

## Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut (ICD10 C43)

Claus Garbe<sup>1</sup>, Dirk Schadendorf<sup>2</sup>, Wilhelm Stolz<sup>3</sup>, Matthias Volkenandt<sup>4</sup>, Uwe Reinhold<sup>5</sup>, Rolf-Dieter Kortmann<sup>6</sup>, Christoph Kettelhack<sup>7</sup>, Bernhard Frerich<sup>8</sup>, Ulrich Keilholz<sup>9</sup>, Reinhard Dummer<sup>10</sup>, Günther Sebastian<sup>11</sup>, Wolfgang Tilgen<sup>12</sup>, Gerold Schuler<sup>13</sup>, Andreas Mackensen<sup>14</sup>, Roland Kaufmann<sup>15</sup>, Axel Hauschild<sup>16</sup>

- (1) Universitäts-Hautklinik Tübingen
- (2) Universitäts-Hautklinik Mannheim
- (3) Hautklinik München Schwabing
- (4) Universitäts-Hautklinik der LMU München
- (5) Fachbereich Dermatologie, Medizinisches Zentrum Bonn Friedensplatz
- (6) Universitäts-Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Leipzig
- (7) Allgemein-Chirurgie, Universitäts-Spital Basel
- (8) Universitäts-Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie Leipzig
- (9) Medizinische Universitäts-Klinik III, Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin
- (10) Dermatologische Klinik, Universitäts-Spital Zürich
- (11) Universitäts-Hautklinik Dresden
- (12) Universitäts-Hautklinik Homburg
- (13) Universitäts-Hautklinik Erlangen
- (14) Universitäts-Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie Erlangen
- (15) Universitäts-Hautklinik Frankfurt
- (16) Universitäts-Hautklinik Kiel

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. C. Garbe, Tübingen

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Claus Garbe

Leiter der Sektion Dermatologische Onkologie

Universitäts-Hautklinik

Liebermeister Str. 25

72076 Tuebingen

Telephon: 07071 29-83678

Fax: 07071 29.5187

e-mail: [claus.garbe@med.uni-tuebingen.de](mailto:claus.garbe@med.uni-tuebingen.de)

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

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

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

Das *superfiziell spreitende Melanom* beginnt mit einer intraepidermalen horizontalen Ausbreitungsphase zunächst als Fleck, entwickelt sich dann invasiv flach erhaben, häufig mit farblicher Vielfalt, hellen Regressionszonen und sekundär knotigen Anteilen. Histologisch charakteristisch ist ein pagetoides Muster der intraepidermalen Tumorkomponente im Randbereich. Das *noduläre Melanom* imponiert hingegen als primär knotiger, exophytischer, überwiegend schwarzbrauner, häufig erosiv-blutiger Tumor, dem eine initiale horizontale Wachstumsphase und damit die Möglichkeit zur Frühdiagnose fehlt. Das *Lentigo-maligna-Melanom* entsteht oft erst nach vielen Jahren aus einer Lentigo maligna (in-situ Melanom) nahezu ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Patienten. Das *akral-lentiginöse (akrolentiginöse) Melanom* findet sich vorwiegend palmoplantar, aber auch als sub- oder periunguales Melanom. Es zeichnet sich in seiner intraepidermalen Frühphase meist durch unscharf begrenzte, inkohärente Pigmentierungen aus, ehe die knotigen Anteile das invasive Wachstum signalisieren.

## **Präoperative Diagnostik und Tumorstaging**

### **Notwendige Untersuchungen**

- ❖ Auflichtmikroskopie zur Differentialdiagnose des Pigmenttumors
- ❖ Klinische Untersuchung der ableitenden Lymphwege und zum Ausschluss unabhängiger Zweitmelanome oder weiterer potenzieller Melanomvorläuferläsionen an der Haut

