >1mm und bei kleineren Tumoren mit Risikofaktoren (Ulzeration, erhöhte Mitoserate) hat sich in den letzten Jahren die Wächterlymph-

knotenbiopsie (Sentinel Node) zur Stratifizierung des weiteren Vorgehens durchgesetzt. Bei negativem Wächterlymphknoten wird auf eine weitere Lymphonodektomie verzichtet.

Die 10-Jahresüberlebensraten liegen bei 85% im Stadium IB und bei 65-70% im Stadium IIA [9]. Es gibt keine Daten dafür, dass umfangreichere lokale Therapieverfahren wie Lymphonodektomie und/oder Bestrahlung und/oder adjuvante medikamentöse Therapie die Prognose der Patienten signifikant verbessern.

5.1.3 Stadium IIB - IIC

Therapie der Wahl ist die Operation. Es wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen, siehe Melanom Studienergebnisse . Ebenfalls empfohlen wird eine Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel Node) zur Stratifizierung des weiteren Vorgehens. Bei negativem Wächterlymphknoten wird auf eine vollständige Lymphonodektomie verzichtet.

Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIB bei 55-60%, und im Stadium IIC bei 40% [9].

Die adjuvante Therapie mit IFN α führte in einer Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [10]. In einer aktuellen Analyse der EORTC Studien profitierten innerhalb des Stadiums II vor allem Patienten mit ulzeriertem Primärtumor im Stadium IIB [11]. Die Überlegenheit einer bestimmten Dosierung oder Behandlungsdauer konnte dabei nicht gezeigt werden.

Den Patienten sollte eine adjuvante IFN α Therapie angeboten werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#) . Die Durchführbarkeit wird von der Toxizität bestimmt.

5.1.4 Stadium III

Therapie der Wahl ist die Operation des Primärtumors mit Wächterlymphknotenbiopsie. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [9]. Die adjuvante Therapie mit IFN α führt in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [10]. Die Überlegenheit einer bestimmten Dosierung oder Behandlungsdauer konnte dabei nicht gezeigt werden. In einer aktuellen Analyse der EORTC Studien profitierten innerhalb des Stadiums III vor allem Patienten mit ulzeriertem Primärtumor im Stadium III-N1 [11].

Patienten im Stadium III sollte eine adjuvante IFN α Therapie angeboten werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#) . Die Durchführbarkeit wird von der Toxizität bestimmt. Ob auch Patienten im Stadium IIIB von einer adjuvanten IFN α Therapie profitieren, ist für diese Subgruppe nicht explizit gezeigt worden.

5.1.5 Stadium IV mit solitären Metastasen

Retrospektive Studien bei Patienten mit solitären pulmonalen, hepatischen oder cerebralen Metastasen zeigen überdurchschnittliche 5-Jahres-Überlebensraten nach vollständiger Resektion der Metastasen bzw. optimaler lokaler Therapie der Hirnmetastasen. Daten prospektiv randomisierter Studien im Vergleich oder in Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie liegen nicht vor.

