

Leitlinie Malignes Melanom

Definition

Das insbesondere bei hellhäutigen Bevölkerungsgruppen weltweit in Zunahme begriffene maligne Melanom entsteht als bösartige melanozytäre Geschwulst ganz überwiegend in der Haut und ist für etwa 90 % der Mortalität an malignen Hauttumoren verantwortlich.

Klassifikation

Klinisch und histologisch lassen sich vier Haupttypen unterscheiden.

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- Noduläres Melanom (NM)
- Akrolentiginöses Melanom (ALM)
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM)

Abzugrenzen davon sind nicht-klassifizierbare maligne Melanome (UCM) und seltene Sonderformen.

Diagnostik

Präoperativ notwendige Untersuchungen

Klinische Untersuchung der Haut

Sie umfasst die in Inspektion der gesamten Haut und der sichtbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphknotenstationen. Sie dient der klinischen Diagnosestellung, dem Ausschluss unabhängiger Zweitmelanome oder weiterer potentieller Melanomvorläuferläsionen und dem Ausschluss kutaner, subkutaner oder lymphogener Metastasen

Bei der Beurteilung von Pigmentläsionen der Haut findet die ABCDE-Regel Beachtung.

A = Asymmetrie

B = Begrenzung unregelmäßig

C = Colorit innerhalb der Läsion variierend

D = Durchmesser > 5 mm

E = Evolution (Veränderung in Größe, Form oder Farbe)

Melanomverdacht besteht, wenn mehrere Kriterien erfüllt sind.

Im Einzelfall ist die Anwendung des hochauflösenden Ultraschalls mit 20 MHz eine nützliche Untersuchung zur präoperativen Dickenabschätzung.

Auflichtmikroskopie

Sie ist neben der klinischen Untersuchung, basierend auf der ABCD-Regel, eine unerlässliche Ergänzung zur klinischen Diagnostik. Auflichtmikroskopische Kriterien zur Diagnose des kutanen malignen Melanoms umfassen die Beurteilung von Pigmentnetzwerk, diffuser Pigmentierung, Depigmentierungen, braunen Globuli, schwarzen Punkten, radialen Ausläufern, Pseudopodien und grau-blauem oder weißlichem Schleier.

Diagnosesicherung

Eine vollständige Exzision ist immer anzustreben. Probeexzisionen bleiben unklaren Hautbefunden oder großflächigen Läsionen vorbehalten.

Histologie

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Melanoms bedarf stets der histologischen Bestätigung. Da das Melanom sowohl klinisch, als auch histologisch schwierig zu diagnostizieren ist, sollte das Exzidat von einem in der histologischen Beurteilung von pigmentierten Hautveränderungen erfahrenen Arzt beurteilt werden. Ein Schnellschnitt bietet bei schwierigen diagnostischen Fragestellungen keine ausreichende Sicherheit.

Der histologische Befund sollte folgende Merkmale enthalten:

- Den Melanomtyp
- Die Tumordicke in mm nach Breslow
- Die Eindringtiefe nach Clark
- Ulzeration
- Regression
- Einbruch in Lymph-, Blutgefäße oder Perineuralscheide
- Mikrosatelliten

Bei histologisch unklaren Tumoren, amelanotischen Tumoren oder vermuteten Melanommetastasen kann eine immunphänotypische Charakterisierung (S-100 Protein, HMB-45 Antigen, Melan A als Differenzierungsmarker, MIB-1 als Proliferationsmarker) hilfreich sein.

Notwendige Untersuchungen nach Diagnosesicherung

Laboruntersuchungen

Sinnvoll kann die Bestimmung von S100 sein.

Apparative Untersuchungen

Tumordicke < 1mm (Stadium I a):

Lymphknotenultraschall im Abflussgebiet, besonders bei Tumordicke über 0,7mm.

Tumordicke 1-4mm (Stadium I b -II b):

Lymphknotenultraschall im Abflussgebiet, Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum und sowie Röntgen Thorax in zwei Ebenen.