- ❖ Lymphknotenultraschall bei Melanomen mit einer Dicke von > 1mm
- ❖ Diagnosesicherung im Rahmen einer Exzisionsbiopsie
- ❖ Histopathologischer Befund mit Angabe des Melanomtyps, der Tumordicke nach Breslow, dem Invasionslevel nach Clark und zur Ulzeration des Tumors
- ❖ Biopsie des Wächterlymphknotens als Routinestaging zur Prognoseeinschätzung bei Melanomen mit einer Dicke von  $\geq 1$ mm (notwendig für die Stadien-Einordnung), bei Lokalisation im Gesicht alternativ auch selektive Neck dissection und/oder Parotidektomie
- ❖ Labor (BSG, Blutbild, LDH, alkalische Phosphatase, und Protein S100) bei Melanomen mit einer Dicke von  $\geq 1$ mm
- ❖ Röntgen-Thoraxaufnahme (zwei Ebenen)
- ❖ Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum

### Im Einzelfall nützliche Untersuchungen

- ❖ Hochauflösender Ultraschall zur Dickenabschätzung
- ❖ CT, MRT oder PET-Diagnostik als Alternative oder Zusatz zu den obengenannten Staginguntersuchungen

### Prognose und Stadieneinteilung

Ca. 90 % aller malignen Melanome kommen derzeit als *Primärtumor* ohne erkennbare Metastasierung zur ersten Diagnose. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt ca. 75-80 %. Die wichtigsten *prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen* sind folgende: Die *vertikale Tumordicke nach Breslow* am histologischen Präparat, das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren *Ulzeration* und der *Invasionslevel nach Clark*.

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

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

Für das maligne Melanom wurde vom AJCC 2001 eine TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die auch von der UICC akzeptiert worden ist. Diese Einteilung wird jetzt der Klassifikation des malignen Melanoms zugrundegelegt (Tabellen 1 – 4). Eine Neufassung der TNM-Klassifikation ist in Bearbeitung.

*Tabelle 1. T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom*

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma in situ, keine Tumorinvasion

Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	< = 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Level II-III b: mit Ulzeration oder Level IV oder V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

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

*Tabelle 2. N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom*

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten oder in-transit Metastasen
N3	≥ 4 LK, Satelliten oder in-transit Metastasen plus Lymphknotenbeteiligung	

*Tabelle 3. M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom*

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

*Tabelle 4. Stadieneinteilung des malignen Melanoms*

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In situ Tumoren	Keine	Keine

IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Clark Level IV oder V	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Keine aber Satelliten- und/oder in-transit Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder in-transit Metastasen mit Lymphknotenbefall	Keine
IV			Fernmetastasen

## Therapie

### Operative Therapie in kurativer Zielsetzung

Bei gesicherter Melanomdiagnose ist die Therapie im klinischen Stadium I primär operativ. Die Wahl des Sicherheitsabstandes der Exzision gestaltet sich variabel in Abhängigkeit vom Metastasierungsrisiko. Bei Patienten mit dünnen Melanomen sind ausgedehnte Eingriffe nicht notwendig, und bei Patienten mit dicken Primärtumoren bleibt ein radikales operatives Vorgehen ebenfalls ohne Einfluss auf das Risiko der Fernmetastasierung. Allerdings ist ein zu kleiner Abstand möglicherweise mit dem Risiko von vermehrten Lokalrezidiven verbunden.

Diesem Umstand trägt eine abgestufte Exzisionsstrategie Rechnung, die in Tabelle 5 zusammengefasst ist. In der Regel sind die Eingriffe in Lokalanästhesie mit Defektversorgung möglich.

*Tabelle 5: Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Evidenzlevel II)*

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

Beim Lentigo-maligna-Melanom und in akraler Lokalisation kann die mikrographische Chirurgie im Paraffinschnitt-Verfahren mit reduziertem Sicherheitsabstand angewandt werden. Bei Patienten mit Lentigo maligna im Gesicht kann eine Radiotherapie alternativ zur Operation eingesetzt werden.