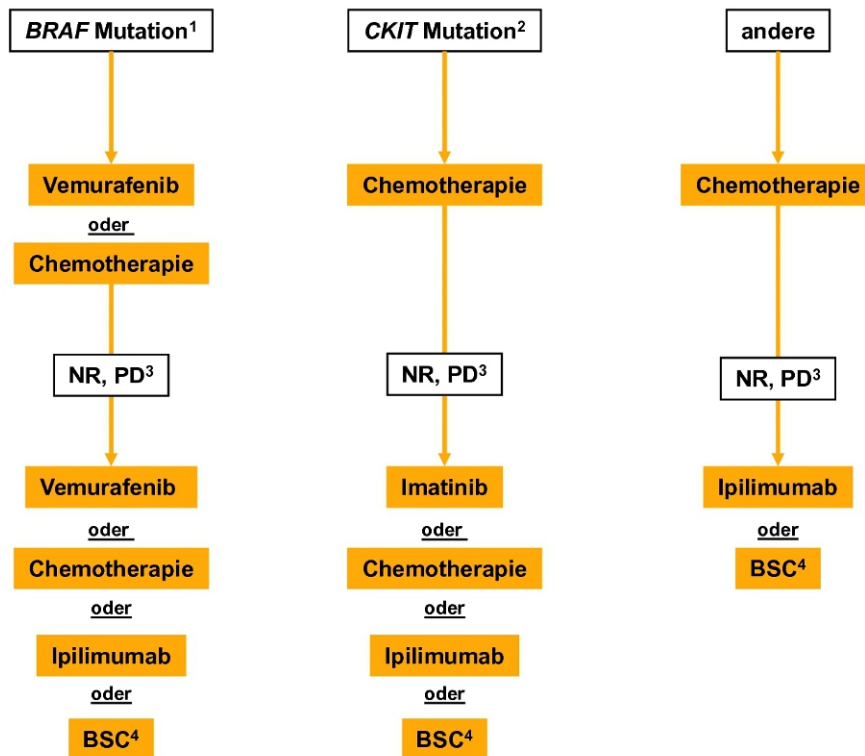
Bei Patienten in dieser Erkrankungssituation soll in einer interdisziplinären Tumorkonferenz die Möglichkeit eines kurativen Therapieanspruchs durch radikale chirurgische Resektionen mit oder ohne Bestrahlung gegenüber einem palliativen Konzept abgewogen werden.

5.1.6 Stadium IV mit multiplen Metastasen

Die Therapie im Stadium IV mit multiplen Metastasen ist palliativ. Aktuell ändert sich die Behandlungssituation durch Zulassung neuer Medikamente [12]. Bis zum Jahr 2010 gab es keine Substanz, für die in randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt worden war. Die mittleren Überlebenszeiten lagen zwischen 6 und 10 Monaten, die Ansprechraten auf Einzelsubstanzen der Chemo- oder Immuntherapie unter 20%, das progressionsfreie Überleben bei 1,5-3 Monaten. Kombinationstherapien von Zytostatika oder Zytokinen steigerten die Remissionsraten, nicht aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit.

Diese Situation hat sich in den letzten zwei Jahren geändert. Mit Ipilimumab und Vemurafenib wurden zwei neue Medikamente zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zugelassen, andere Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen erfolgreich in Phase II und III Studien getestet. Gleichzeitig wurde mit den *CKIT* Mutationen eine weitere Subgruppe von Patienten für molekulargezielte Therapie identifiziert. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit multiplen Metastasen



Legende: ¹BRAF Mutation - aktivierende Mutationen im BRAF Gen; ²CKIT Mutation - aktivierende Mutationen im CKIT Gen, am häufigsten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen; ³NR- keine Remission, PD - progrediente Erkrankung; ⁴BSC - Best Supportive Care;

5.1.6.1 Chemotherapie

Als Standard gilt Dacarbazin (DTIC). Es wird seit den 1980er Jahren eingesetzt. Raten partieller und kompletter Remissionen liegen in den aktuelleren, randomisierten Studien bei 5-15%, die progressionsfreie Zeit bei 2-3 Monaten. Weitere Remission-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt, siehe Melanom Studienergebnisse. Für kein Medikament und keine Kombination der Chemotherapie wurde eine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin gezeigt, weder in der Erst- noch

in der Zweitlinientherapie. In Deutschland ist nur Dacarbazin für die Therapie des Melanoms zugelassen.

5.1.6.2 Immuntherapie

Das Melanom war über lange Jahre einer der wenigen soliden Tumoren, bei dem eine Form der Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. In der metastasierten Situation sind Interferon alpha (IFN α) und Interleukin-2 (IL-2) wirksam. Die Remissionsraten der Einzelsubstanzen liegen bei etwa 5%, in Kombination dieser Zytokine bei bis zu 20%. Eine Besonderheit der IL-2 Therapie liegt darin, dass die kleine Zahl von Patienten mit einer kompletten Remission lange Überlebenszeiten hat. IL-2 und IFN alpha sind in Deutschland nicht für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. In den USA hat IL-2 eine Zulassung.