Tumordicke >4mm (Stadium II c – III c):

Lymphknotenultraschall im Abflussgebiet, Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum oder CT-Abdomen, Röntgen Thorax in zwei Ebenen sowie MRT-Hirn

Fernmetastasen (Stadium IV):

Individuell

Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie (sentinel lymph node biopsy SLNB)

Sie dient dem Routinestaging zur Prognoseeinschätzung bei Melanomen mit einer Dicke von >1 mm (vorzugsweise im Rahmen laufender Studien). Die SLNB sollte vor der Nachexzision erfolgen. Als Einschränkung gelten Alter über 65 Jahre, abhängig vom biologischen Zustand des Patienten, und schwerwiegende Begleiterkrankungen.

Stadieneinteilung

Tabelle 1. Stadieneinteilung nach AJCC 2002 (American Joint Committee on Cancer)

Stadium	T	Dicke	Ulzeration.	N	M	5 JÜR
I a	T1a	<1,0 mm	nein	N0	M0	95%
I b	T1b	<1,0 mm	ja	N0	M0	91%
	T2a	1-2 mm	nein			
II a	T2b	1-2 mm	Ja	N0	M0	78%
	T3a	2-4 mm	nein			
II b	T3b	2-4 mm	Ja	N0	M0	63%
	T4a	>4mm	nein			67%
II c	T4b	>4 mm	Ja	N0	M0	45%
III a	Ta	jede	Nein	Mikro	M0	65%
III b	Tb	jede	Ja	Mikro 1-3 Makro	M0	51 %
	Ta	jede	Nein			
III c	jedes T	jede	Ja	Makro-, Satelliten-, in-transit	M0	25%
Stadium IV	jedes T	jede		jedes N	M1	2-6%

¹ Satellitenmetastasen, ² In-transit-Metastasen

Tabelle 2. TNM-Klassifikation

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne, Level II/III b: mit, oder Level IV/V
T2	1,01–2,0 mm	a: ohne b: mit
T3	2,01–4,0 mm	a: ohne b: mit
T4	> 4,0 mm	a: ohne b: mit

N-Klassifikation	Anzahl von LK-Metastasen	Masse der LK-Metasta-
------------------	--------------------------	-----------------------

		sen
N1	1 Knoten	a: Mikrometastase(n)** b: Makrometastase(n)***
N2	2–3 Knoten	a: Mikrometastase(n)** b: Makrometastase(n)*** c: In-Transit-Metastase(n)/ Satelliten-Metastase(n) ohne metastasierte Knoten
N3	4 oder mehr Knoten oder zusammen- gewachsene Knoten oder In- Transit-Metastase(n) Satelliten-Metastase(n) mit metasta- sierten Knoten	

** Mikrometastasen: nach elektiver oder Sentinel-LK-Biopsie

*** Makrometastasen: klinisch festgestellte LK-Metastasen durch therapeutische Lymphadenektomie bestätigt
oder LK-Metastasen mit großer extrakapsulärer Ausdehnung

M-Klassifikation	Lokalisation	Serum-LDH
M 1a	entfernte Haut, subkutan oder knotige Metastasen	normal
M 1b	Lungenmetastasen	normal
M 1c	Alle anderen viszeralen Metastasen Jede Fernmetastase	erhöht

Therapie

Primäre operative Therapie

Die Exzision des Melanoms erfolgt mit einem Sicherheitsabstand zu allen Seiten und zur Tiefe jeweils bis auf die. Subcutanfascie mit Entfernung der Subcutis.

- Melanoma in situ 0,5 cm Sicherheitsabstand
- ≤2 mm 1,0 cm Sicherheitsabstand
- > 2 mm 2,0 cm Sicherheitsabstand

Bei Lentigo-maligna-Melanomen im Gesicht ist ein reduzierter Sicherheitsabstand möglich (siehe auch Strahlentherapie).

Primäre operative Therapie einer Mikro/Makrometastase im Sentinel-Lymphknoten

Bei einer Makrometastase (>2mm) im Schildwächter-Lymphknoten wird derzeit eine komplette Lymphknotendissektion der betroffenen Region empfohlen.

Liegt eine Mikrometastase vor, so kann keine wissenschaftlich fundierte Empfehlung ausgesprochen werden. Diese Patienten werden vorzugsweise im Rahmen von Studien behandelt

Adjuvante Therapie

Bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko (Tumordicke >1,5 mm) und bei Zustand nach Lymphknotenmetastasierung ist eine adjuvante Therapie in Erwägung zu ziehen. Chemotherapeutika sollten nicht zum Einsatz kommen.