Eine Wächterlymphknotenbiopsie sollte ab einer Tumordicke von 1,0 mm nach Breslow durchgeführt werden. Beim Vorliegen weiterer ungünstiger Prognoseparameter (Clark-Level IV/V; Ulzeration des Primärtumors) kann auch bei geringeren Tumordicken eine Wächterlymphknotenbiopsie erwogen werden. Die Wächterlymphknotenbiopsie sollte vorrangig in mit dieser Operationstechnik und nuklearmedizinischen Darstellungstechniken vertrauten Zentren vorgenommen werden. Die Wächterlymphknotenbiopsie ist eine Staging-Untersuchung („pathologisches Staging“) und keine therapeutische Maßnahme mit nachgewiesenem Wert im Hinblick auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Wächterlymphknotenbiopsie verbessert die Rezidivfreiheit im regionären Lymphabstromgebiet und kann für die Entscheidung einer adjuvanten systemischen Therapie herangezogen werden. Bei Melanomen im Kopf/Hals-Bereich kann das Lymphknoten-Staging mit einer Tumordicke ab 1,0 mm in Abhängigkeit von der Lage des Tumors auch mittels selektiver Neck dissection und/oder Parotidektomie erfolgen.

Bei fehlendem Nachweis einer Mikrometastasierung im Wächterlymphknoten sind keine weiteren operativen Maßnahmen an der regionalen Lymphknotenstation indiziert.

Bei Nachweis einer Mikrometastasierung im Wächterlymphknoten ist bisher nicht durch Studien gesichert, dass eine radikale Lymphadenektomie einen prognostischen Überlebensvorteil bringt. Eine Ausräumung der entsprechenden Lymphknotenstation (radikale Lymphadenektomie) wird allerdings allgemein durchgeführt.

### **Operative Therapie in metastasierten Stadien**

Bei Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen erfolgt möglichst die operative Entfernung aller Filiae im Gesunden. Bei multiplen Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen im Extremitätenbereich ohne weitere Metastasierung ist die hypertherme Zytostatikaperfusion in therapeutischer Indikation zu erwägen.

Bei regionären Lymphknotenmetastasen ist eine radikale Lymphadenektomie (bzw. modifiziert radikale Neck dissection, ggf. auch selektive Neck dissection) mit kurativer Indikation

indiziert. Kann damit eine lokoregionäre Tumorfreiheit nicht erreicht werden oder ist der Eingriff nicht zumutbar, wird zusätzlich eine fraktionierte Radiatio empfohlen.

Im Stadium IV sollte beim Vorliegen von mit R0-Intention operablen Metastasen (z.B. Lunge oder Hirn) die operative Exstirpation der Metastase(n) als Therapie der ersten Wahl angestrebt werden. Weitergehende Therapieempfehlungen in dieser Situation sind nicht gesichert und sollten interdisziplinär abgewogen werden.

## **Adjuvante Therapie**

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

Bei Patienten mit malignen Melanomen mit einer Tumordicke  $\geq 1,5$  mm ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen wurden bisher drei prospektiv randomisierte Studien mit niedrigdosiertem Interferon-alpha durchgeführt. In allen Studien wurde mit IFN-alpha 3 x 3 Mill E / Woche (6 - 18 Monate) behandelt, und in allen Studien fand sich eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit. In der größten Studie mit einer Behandlungsdauer von 18 Monaten fand sich auch ein deutlicher Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Eine Therapie mit IFN-alpha 3 x 3 Mill E / Woche über 18 Monate sollte daher Patienten dieser Risikogruppe bei fehlenden Kontraindikationen angeboten werden. Aufgrund der gültigen AJCC/UICC Klassifikation unter Berücksichtigung des Sentinel-Node-Status wurden in neueren Studien zur adjuvanten Interferontherapie Patienten ab Stadium IIA ( $\geq 2,0$  mm Tumordicke, mit oder ohne Ulzeration) eingeschlossen. Zur Zeit liegen für die untere Begrenzung keine sicheren Daten vor. International wird diskutiert, Patienten erst ab Stadium IIB ( $> 2,0$  mm Tumordicke mit Ulzeration,  $>4,0$  mm ohne Ulzeration) zu behandeln.