Ansätze mit höherer Spezifität sind die Infusion autologer Lymphozyten oder Formen der Vakzinierung mit Tumor-assoziierten Antigenen, z. B. gp100. Diese unterschiedlichen Ansätze führen zu einer Steigerung der autologen Immunantwort, auch zu Remissionen, bisher aber nicht zu allgemein anerkannten Therapiestrategien.

Ein neuer Ansatz der Immuntherapie ist der Einsatz monoklonaler Antikörper, die in die Regulation des Immunsystems eingreifen. In Phase III Studien getestet wurden die beiden Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Tremelimumab und Ipilimumab. Während ersterer im Vergleich zu Dacarbazin nicht zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit führte, wurde für Ipilimumab in zwei Phase III Studien ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt, siehe Melanom Studienergebnisse .

In Phase II Studien getestet wurden Anti-PD-L1 Antikörper. Sie blockieren die Interaktion zwischen PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) und dem inhibitorischen T-Zell Rezeptor PD-1. Die Remissionsraten bei Patienten mit Melanom liegen zwischen 17 und 28%.

5.1.6.3 Immunchemotherapie / Biochemotherapie

In Kombination mit Chemotherapie erzielen IFN α und/oder IL-2 Remissionsraten von über 40%. Die Immunchemotherapie ist mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und verlängert die Gesamtüberlebenszeit nicht. Sie wird daher nicht mehr empfohlen.

5.1.6.4 Molekular-gezielte Therapie

Die molekular-gezielte Behandlung ist ein neues Konzept der medikamentösen Tumorthherapie. Für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind bisher zwei Ansätze verfügbar.

5.1.6.5 BRAF Mutationen

Bei 40-50% der Melanom-Patienten sind Mutationen im *BRAF* Onkogen nachweisbar, bei etwa 95% als *BRAF* V600E oder V600K. Diese Mutationen führen zu Aktivierung der MEK Proteine (MEK1 und 2) und konsekutiv der MAP Kinasen.

Die am weitesten entwickelte Substanz zur gezielten Therapie ist Vemurafenib, ein oraler BRAF Inhibitor. In einer randomisierten Phase III erreichten 48% von Patienten mit *BRAF* V600E eine Remission, verglichen mit 5% im Dacarbazin-Arm, siehe Melanom Studienergebnisse und [Zulassungsstatus](#) . Allerdings liegt bei vielen Patienten die Remissionsdauer unter 6 Monaten. Bei 18% der Patienten traten Plattenepithelkarzinome der Haut oder Keratoakanthome auf. Die Therapie mit Vemurafenib führte zu einer signifikant höheren Überlebensrate nach 6 Monaten. Ein weiterer BRAF Inhibitor ist Dabrafenib. In einer kürzlich vorgestellten, randomisierten Phase II Studie lagen die Remissionsraten bei 53%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 5,1 Monaten, siehe Melanom Studienergebnisse .

Ebenfalls wirksam ist Trametinib, ein oraler MEK Inhibitor. In einer Phase III Studie bei bisher unbehandelten Patienten lag die Remissionsrate bei 22% vs 8% im Dacarbazin-Arm, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit bei 4,8 vs 1,5 Monaten. Auch die Überlebensrate war nach 6 Monaten signifikant höher unter Trametinib. In Kombination mit Dabrafenib wurde eine Remissionsrate von 76% berichtet, siehe Melanom Studienergebnisse .