Bei Hochrisiko-Primärtumor zeigte niedrig dosiertes IFN- α (3 Mio I.E. s.c. Tag 1, 3, 5 jede Woche 18-24 Monate) eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit und einen Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In einer adjuvanten Situation bei Patienten nach Lymphknotenmetastasierung (Stadium III) ist der Hochdosistherapie (20 Mio I.E./m² i.v. als Kurzinfusion Tag 1-5 jede Woche bis 4 Wochen, dann 10 Mio I.E./m² s.c. Tag 1, 3, 5 jede Woche 11 Monate) der Vorzug zu geben. Mehrere Studien belegten eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Ob auch das Gesamtüberleben verlängert wird bleibt umstritten.

Therapieoptimierungsprotokolle prüfen gegenwärtig die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Dosierungen und Protokolle sowie der Anwendung von pegylierten Interferonen.

Alle Patienten sollten möglichst in entsprechende Studien eingebracht werden.

Operative Therapie in metastasierten Stadien

Organmetastasen:

Grundsätzlich sollte immer eine R0-Resektion angestrebt werden. Eine R0 Resektion von Organmetastasen geht mit einer signifikant verlängerten Überlebenszeit einher.

Ist eine R0-Resektion nicht möglich, so muss bei den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bedacht werden, dass in der Regel nicht mit einer Verlängerung der Überlebenszeit gerechnet werden kann. Daher steht die zu erreichende Lebensqualität im Vordergrund.

Lymphknotenmetastasen:

Bei Lymphknotenmetastasen erfolgt die radikale Lymphadenektomie.

Hautmetastasen:

Bei Satelliten-/oder In-transit-Metastasen erfolgt möglichst die operative Entfernung aller Filiae im Gesunden.

Alternativ kann bei ausgedehntem Befall auch eine elektrokaustische Abtragung oder eine Kryotherapie sinnvoll sein.

Strahlentherapie

Eine Indikation zur Strahlentherapie stellt sich bei inoperablen Patienten oder inkomplett resezierbaren Tumoren. Ebenso bietet sich die primäre Radiotherapie bei Melanomen der Mukosa und der Uvea an.

Die Strahlentherapie hat auch ihren Platz bei Patienten mit ausgedehnten Lentigo-maligna-Melanomen, insbesondere im Gesichtsbereich. Dort kann auch durch die

Bestrahlungstechnik nach Miescher (GHWT 0,5–1 mm) ein aus anatomischen Gründen operativ nicht herstellbarer Sicherheitsabstand radiologisch erreicht werden.

Palliativ wird die Strahlentherapie bei zerebralen Filiae, Skelettbefall sowie Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen ergänzend oder alternativ zum operativen Vorgehen eingesetzt. Bei solitären zerebralen Metastasen existiert die Möglichkeit einer einseitigen stereotaktischen Bestrahlung.

Palliative Chemotherapie

Therapeutische Bemühungen sind auch im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität auszurichten. Generell sprechen Metastasen der Haut, Weichteile, Lymphknoten und Lunge („limited disease“) besser auf eine Chemotherapie an als Skelett-, Hirn- oder generalisierte viszerale Metastasen („extensive disease“).

Hautmetastasen einer Extremität:

Bei ausschließlichem Befall einer Extremität kann eine DTIC-Chemotherapie in Kombination mit einer lokalen Applikation eines Kontaktallergens (DNCB) zum Einsatz kommen.

Bei ausschließlichem Befall einer Extremität und dem drohendem Verlust der Extremität ist die hypertherme Zytostatika-Perfusion als palliative Therapie zu erwägen.

Organmetastasen:

Als Standard gilt nach wie vor, insbesondere bei Patienten in bereits reduziertem Allgemeinzustand, die Monotherapie mit Dacarbazin (DTIC). Einem Ein-Tages-Regime (850 mg/m² i.v. alle 3-4 Wochen) wird mittlerweile gegenüber einem Fünf-Tages-Regime (250 mg/m² Tag 1-5 alle 3-4 Wochen) aufgrund der vergleichbaren Wirkung und Toxizität der Vorzug gegeben. Die Ansprechraten liegen zwischen 14 und 25%. Fotemustin (100 mg/m² i.v. Tag 1, 8, und 15, dann 5 Wochen Pause und Fortsetzung alle 3 Wochen) wird wegen der Liquorgängigkeit besonders bei Hirnmetastasen eingesetzt. Als oral verabreichbare und liquorgängige DTIC-Vorstufe kommt auch Temozolomid (100-200 mg/m² oral Tag 1-5 alle 4 Wochen) in Betracht. Eine weitere Alternative mit vergleichbarer Ansprechrate ist Vindesin (3 mg/m² i.v. alle 14 Tage).