Für das Stadium der Lymphknotenmetastasierung wurden international verschiedene randomisierte Therapiestudien mit unterschiedlichen Interferon-Dosierungen durchgeführt. Die klarsten Therapieergebnisse liegen momentan zur Hochdosis-Interferon  $\alpha 2b$ -Therapie vor. Zwei prospektiv-randomisierte Studien zeigten übereinstimmend einen Vorteil in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit zu unbehandelten Kontrollpatienten. Die Akzeptanz dieser Ergebnisse als Therapiestandard im Stadium der Lymphknotenmetastasierung ist in den USA und Kanada vorhanden, während in verschiedenen europäischen Ländern aufgrund der relativ hohen Toxizität des Hochdosis-Interferons und des Therapievorteils nur für eine begrenzte Subgruppe von Patienten andere Interferondosierungen alternativ erwogen werden.

Eine grosse prospektiv randomisierte Studie zur Hochdosistherapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha 2b$  zeigte für Patienten mit Lymphknotenmetastasierung eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Besonders profitierten Patienten mit Mikrometastasierung, für die auch das Fernmetastasierungs-freie Überleben verlängert war.

Zur niedrigdosierten Therapie mit Interferon  $\alpha 2b$  und auch Interferon  $\alpha 2a$  liegen widersprüchliche Ergebnisse aus prospektiv-randomisierten Studien im Stadium der Lymphknotenmetastasierung vor. Zwei Metaanalysen zeigen eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens von ca. 7 % (5-Jahres-Überlebensrate) und einen positiven Trend für das gesamte Überleben von ca. 3 % (5-Jahres-Überlebensrate).

*Tabelle 6: Behandlungsschemata für die adjuvante Behandlung mit Interferon- $\alpha$  beim malignen Melanom*

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
<b>Niedrigdosis-schemata</b>	3 Mio. IU sc.	Tag 1,3 u. 5 jeder Woche	18–24 Monate	Stad II – III
<b>Hochdosisschema</b> – Initiierung	20 Mio IU/m <sup>2</sup> iv. als Kurzinfusion	Tag 1-5 jeder Woche	4 Wochen	Stad. III
Erhaltung	10 Mio IU/m <sup>2</sup> sc.	Tag 1,3, u. 5 jeder Woche	11 Monate	Stad III
<b>Pegyliertes IFN<math>\alpha 2b</math></b> – Initiierung	6 $\mu$ g/kg/Woche	Tag 1 jeder Woche	8 Wochen	Stad. III
Erhaltung	3 $\mu$ g/kg/Woche	Tag 1 jeder Woche	Bis zum Ende von 5 Jahren	Stad III

## Strahlentherapie

Zur Behandlung primärer maligner Melanome ist die Strahlentherapie als Primärbehandlung nur in den Einzelfällen indiziert, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist. Die lokale Tumorkontrolle ist der chirurgischen zwar unterlegen, in diesen Situationen aber befriedigend. Bei makroskopischem Tumor sollten unter Einhaltung eines Sicherheits-saumes von allseits 3 cm lokal 70,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5 x 2 Gy pro Woche angestrebt werden. Bei mikroskopischem Resttumor (R1-Resektion) werden 60,0 Gy empfohlen. Zur optimalen Dosisverteilung im Tumorgebiet und zur Schonung des Normalgewebes, insbesondere zur Tiefe hin wird der Einsatz von schnellen Elektronen empfohlen.

In-transit-Metastasen, die für einen chirurgischen Eingriff zu ausgedehnt sind bzw. eine Extremitätenperfusion nicht möglich ist, können effektiv durch eine alleinige Strahlenbehandlung kontrolliert werden. Es werden schnelle Elektronen mit einer Grenzenergie zwischen 6 und 8 MEV Photonen eingesetzt. Als Gesamtdosis sollten bei konventioneller Fraktionierung zwischen 50 und 60 Gy angestrebt werden.

Bei regionären Lymphknotenmetastasen wird bei Inoperabilität bzw. einer Operation non in sano (R1-Resektion) im allgemeinen die Indikation zur Strahlentherapie der befallenen Regionen gestellt. Es werden Einzeldosen zwischen 1,8 und 2,0 Gy bei einer Gesamtzielvolumendosis zwischen 50 und 54 Gy empfohlen.