5.1.6.6 CKIT Mutationen

CKIT Mutationen werden bei etwa 1-5% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom beobachtet, gehäuft bei Primärlokalisierung in den Schleimhäuten und den Akren. Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wurde zuerst für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie mit *ABL/BCR* Translokation, später für Patienten mit Gastrointestinalem Stromazelltumor und *CKIT* Mutation zugelassen. Beim fortgeschrittenem Melanom und *CKIT* Mutation (vor allem L576P oder K642E) führt die Therapie mit Imatinib in Phase II Studien bei über 50% der Patienten zu einer Krankheitskontrolle, siehe Melanom Studienergebnisse . In Studien getestet werden auch Dasatinib, Nilotinib und Sunitinib.

5.1.7 Zweitlinientherapie / Sequenztherapie

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung,

bei Einsatz der neuen Substanzen auch zu einer Verlängerung des progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit führen, siehe Abbildung 2.

Die Wahl der Medikamente richtet sich nach der Art der Behandlung in der Erstlinientherapie und der Komorbidität. Daten zu einer optimalen Sequenztherapie liegen nicht vor.

5.2 Therapieoptionen

5.2.1 Operation

5.2.1.1 Primärtumor

Die Operation ist die Therapie der Wahl bei kurativem Anspruch. Standard zur Diagnosesicherung ist die Exzision der gesamten Läsion mit schmalen Randsaum und ausreichender Tiefe, gefolgt von einer Nachoperation in Abhängigkeit vom pathohistologischen Befund. Der empfohlene Sicherheitsabstand ist abhängig von der Tumordicke, siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Empfohlener Sicherheitsabstand der chirurgischen Exzision

Tumordicke (mm)	empfohlener Sicherheitsabstand (cm)
<u>In-Situ-Melanome</u>	0,5
≤1,01 - 2,0	1
>2,01	2

Es wird empfohlen, die Muskelfaszie zu konservieren. Der Sicherheitsabstand hat einen Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko, nicht auf die Gesamtüberlebenszeit.

5.2.1.2 Lymphknoten

Die elektive Lymphknotendissektion galt über lange Zeit als Standard in der operativen Versorgung von Patienten mit Melanom. Die elektive Lymphknotendissektion reduziert die Rate lokoregionärer Rezidive, verbessert aber die Gesamtüberlebensrate nicht, siehe Melanom Studienergebnisse. Die Lymphknotendissektion ist, abhängig von der jeweiligen Lokalisation des Primärtumors, mit einer signifikanten Langzeitmorbidity assoziiert.

Die Wächterlymphknotenbiopsie wird als Standard empfohlen ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasen. Die Wächterlymphknoten-Technik ist nur begrenzt aussagekräftig bei voroperierten Patienten.

Bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung ohne Hinweis auf Fernmetastasen soll eine therapeutische Lymphadenektomie durchgeführt werden.

5.2.2 Strahlentherapie

Bestrahlung ist eine effektive Therapie. In der Primärtherapie kann sie eine Alternative sein bei Patienten mit Lentigo maligna, bei denen eine vollständige Exzision nicht oder nur mit erheblichen Belastungen durchgeführt werden kann.

Die adjuvante Strahlentherapie der regionalen Lymphknoten nach Lymphonodektomie bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko führte in einer randomisierten Studie zur signifikanten Reduktion von Rezidiven im lymphatischen Feld, siehe Melanom Studienergebnisse . Die rezidivfreie und die Gesamtüberlebenszeit wurden durch die adjuvante Strahlentherapie nicht verbessert.

Die Bestrahlung ist eine wirksame Maßnahme in der Symptom-orientierten Palliativtherapie, z. B. bei Hirnmetastasen, oder bei medikamentös nicht oder nicht ausreichend beherrschbaren Schmerzen.

