

G3 Malignes Melanom der Haut

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 Nävuszahl und Träger von Melanomvorläufern (sogenannte 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 Melanotypen 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.

G3.1 Präoperative Diagnostik und Tumorstaging

■ Notwendige Untersuchungen

- Auflichtmikroskopie zur Differenzialdiagnose 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 mehr als 1 mm
- 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 Routine-Staging zur Prognoseeinschätzung bei Melanomen mit einer Dicke von ≥ 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 ≥ 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 oben genannten Staging-Untersuchungen

Prognose und Stadieneinteilung

Zirka 90 % aller malignen Melanome kommen derzeit als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung zur ersten Diagnose. Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt zirka 75–80 %. Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim pri-

mären malignen Melanom ohne Metastasen sind folgende:

- Vertikale Tumordicke nach *Breslow* am histologischen Präparat
- Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration
- Invasionslevel nach *Clark*

Das maligne Melanom kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen metastasieren. Etwa zwei Drittel 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)
- 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 zugrunde gelegt (Tabellen 1 bis 4). Eine Neufassung der TNM-Klassifikation ist in Bearbeitung.

G3.2 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 ver-

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

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis TX	Keine Angabe	Melanoma <i>in situ</i> , keine Tumordinvasion Stadium nicht bestimmbar ^a
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

^a 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

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

Beim Lentigo-maligna-Melanom und in akraler Lokalisation kann die mikrographische Chirurgie im Paraffinschnittverfahren mit reduziertem Sicherheitsabstand angewendet 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

Tabelle 4. Stadieneinteilung des malignen Melanoms.

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	<i>In-situ</i> -Tumoren	Keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Clark-Level IV oder V 1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine Keine	Keine Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration 2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine Keine	Keine Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration > 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine Keine	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

Tabelle 5. Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Evidenzlevel 2).

Tumordicke nach <i>Breslow</i>	Sicherheitsabstand
In situ	0,5 cm
Bis 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

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 wirksame Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Wächterlymphknotenbiopsie verbessert die Rezidivfreiheit im regionären Lymphabstromgebiet und kann für die Entscheidung einer ad-

juvanten 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 regionären 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, gegebenenfalls 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 Interferon-alpha 3×3 Mio. I.E. pro Woche (sechs bis 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 Interferon-alpha 3×3 Mio. I.E. pro 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 neuere Studien zur adjuvanten Interferon-Therapie Patienten ab Stadium IIA ($\geq 2,0$ mm

Tabelle 6. Behandlungsschemata für die adjuvante Behandlung mit Interferon-alpha beim malignen Melanom.

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
Niedrigdosisschema	3 Mio. IU s.c.	Tag 1, 3 u. 5 jeder Woche	18–24 Monate	Stadium II–III
Hochdosisschema				
– Initiierung	20 Mio. IU/m ² i.v. als Kurzinfusion	Tag 1–5 jeder Woche	4 Wochen	Stadium III
– Erhaltung	10 Mio. IU/m ² s.c.	Tag 1, 3, u. 5 jeder Woche	11 Monate	Stadium III
Pegyliertes Interferon-alpha-2b				
– Initiierung	6 µg/kg pro Woche	Tag 1 jeder Woche	8 Wochen	Stadium III
– Erhaltung	6 µg/kg pro Woche	Tag 1 jeder Woche	Bis zum Ende von 5 Jahren	Stadium III

Tumordicke, mit oder ohne Ulzeration) eingeschlossen. Zurzeit 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 fernmetastasierungsfreie 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 zirka 7 % (5-Jahres-Überlebensrate) und einen positiven Trend für das gesamte Überleben von zirka 3 % (5-Jahres-Überlebensrate).

In der Zusammenfassung der Ergebnisse für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Lymphknotenmetastasierung ist hervorzuhe-

ben, dass es gute Argumente für eine adjuvante Therapie entweder mittels Hochdosistherapie oder alternativ auch durch eine niedrigdosierte Interferon-alpha-Therapie gibt.