Bei Knochenmetastasen kann eine effektive Palliation durch eine lokale Strahlentherapie erreicht werden. Die Ansprechrate liegt zwischen 67% und 85% und wird häufig bereits unter Therapie beobachtet. Generell stellt sich die Indikation zur palliativen Bestrahlung bei Schmerzen und / oder Statikgefährdung bzw. Kompression des Spinalkanales mit oder ohne neurologische Symptomatik. Als Gesamtdosis und Fraktionierung werden 35-36,0 Gy Zielvolumendosis bei einer Einzeldosis zwischen 2,5 und 3,0 Gray empfohlen. Im Einzelfall können bei deutlich begrenzter Lebenserwartung und fehlender Statikgefährdung auch Einzeithera-pien mit 8,0 Gray appliziert werden, um die Gesamtbehandlungsdauer zu verkürzen.

Bei solitären Hirnmetastasen kann eine operative Resektion bzw. stereotaktische Einzeitbestrahlung angestrebt werden. Der Vorteil der stereotaktischen Einzeitbehandlung liegt in der geringen Toxizität. Die Lokalthherapie (Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung) kombiniert mit Bestrahlung des Gehirns kann bei anderen Tumorentitäten eine Verdoppe-lung der medianen Überlebenszeiten erreichen (von ca. 4 auf 10 Monate). Bei multiplen Hirnmetastasen stellt sich die Indikation zur Strahlentherapie des Gehirns. Es werden 30 Gray in 10 Fraktionen innerhalb von 2 Wochen empfohlen. Höhere Dosierungen scheinen die medianen Überlebenszeiten zu verlängern, so dass im Einzelfall lokale Aufsättigungen in Erwägung gezogen werden können.

Die Verbindung von Bestrahlung mit Hyperthermie (Thermoradiotherapie) kann eine sinnvol-le therapeutische Option darstellen, befindet sich aber noch in Erprobung. Die Ergebnisse von retrospektiven und prospektiven klinischen Studien zeigten übereinstimmend, daß das kombinierte Vorgehen der alleinigen Strahlentherapie überlegen sein kann. Die lokale Tu-morkontrollrate scheint sich durch die kombinierte Behandlung, bestehend aus Strahlenthe-rapie und Hyperthermie zu verbessern.

### **Chemotherapie und Chemoimmuntherapie in palliativer Indikation**

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

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

Für die systemische Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms stehen mehrere Subs-tanzen zur Verfügung, deren klinische Wirksamkeit vergleichbar ist. Durch den Einsatz einer palliativen Monochemotherapie kann eine Rückbildung der Tumoren und ein Rückgang der tumorbedingten Beschwerden erzielt werden. Die für die Behandlung des Melanoms emp-fohlenen Medikamente für die Monotherapie sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

*Tabelle 7: Monotherapien des fortgeschrittenen kutanen Melanoms*

Medikament	Dosierung	Ansprechrate
------------	-----------	--------------

<b>Dacarbazin</b>	250 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-5 alle 3-4 Wochen oder 800 – 1200 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	12,1-17,6% 5,3-23%
<b>Temozolomid</b>	150 - 200 mg/m <sup>2</sup> oral Tag 1-5 alle 4 Wochen	13,5-21%
<b>Fotemustin</b>	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1, 8, und 15 dann 5 Wochen Pause, Fortsetzung alle 3 Wochen	7,4-24,2%
<b>Vindesin</b>	3 mg/m <sup>2</sup> i.v. alle 14 Tage	12-26 %
<b>Interferon-alpha</b>	9-18 Mio. I.E./m <sup>2</sup> s.c. 3*wöchentlich, kontinuierliche Gabe	13-25 %
<b>Interleukin-2</b>	600.000 IU/kg als 15 min Kurzinfusion i.v. alle 8 Std. Tag 1 – 5 (maximal 14 Einzeldosen) Wiederholungszyklus Tag 14	16-21,6 %

Durch eine Kombination von Zytostatika mit Zytokinen kann eine Steigerung der objektiven Ansprechraten erreicht werden. Allerdings ergab sich in allen bisher durchgeführten Studien hierdurch keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die subjektive und objektive Verträglichkeit einer Monochemotherapie wird durch die Zugabe von IFN bzw. IL-2 verschlechtert.