5.2.3 Adjuvante Therapie mit Interferon α

In einer Reihe von prospektiv randomisierten klinischen Studien wurde der Wert einer adjuvanten medikamentösen Therapie, vor allem verschiedener Formen der Immuntherapie, getestet. Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- IFN α führt bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko nach erfolgreicher Lokalthherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, siehe Melanom Studienergebnisse . Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist uneinheitlich.
- Der relativ größte Gewinn durch IFN α findet sich bei Patienten mit Ulzeration und in den Stadien IIB, IIC und IIIA.
- Studien wurden mit unterschiedlichen Dosierungen, Therapiedauern und Präparationen durchgeführt. Für keine Dosierung konnte eine Überlegenheit gezeigt werden. Empfohlen werden (siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#))
 - niedrigdosiertes IFN α über 18 Monate
 - hochdosierte IFN α Induktionstherapie über 4 Wochen, gefolgt von einer niedriger dosierten Erhaltungstherapie über 48 Wochen, oder
 - pegylierte IFN α Induktionstherapie über 8 Wochen, gefolgt von einer niedriger dosierten Erhaltungstherapie über 5 Jahre.
- Nicht-pegyliertes und pegyliertes IFN α sind mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. 25-35% der Patienten brechen die adjuvante Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.
- Andere Ansätze wie natürliches Interferon, niedrigdosiertes IFN α , IL-2, unspezifische Immunstimulanzien, Vakzine, Dacarbazin, Kombinationstherapien, Mistelextrakte u. a. sind nicht effektiv oder haben sich aus anderen Gründen nicht in der adjuvanten Therapie durchgesetzt.

5.2.4 Palliative medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

Wirksam sind Medikamente der Chemo-, der Immun- und der molekular-gezielten Therapie, siehe Abbildung 2 und Melanom Studienergebnisse .

Carboplatin

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin. Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit im Vergleich zu Cisplatin liegen nicht vor. In der Zweitlinientherapie erzielte die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel Remissionsraten von 11% und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 4,1 Monaten. Spezifische schwere Nebenwirkungen sind Hämatoxizität (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), Übelkeit und Erbrechen, Neurotoxizität.

Cisplatin

Cisplatin gehört zu den Platinderivate. Es ist als Einzelsubstanz aktiv, wird aber vor allem in Kombinationsregimen eingesetzt. Im DVP Regime (DTIC, Vindesin, Cisplatin) werden Remissionsraten von 31% erreicht. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) von Cisplatin sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatoxizität, Elektrolytverschiebungen und Kardiotoxizität.

Dacarbazin (DTIC)

Dacarbazin wird seit über 40 Jahren in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eingesetzt. Es gehört zu den Alkylanzien und wird intravenös appliziert. Die Remissionsraten der Erstlinientherapie in neueren Phase III Studien liegen bei 6-10%, die Raten der Krankheitsstabilisierung bei 30%. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 1-3 Monate, die mittlere Gesamtüberlebenszeit 5-10 Monate. Kombinationstherapien wie das Dartmouth Regime (DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen) erreichen Remissionsraten von bis zu 25%, verlängern aber die Gesamtüberlebenszeit nicht. Schwere Nebenwirkungen von Dacarbazin im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftreten, sind Neutropenie (16-22%), Thrombozytopenie (6-8%) und Fatigue (5%).

Fotemustin

Fotemustin ist ein Nitrosoharnstoff-Derivat und wird intravenös appliziert. Die Remissionsraten der Erstlinientherapie liegen in Phase III Studien bei 14%. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 2 Monate, die Gesamtüberlebenszeit 6-10 Monate. Kombinationstherapien wie das Dartmouth Regime (DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen) erreichen Remissionsraten von bis zu 25%, verlängern aber die Gesamtüberlebenszeit nicht. Schwere Nebenwirkungen von Fotemustin im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftreten, sind Neutropenie (51%) und Thrombozytopenie (43%).

Imatinib

Imatinib war der erste zugelassene, orale Tyrosinkinase-Inhibitor bei malignen Erkrankungen mit hoher Wirksamkeit bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). In zwei Phase II Studien wurden insgesamt 71 Patienten mit *CKIT* Mutationen in Dosierung von 400 - 800 mg / Tag behandelt. Die Remissionsraten lagen bei 16 bzw. 23%. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftreten, sind Neutropenie (20%) und Thrombozytopenie (9%) und Anämie (5%).