Neben Zytostatika wird in klinischen Studien die Wirkung von Zytokinen untersucht. IFN- α (9-18 Mio. I.E. s.c. 3x wöchentlich, kontinuierliche Gabe) und IL-2 (6 MIU/kg als 15 min Kurzinfusion i.v. alle 8 Stunden Tag 1-5 (maximal 14 Einzeldosen) können der zytostatischen Monotherapie vergleichbare Remissionen erzielen.

Alternativ stehen Kombinationschemotherapien mit höherer Remissionsrate zwischen 25 und 55% und allerdings nicht sicher verlängerter Überlebensdauer der Responder gegenüber. Sie umfassen DTIC (Temozolomid) plus IFN- α , Vindesin plus IFN- α , das BHD-Schema (BCNU, Hydroxyurea, DTIC), das BOLD-Schema (Bleomycin, Vincristin, CCNU, DTIC), das DVP-Schema (DTIC, Vindesin, Cisplatin) oder das DBCT-Schema (DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen).

Zielgerichtete Chemotherapie:

Zurzeit werden zahlreiche neue Medikamente in Studien angewandt. Insbesondere kommen zielgerichtete Therapien zum Einsatz. Häufig werden diese Medikamente in Kombination mit herkömmlichen Chemotherapeutika eingesetzt.

So sehen neue Protokolle den Einsatz einer hochdosierten Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel in Kombination mit dem multi-Kinaseinhibitor Sorafenib vor. Aussagekräftige Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Nachsorge

Der Umfang und die Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen orientieren sich analog dem therapeutischen Vorgehen an den initialen Tumorparametern bzw. dem Tumorstadium. Die Nachsorge ist in den ersten fünf postoperativen Jahren intensiver gestaltet, da hier 70 bis 80% der Metastasen auftreten. Spätmetastasen – auch nach über 10 Jahren – sind jedoch beim Melanom nicht ungewöhnlich, so dass generell eine weitere Nachsorge empfohlen wird. Die Nachsorge trägt dem Risiko des Auftretens von unabhängigen Zweitmelanomen, der Kontrolle von Vorläuferläsionen (atypische Nävuszellnävi) sowie genetisch-epidemiologischer Beratungen der Patienten und Angehörigen Rechnung.

Bezüglich der praktischen Durchführung der Nachsorge bestehen derzeit verschiedene, aber sehr ähnliche, Empfehlungen. Wir geben dem Vorschlag des Tumorzentrums Niedersachsen und Bremen den Vorzug (Tabelle 3). Geringfügig davon abweichend ist die Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Tabelle 3. Nachsorgeschema des Tumorzentrums Niedersachsen und Bremen (KV-Niedersachsen)

Tumorstadium	1. - 5. Jahr	6. - 10. Jahr
Melanoma in situ		
Körperliche Untersuchung	1x / a	keine
Stadium I a		
Körperliche Untersuchung	2x /a	keine
LK-Sono (ab TD 0,7mm)	1x/a	
OB-Sono, LK-Sono, Röntgen-Thorax, Labor	keine	keine
Stadium Ib bis IIb		
Körperliche Untersuchung	4 x /a	2 x /a
LK-Sono	2 x /a	keine
S100	keine	keine
Stadium IIc bis IIIc		

Körperliche Untersuchung	4 x /a	2 x /a
LK-Sono	4x/a (1.-2 Jahr) 2x/a (2-5 Jahr)	2x/a
S100	keine	keine
Abdomen-Sono	2x/a	2x/a
Rö-Thorax	2x/a	2x/a
CT bzw. MRT	keine	keine
Stadium IV		
Körperliche Untersuchung	individuell	individuell
LK-Sono	individuell	Individuell
S100	individuell	individuell
Abdomen-Sono	individuell	individuell
Rö-Thorax	individuell	individuell
CT bzw. MRT	individuell	individuell

Literatur:

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften

www.awmf.de