In gleicher Weise bewirkt die Kombination verschiedener Chemotherapeutika (Polychemotherapie) bzw. Chemotherapeutika mit Zytokinen (Polychemoimmuntherapie) im Vergleich zur Monotherapie z.T. beträchtlich höhere Remissionsraten ohne dass hierdurch eine Verlängerung der Gesamtüberlebensraten erreicht wird. Die Toxizität der kombinierten Chemotherapien ist im Vergleich zur Monotherapie signifikant erhöht. Allerdings kann der Einsatz der Polychemo- bzw. Polychemoimmuntherapie in Einzelfällen von palliativem Nutzen sein und eine effiziente Behandlung tumorbedingter Symptome bewirken. Die beim Melanom etablierten kombinierten Therapieschemata sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Da es sich bei den Polychemotherapien um potenziell toxische Therapien handelt ist eine intensive Supportivtherapie für die Lebensqualität des Patienten von entscheidender Bedeutung. DTIC-haltige Schemata bedürfen einer intensiven antiemetischen Therapie. Bei ossärer Metastasierung sollten zusätzlich Bisphosphonate appliziert werden, wobei entsprechende Empfehlungen zur Zahnstatusprophylaxe vor Therapiebeginn zu berücksichtigen sind, um Kiefernekrosen zu vermeiden.

Tabelle 8: Polychemotherapie und Chemoimmuntherapie des fortgeschrittenen kutanen Melanoms

Schema	Dosierung	Ansprechrate
<b>BHD-Schema</b>	BCNU 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1, nur jeden 2. Zyklus Hydroxyurea 1500 mg/m <sup>2</sup> oral Tag 1-5 DTIC 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-5 alle 4 Wochen	12,7-30,4 %
<b>BOLD-Schema</b>	Bleomycin 15 mg i.v. Tag 1+4 Vincristin 1 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1+5 CCNU 80 mg/m <sup>2</sup> p.o. Tag 1 DTIC 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-5 alle 4-6 Wochen	22-40 %
<b>DVP-Schema</b>	DTIC 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-5 Vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	31,4-45 %
<b>DVP-Schema</b>	DTIC 450 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1+8 Vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1+8 Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1+8 alle 3-4 Wochen	24%
<b>CarboTax-Schema</b>	Carboplatin AUC6 i.v. Tag 1, nach 4 Zyklen Dosisreduktion AUC4 Paclitaxel 225mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 alle 3 Wochen	12,1 % (second-line)
<b>GemTreo-Schema</b>	Gemcitabin 1000mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 + 8 Treo sulfan 3500mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 + 8 alle 4 Wochen	33,3 % (PR + SD, uveal melan.)

## Nachsorge

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

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

Die aktuellen Empfehlungen für die Nachsorge sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten)

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

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

\*\* Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet.

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

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

## Literatur

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2005) Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S. 23 - 55

## Verfahren zur Konsensbildung

Aktualisierte Kurzfassung erstellt im Juli bis September 2007 in interdisziplinärer Kooperation im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, basierend auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ (C.Garbe, ed.), Kapitel „Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom“ mit den Autoren Claus Garbe, Tübingen, Axel Hauschild, Kiel, Matthias Volkenandt, München, Dirk Schadendorf, Mannheim, Wilhelm Stolz, München, Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig, Christoph Kettelhack, Basel, Bernhard Frerich, Leipzig, Ulrich Keilholz, Berlin, Reinhard Dummer, Zürich, Günter Sebastian, Dresden, Wolfgang Tilgen, Homburg, Gerold Schuler, Erlangen, Andreas Mackensen, Regensburg, und Roland Kaufmann, Frankfurt.

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. C. Garbe

Universitäts-Hautklinik Tübingen, Liebermeisterstraße 25, D-72076 Tübingen

Nächste Aktualisierung geplant: 04/2010

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de), [www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de) und unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) veröffentlicht.