Interferon alpha

Interferon alpha (IFN α) ist aktiv in der adjuvanten und in der palliativen Situation. In der adjuvanten Situation wurden unterschiedliche Dosierungen, Behandlungsdauern und Präparate verwandt, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). In der metastasierten Situation sind die Monotherapie, die Kombination mit IL-2 und / oder mit Zytostatika aktiv. Die Remissionsraten der Monotherapie liegen zwischen 5 und 20%. Eine kleine Gruppe erreicht unter IFN α eine lange progressionsfreie Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten unter hochdosiertem IFN α auftreten, sind Neutropenie (20%), Thrombozytopenie (9%) und Anämie (5%). Pegyliertes IFN α hat ein anderes Nebenwirkungsspektrum. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten unter hochdosiertem IFN α auftreten, sind Fatigue (16%) und Hepatotoxizität (11%). Eine besondere Nebenwirkung sind Depressionen. Sie treten sowohl unter nicht-pegyliertem als auch unter pegyliertem IFN α auf.

Interleukin-2

Interleukin-2 ist ein aktives Zytokin in der palliativen Therapie. Die Remissionsraten liegen bei 16%. 5-10% der Patienten sprechen langfristig auf hochdosiertes IL-2 an. Kombinationstherapien mit IFN α und / oder Zytostatika steigern die Remissionsraten, aber nicht die Gesamtüberlebensraten. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten unter hochdosiertem IL-2 auftreten, sind kardiovaskuläre Komplikation mit Hypotonie (31-50%), Oligurie (39%), Übelkeit / Erbrechen (37%), Diarrhoe (32%), Fieber / Schüttelfrost (19%), Thrombozytopenie (17%), Hepatotoxizität (17%), Verwirrtheit (13%), ARDS / Lungenödem (9%). Die subkutane Gabe ist besser verträglich: schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftreten, sind kardiovaskuläre Komplikation mit Übelkeit / Erbrechen (13%), Dyspnoe (8%), Fieber / Schüttelfrost (7%).

Ipilimumab

Ipilimumab ist ein Medikament aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Es blockt den negativen T Zell-Regulator CTLA-4 und verstärkt dadurch die autologe Immunantwort. Ipilimumab wurde in zwei Phase III Studien getestet. In der Zweitlinientherapie lagen die Remissionsraten bei 10%, die Raten der Krankheitsstabilisierung bei 28,5%. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit war mit 10 Monaten signifikant und um 3,7 Monate länger als in der Vergleichsgruppe. In der Erstlinientherapie wurde die Kombination Ipilimumab/Dacarbazin versus Dacarbazin getestet. Die Raten der Krankheitsstabilisierung (CR+PR+SD) lagen in beiden Armen bei etwa 30%. Die Gesamtüberlebenszeit war mit 11,2 Monaten signifikant und um 2,1 Monate länger als bei Dacarbazin. Schwere Nebenwirkungen von Ipilimumab im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftreten, sind Fatigue (7%) und unterschiedliche Autoimmunphänomene (12%) z. B. Colitis (5%). Seltene, schwere Nebenwirkung ist eine Hypophyseninsuffizienz.

Paclitaxel

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Die Remissionsraten in der Erstlinientherapie erreichen in Phase II Studien 11-16%. In Kombination mit Carboplatin bei vorbehandelten Patienten beträgt die Remissionsrate 11-12%. Eine Alternative ist *nab*

-Paclitaxel. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Neutropenie, Neuropathie, Alopezie, Fatigue und allergische Reaktionen.