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 Sicherheitssaumes von allseits 3 cm lokal 70,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5×2 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 sechs und acht MEV Photonen eingesetzt. Als Gesamtdosis sollten bei konventioneller Fraktionierung zwischen 50 Gy 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 Gy und 2,0 Gy bei einer Gesamtzielvolumendosis zwischen 50 Gy 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 Spinalkanals mit oder ohne neurologische Symptomatik. Als Gesamtdosis und Fraktionierung werden 35,0–36,0 Gy Zielvolumendosis bei einer Einzeldosis zwischen 2,5 Gy und 3,0 Gy empfohlen. Im Einzelfall können bei deutlich begrenzter Lebenserwartung und fehlender Statikgefährdung auch Einzeiththerapien mit 8,0 Gy appliziert werden, um die Gesamtbehandlungsdauer zu verkürzen.

Bei solitären Hirnmetastasen kann eine operative Resektion bzw. stereotaktische Einzeithbestrahlung angestrebt werden. Der Vorteil der stereotaktischen Einzeithbehandlung liegt in der geringen Toxizität. Die Lokalthherapie (Operation oder stereotaktische Einzeithbestrahlung), kombiniert mit Bestrahlung des Ganzhirns, kann bei anderen Tumorentitäten eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeiten erreichen (von zirka vier auf zehn Monate). Bei multiplen Hirnmetastasen stellt sich die Indikation zur Strahlentherapie des Ganzhirns. Es werden 30 Gy in zehn Fraktionen innerhalb von zwei Wochen empfohlen. Höhere Dosierungen scheinen die medianen Überlebenszeiten zu verlängern, sodass im Einzelfall lokale Aufsättigungen in Erwägung gezogen werden können.

Die Verbindung von Bestrahlung mit Hyperthermie (Thermoradiotherapie) kann eine sinnvolle 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 Tumorkontrollrate scheint sich durch die kombinierte Behandlung, bestehend aus Strahlentherapie und Hyperthermie, zu verbessern.

Chemotherapie und Chemoimmuntherapie in palliativer Indikation

Prinzipielle Indikationen zur systemischen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie sind inoperable Rezidivtumoren, inoperable regionale Metastasen sowie Fernmetastasen (Stadium

IV). Da die Behandlungen überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten erfolgen, sind die therapeutischen Bemühungen im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität kritisch zu würdigen.

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 Therapieschemata insgesamt höhere Ansprechraten und bessere Verlaufsprognosen als Patienten mit „extensive disease“ (Metastasen in Leber, Skelett, Gehirn oder generalisierte viszerale Metastasierung).

Für die systemische Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms stehen mehrere Substanzen 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 empfohlenen Medikamente für die Monotherapie sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

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 Interferon-alpha bzw. Interleukin-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 palliativ-

Tabelle 7. Monotherapien des fortgeschrittenen kutanen Melanoms.

Medikament	Dosierung	Ansprechrate
Dacarbazin	250 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle drei bis vier Wochen oder 800–1200 mg/m ² i.v. Tag 1 alle drei bis vier Wochen	12,1–17,6 % 5,3–23 %
Temozolomid	150–200 mg/m ² oral Tag 1–5 alle vier Wochen	13,5–21 %
Fotemustin	100 mg/m ² i.v. Tag 1, 8, und 15, dann fünf Wochen Pause, Fortsetzung alle drei Wochen	7,4–24,2 %
Vindesin	3 mg/m ² i.v. alle 14 Tage	12–26 %
Interferon-alpha	9–18 Mio. I.E./m ² s.c. dreiwöchentlich, kontinuierliche Gabe	13–25 %
Interleukin-2	600 000 I.E./kg als 15-Minuten-Kurzinfusion i.v. alle acht Stunden Tag 1–5 (maximal 14 Einzeldosen) Wiederholungszyklus Tag 14	16–21,6 %

Tabelle 8. Polychemotherapie und Chemoimmuntherapie des fortgeschrittenen kutanen Melanoms.

Schema	Dosierung	Ansprechrate
BHD-Schema	BCNU 150 mg/m ² i.v. Tag 1, nur jeden zweiten Zyklus Hydroxyurea 1500 mg/m ² oral Tag 1–5 DTIC 150 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle 4 Wochen	12,7–30,4 %
BOLD-Schema	Bleomycin 15 mg i.v. Tag 1+4 Vincristin 1 mg/m ² i.v. Tag 1+5 CCNU 80 mg/m ² p.o. Tag 1 DTIC 200 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle vier bis sechs Wochen	22–40 %
DVP-Schema	DTIC 250 mg/m ² i.v. Tag 1–5 Vindesin 3 mg/m ² i.v. Tag 1 Cisplatin 100 mg/m ² i.v. Tag 1 alle drei bis vier Wochen	31,4–45 %
DVP-Schema	DTIC 450 mg/m ² i.v. Tag 1+8 Vindesin 3 mg/m ² i.v. Tag 1+8 Cisplatin 50 mg/m ² i.v. Tag 1+8 alle drei bis vier Wochen	24 %
CarboTax-Schema	Carboplatin AUC6 i.v. Tag 1, nach vier Zyklen Dosisreduktion AUC5 Paclitaxel 225 mg/m ² i.v. Tag 1 alle drei Wochen Dosisreduktion 175 mg/m ² Tag 1	12,1 % (Second-line)
GemTreo-Schema	Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. Tag 1+8 Treoosulfan 3500 mg/m ² i.v. Tag 1+8 alle vier Wochen	33,3 % (PR + SD, uveal melan.)

vem 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.

G3.3 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 fünf postoperativen Jahren intensiv zu gestalten, da hier 90 % der Metastasen auftreten. Spätmetastasen sind jedoch nicht ungewöhnlich, sodass generell eine Nachsorge über zehn Jahre empfohlen wird. Folgende Ziele werden mit Nachsorgeuntersuchungen verbunden:

- Feststellung der Tumorfreiheit bzw. Früherkennung einer Progression
- Überwachung des Pigmentsystems zur Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen

- Psychosoziale Betreuung
- Dokumentation der Krankheitsverläufe
- Durchführung und Überwachung einer adjuvanten Therapie

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

Literatur

- 1 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 (ed) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Thieme, Stuttgart, pp 23–55

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

Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung	Lymphknoten-sonographie	Blutuntersuchung ^b Protein S100	Bildgebende Untersuchung ^c
	1.–5. Jahr	6.–10. Jahr	1.–5. Jahr	1.–5. Jahr	1.–5. Jahr
I, ≤ 1 mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I+II, > 1 mm	3	6–12	6	3–6	Keine ^d
III ^a	3	6	3–6	3–6	6
IV	Individuell				

^a 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.

^b Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet.

^c Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET

^d Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in sechs- bis 12-monatigen Abständen empfohlen.

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DDG.

Autoren: Claus Garbe, Tübingen; Dirk Schadendorf, Mannheim; Wilhelm Stolz, München; Matthias Volkenandt, München; Uwe Reinhold, Bonn; Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig; Christoph Kettelhack, Basel; Bernhard Frerich, Leipzig; Ulrich Keilholz, Berlin; Reinhard Dummer, Zürich; Günther Sebastian, Dresden; Wolfgang Tilgen, Homburg; Gerold Schuler; Erlangen; Andreas Mackensen, Erlangen; Roland Kaufmann, Frankfurt; Axel Hauschild, Kiel

Leitlinienkoordinator: Claus Garbe, Tübingen

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGHNO, DGHO, DRG, DGU, GPOH, DDG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGVS, DEGRO
- AHMO, ASORS, PSO, KOK, AIO, AOP, ADO, CAO, NOA, ARO