Temozolomid

Temozolomid gehört zu den Alkylanzien. Es ist ein Prodrug, das im Serum zu Mitizolomid konvertiert wird, dem aktiven Metaboliten auch von Dacarbazin. Die Remissionsraten der Erstlinientherapie in Phase III Studien liegen zwischen 13-15%. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit beträgt etwa 2 Monate, die Gesamtüberlebenszeit 7-9 Monate. Temozolomid durchdringt anteilmäßig die Blut-Hirn-Schranke und wird auch im ZNS zu Mitizolomid konvertiert. Temozolomid wird bei Patienten mit ZNS Metastasen eingesetzt. Resistenz wird vermittelt über angeborene oder erworbene Hochregulation der O⁶-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT), einem DNS Reparaturenzym. Schwere Nebenwirkungen Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Neutropenie (10-11%), Thrombozytopenie (11%) und Fatigue (3-6%).

Vemurafenib

Vemurafenib ist ein oraler *BRAF* Inhibitor. Er ist wirksam bei Patienten mit metastasiertem Melanom und aktivierenden *BRAF* Mutationen. In einer randomisierten Studie zum Vergleich mit Dacarbazin erreichten 48% der Patienten eine Remission unter Vemurafenib. Dies führte auch zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 5,3 Monate vs 1,6 Monate im Dacarbazin-Arm und zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 6 Monaten. Anders als Formen der Immuntherapie erzielt Vemurafenib keine Langzeitremissionen. Schwere Nebenwirkungen Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom) (12%), Keratoakanthom (6%) und Exanthem mit Akne-förmigen Veränderungen (Rash) (8%).

5.2.5 Palliative Therapie - symptomorientiert

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden.

5.2.6 Sonderformen

5.2.6.1 Aderhautmelanom

Das Aderhautmelanom ist selten. Die Inzidenz liegt bei 5-6/1.000.000 Einwohner / Jahr. Verlauf und Therapie unterscheiden das Aderhautmelanom von anderen Formen des Melanoms. Die Krankheit tritt fast immer unilateral auf. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist eine *GNAQ* Mutation, am häufigsten im Kodon 5, bei etwa einem Drittel der Patienten eine *GNA11* Mutation nachweisbar. Letztere ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Weitere prognostische Faktoren sind die Tumordicke, Monosomie 3 und histologische Subtypen [13].

Therapieoptionen des Primärtumors sind Operation, i. e. die Enukleation, oder die Bestrahlung. Für die Strahlentherapie mittels ¹²⁵I-Brachytherapie wurde

Äquieffektivität mit der Operation bezüglich der Gesamtüberlebenszeit und dem krankheitsspezifischen Überleben gezeigt, siehe Melanom Studienergebnisse . Vorteil der Brachytherapie ist die Chance des Erhaltes der Sehfähigkeit. Für Formen der adjuvanten medikamentösen Therapie fehlt ein überzeugender Wirksamkeitsnachweis.

Häufigste Lokalisation von Metastasen ist die Leber (89%), gefolgt von Lunge, Knochenmark und Haut. Die vollständige Resektion isolierter Lebermetastasen ist mit einer überdurchschnittlichen Überlebenszeit assoziiert. Trotz adäquater präoperativer Bildgebung kann häufig intraoperativ zusätzliche, auch kleinherdige Disseminierung von Metastasen in der ganzen Leber erkannt werden.

DTIC und Temozolomid sind beim metastasierten Aderhautmelanom unwirksam. Als Behandlungsmöglichkeiten gelten die Fotemustin (systemisch oder als intrahepatische Infusion) oder die systemische Gabe der Kombination von Gemcitabin und Treosulfan. Auch die Embolisation oder Chemoembolisation (Cisplatin oder Melphalan) von Lebermetastasen mit einer Größe von über 2 cm wird mit gutem palliativem Erfolg eingesetzt. Metastasen mit einer Größe von unter 2 cm werden wegen der portalen Perfusion durch den arteriellen Weg der Embolisation nicht relevant erreicht.

6 Rehabilitation

Operation, adjuvante und palliative medikamentöse Tumorthherapie können bei Patienten mit Melanom zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Sie können durch gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich gelindert werden.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

7 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patienten mit Melanom ist der Wert einer intensiven, strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht gesichert.

Sinnvoll erscheint ein individualisiertes Konzept in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko [14]. Danach werden bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (Stadium IIB, IIC oder III) Nachsorgeuntersuchungen einschl. Anamnese und körperlicher Untersuchung in drei- bis sechsmonatigen Abständen über bis zu 5 Jahre nach

Erstdiagnose durchgeführt. Für den Nutzen von Laboranalysen oder bildgebender Diagnostik in Bezug auf die Prognose gibt es keine Evidenz.

Etwa 20% der Patienten mit Melanom entwickeln in 20 Jahren eine Zweitneoplasie, 4-5% ein zweites Melanom. Entsprechend ist die Anleitung zur Selbstinspektion und die regelmäßige dermatologische Früherkennung auch ein Element der Nachsorge.

8 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Malignes Melanom der Haut, 7. Auflage: 60 - 63, 2012
2. Statistik Austria: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html
3. AWMF S3 - Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024.html>
4. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al.: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based guideline - Update 2012. *Eur J Cancer* 48:2375-2390, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.013
5. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al.: Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23 Suppl 7: vii86-91, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds229
6. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ et al.: Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 10:366-400, 2012. <http://www.jnccn.org/content/10/3/366.full>
7. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI et al.: Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103:129-142, 2011. DOI: 10.1093/jnci/djq455
8. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC: The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 24:879-897, 2011. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x
9. Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. *J Clin Oncol* 27:6199-6206, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
10. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102:493-501, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq009
11. Eggermont A, Suci S, Testori A et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 48:218-225, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.028
12. Flaherty K, Sosman JA, Atkins MB: New options and new questions: how to select and sequence therapies for patients with metastatic melanoma. *ASCO Educational Book*: 524-531, 2012. <http://www.asco.org/ASCOv2/>

Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/
2012/zds00112000524.PDF

13. Leyvraz S, Keilholz U: Ocular melanoma: What's new? Curr Opin Oncol 24:162-169, 2012. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834ff069
14. Turner RM, Bell KJL, Morton RL et al.: Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. J Clin Oncol 29:4641-4646, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2956

9 Aktive Studien

10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

[Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#)

11 Studienergebnisse

Studienergebnisse Melanom

12 Zulassungsstatus

[Zulassungsstatus Melanom](#)

13 Links

14 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz

Medizinische Klinik III
Charité CBF
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030 / 450 513 501
Ulrich.Keilholz@charite.de

Prof. Dr. med. Peter Brossart

Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik III
Onkologie und Hämatologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228 / 287-22234
peter.brossart@ukb.uni-bonn.de

Ass.-Prof. PD Dr. med. Armin Gerger

Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
orschungseinheit "Genetic Epidemiology and Pharmacogenetics"
Auenbrugger Platz 15
A - 8036 Graz
Tel.: +43 / 316 / 38580525
armin.gerger@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 5
Hämatologie & Internistische Onkologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: 09131 / 85-35955
andreas.mackensen@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Christian Peschel

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
3. Medizinische Klinik
81664 München
Tel.: 089 / 41404110
christian.peschel@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf

Klinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel.: 0201 / 7234342
Dirk.Schadendorf@uk-essen.de

Dr. med. Marc Schlaepfi, MSc

Kantonsspital
Fachbereich Onkologie / Hämatologie
Rorschacherstrasse 95
CH - 9007 St. Gallen
Tel.: +41 / 71 / 494 10 67
marc.schlaepfi@kssg.ch
www.onkologie.kssg.ch

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Ambulantes Gesundheitszentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow Klinikum

Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie

Augustenburger Platz 1

13344 Berlin

Tel.: 030 / 450553219

bernhard.woermann@charite.de

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Berolinahaus

Alexanderplatz 1

10178 Berlin (Mitte)

Tel.: 030 / 27 87 60 69 - 0

woermann@dgho.de

15 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen