

Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms

Nationales Krebsbekämpfungsprogramm der Schweizer Krebsliga (SKL) und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)

R. Dummer, U. Bösch, R. Panizzon, P. H. Bloch,
 G. Burg für die Fachkommission «Hautkrebs»*

Vertreter der beteiligten medizinischen Fachgesellschaften

Urs Bösch, Plastische und Wiederherstellungschirurgie; Jacques de Haller, Allgemeinmedizin; Markus Furrer, Chirurgie; Beat Hammer, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Thomas Hardmeier, Pathologie; Richard Herrmann, Medizinische Onkologie; Hanspeter Honegger, Medizinische Onkologie; Rolf Heusser, Sozial- und Präventivmedizin; Rahel Kubik-Huch, Medizinische Radiologie; Theo Rufli, Dermatologie; Markus Wolfensberger, ORL

Revision der Guideline nach Diskussion in der Fachgruppe «Hautkrebs» in spätestens 2 Jahren oder im Falle wesentlicher neuer Erkenntnisse früher vorgesehen.

Präambel

Im weiten Bereich der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen stellen Guidelines ein wichtiges und sinnvolles Segment dar, welches der Ärztin und dem Arzt in komplexen und sich rasch verändernden Fragestellungen in Diagnose, Therapie und medizinischer Technik eine wertvolle Hilfeleistung bietet. Guidelines sollen sich auf Evidenz-basierten Publikationen und Expertenmeinungen abstützen und stellen damit den aktuellen Stand des Wissens dar. Sie gelten für den Regelfall; sie sind somit keine in jedem Einzelfall gültige Handlungsanweisungen und damit auch keine Untersuchungs- oder Behandlungsalgorithmen. Sie lassen der Ärztin und dem Arzt die Ent-

* Mitglieder: M. Andrey, G. Burg, R. Barbezat, G. von Below, P. H. Bloch, U. Bösch, C. Brand, R. Braun, R. Dummer, J.-P. Gabbud, B. Gerber, T. Hardmeier, M. Moser, S. Gloor-Ruchti, G. Schüler

Korrespondenz:
 PD Dr. med. R. Dummer
 Dermatologische Klinik
 Gloriastrasse 31
 CH-8091 Zürich

scheidung offen, allenfalls von ihnen abzuweichen. Die individuelle Situation der Patientin, des Patienten – insbesondere bei Polymorbidität – ist zu berücksichtigen und zwingt unter Umständen dazu, von den Vorgaben einer Guideline abzuweichen. Ein solches Vorgehen kann und sollte begründet werden. Sofern eine Guideline gewisse qualitative Kriterien und Anforderungen erfüllt, ist sie ein geeignetes Mittel, den medizinischen Entscheidungsprozess zu erleichtern und damit auch die Qualität der ärztlichen Versorgung zu verbessern, auch wenn es äusserst schwierig ist, das Resultat der Anwendung einer Guideline zu evaluieren.

Die Erarbeitung einer Guideline erfordert Zeit, Geduld und viel Engagement einer Expertengruppe. Ist die Guideline nach den Prinzipien der Evidence-based Medicine und eines Expertenkonsensus erstellt, so müsse sie eigentlich weltweit immer identisch sein. Gesundheitssysteme, Ausbildung der Ärztinnen und Ärzte, Behandlungstraditionen, ethische und religiöse sowie epidemiologische Unterschiede können jedoch eine Guideline beeinflussen, so dass sie nicht tel quel von einem anderen Land übernommen werden kann.

1. Einführung

1.1 Relevanz des Themas

Das Melanom der Haut ist die gefährlichste aller kutanen Neoplasien [1]. Für das kutane Melanom werden zurzeit etwa 1200 Neuerkrankungen pro Jahr mit ansteigender Tendenz in der Schweiz geschätzt (Inzidenz 10–12/100 000/Jahr) [2]. Etwa 20% aller am Melanom erkrankten Patienten versterben daran [3]. Aus prognostischen und didaktischen Gründen wird das primäre Melanom der Haut eingeteilt in vier klar definierte Erscheinungsbilder [4–6].

Die häufigste Form ist das *superfiziell spreitende Melanom* (50%). Es präsentiert sich als asymmetrische Hautveränderung mit unregelmässiger Pigmentierung und Begrenzung, und Regressionsphänomenen.

Daneben gibt es *noduläre Melanome* (30%), die ebenfalls mit Pigmentverschiebungen und unregelmässigen Ausläufern einhergehen.

Das *Lentigo-maligna-Melanom* (10%) tritt typischerweise bei älteren Personen an belichteten Hautarealen auf.

Die vierte Form ist das sog. *akrolentiginöse Melanom* (5%), das an Hand und Fuss auftritt.

Daneben existieren weitere, seltene Formen (5%) wie das amelanotische, das desmoplastische oder das polypoide Melanom.

Die klinische Diagnose wird gestellt über die ABCDE-Regel, mit der die Asymmetrie, die Begrenzung, die Farbe (Color), der Durchmesser und die Erhabenheit der Läsion beurteilt werden (Level of Evidence IV) [6].

Die Auflichtmikroskopie in der Hand des Geübten verbessert die klinische diagnostische Treffsicherheit (Level of Evidence III) [7].

Die Prognose eines individuellen Tumors lässt sich mit der *Tumordicke nach Breslow* abschätzen [3, 8]. Dabei wird histologisch der Tumor von der Obergrenze der Epidermis bis zu seiner tiefsten Stelle ausgemessen. Während bei einer Tumordicke von 1 mm oder darunter nach 10 Jahren mehr als 90% der Patienten am Leben sind, sind es bei einer Tumordicke von mehr als 4 mm weniger als die Hälfte. Die Zehnjahresüberlebensrate bei lokoregionalen Lymphknotenmetastasen liegt bei etwa 30%, bei Fernmetastasen unter 5% (Level of Evidence II). Die Einteilung des Krankheitsstadiums sollte nach dem kürzlich publizierten Vorschlag [8] für die neue pTNM-Klassifikation erfolgen (Level of Evidence IV), die voraussichtlich von der UICC übernommen wird (Tabelle 1).

1.2 Ziel der Empfehlungen

Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung und seiner Gefährlichkeit wurden für das Melanom Therapierichtlinien erarbeitet, die allen Ärzten (Allgemeinärzten, Dermatologen, Chirurgen, Onkologen und anderen) als Hilfe bei der täglichen Arbeit nützen werden.

Diese Therapierichtlinien sollen dazu dienen, dass Melanompatienten in der Schweiz einheitlich eine adäquate Behandlung erhalten. Insbesondere Patienten mit Low-risk-Melanom werden häufig überbehandelt, während Patienten mit Hochrisikomelanomen und Patienten mit metastasierendem Melanom immer wieder unzureichend behandelt und nachkontrolliert werden.

1.3 Methode

- Die vorliegenden Guidelines wurden interdisziplinär auf der Basis der täglichen klinischen Praxis an den Zentren für die Melanomtherapie in der Schweiz (Lausanne und Zürich) im Auftrag der Arbeitsgruppe «Hautkrebs» des Nationalen Krebsbekämpfungsprogramms erarbeitet.
- Danach wurden sie Vertretern aller in der Versorgung von Melanompatienten beteiligten ärztlichen Fachgesellschaften (Liste der FMH) der Schweiz vorgelegt und entsprechend den Vorschlägen der einzelnen Vertreter modifiziert.
- Damit besteht ein interdisziplinärer Konsens zu dem vorliegenden Papier.
- Die Erstellung dieser Leitlinien erfolgte strikt innerhalb der Arbeitsgruppe Hautkrebs des Nationalen Krebsbekämpfungsprogramms und wurde in keiner Weise gesponsert; es besteht keinerlei Abhängigkeit.
- Die Literatursuche wurde mit Hilfe der Medline-Datenbank durchgeführt. Wichtige Grundlagen waren die interdisziplinären Leitlinien für die Qualitätssicherung in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., die von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie erarbeiteten Therapie- und Nachsorgerichtlinien sowie die «Guidelines for the Management of Cutaneous Melanoma», herausgegeben vom «Australian Cancer Network».
- Die Richtlinien wurden seit April 1999 an der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals

Zürich und am Universitätsspital in Lausanne regelmässig angewendet und haben sich hierbei als sehr brauchbar erwiesen.

- Die vorliegenden Guidelines sind Empfehlungen, die weitgehend mit internationalen Standards übereinstimmen und sich auf die wertvolle Mitarbeit zahlreicher Fachgruppen abstützen können. Modifikationen liegen im Ermessen jedes einzelnen Arztes.
- Zu den einzelnen klinisch entscheidenden Aussagen der Leitlinie wurde der Grad der wissenschaftlichen Sicherheit gemäss der Klassifikation der «Canadian Task Force on the Periodic Health Examination» beurteilt und angegeben. Damit lässt sich aussagen, ob die einzelnen Entscheidungen hauptsächlich auf Evidenz oder Konsens zustande gekommen sind.

Evidenzgrade entsprechend der «Canadian Medical Association»

Grad I: Die Evidenz ist aufgrund randomisierter kontrollierter Studien (oder Metaanalysen) von genügendem Umfang derart, dass die Gefahr, dass sie falsch positive oder falsch negative Resultate beinhalten, gering ist.

Grad II: Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien, welche jedoch zu klein sind, um ihnen Level I zuzusprechen; sie können positive Trends, welche jedoch statistisch nicht signifikant sind oder gar keine Trends zeigen. Sie sind mit einem hohen Risiko falsch negativer Resultate verbunden.

Grad III: Die Evidenz basiert auf nicht randomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittstudien.

Grad IV: Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, wie sie in publizierten Konsenskonferenzen oder in Guidelines angegeben werden.

Grad V: Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines geschrieben oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.

1.4 Definition und Zielgruppe

Die Guidelines beziehen sich auf Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt sind.

2. Zusammenfassung der Empfehlungen

2.1 Die prognoseorientierte operative Versorgung des primären Melanoms der Haut ist die Basis für eine adäquate Therapie

- Bei melanomverdächtigen Läsionen wird primär die Exzisionsbiopsie empfohlen. Die Inzisionsbiopsie bleibt grossen Läsionen an kritischen Lokalisationen (Gesicht, akral) vorbehalten.
- Der Sicherheitsabstand soll bei einem Melanom *in situ* 0,5 cm, bei einem Melanom mit einer Tumordicke bis 1 mm 1 cm und darüber 2–3 cm betragen.

- Eine elektive Lymphknotendissektion wird nicht mehr empfohlen.
- Im Rahmen von klinischen Studien kann an speziell qualifizierten Zentren die Sentinel-Lymphknotendissektion eingesetzt werden.

2.2 Beim Nachweis von solitären Lymphknotenmetastasen ohne weitere Tumorerläsionen ist eine ausgedehnte Lymphadenektomie indiziert

- Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen muss zunächst ein sorgfältiges Staging mit bildgebenden Verfahren zum Ausschluss von weiteren Fernmetastasen durchgeführt werden.
- Ist keine weitere Tumormanifestation vorhanden, muss eine ausgedehnte Ausräumung der befallenen Lymphknotenstation erfolgen.
- Obwohl Interferon in mehreren Studien positive Wirkungen zu haben scheint, soll aufgrund der Unsicherheiten zur Behandlungsdauer und Dosierung die Behandlung im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

2.3 Für die Behandlung des fortgeschrittenen fernmetastasierenden malignen Melanom gibt es keine allgemein anerkannten Behandlungsoptionen

- Die operative Entfernung von isolierten Fernmetastasen in parenchymatösen Organen ist nur nach sorgfältigem Staging ohne Nachweis von weiteren Manifestationen indiziert.
- Da keine allgemein akzeptierte Standardbehandlung existiert, wird eine Zuweisung an entsprechende Zentren empfohlen, die wissenschaftliche Projekte für die Therapie anbieten.
- Aufgrund der Fortschritte im Bereich der Immunbiologie des Melanoms werden heute bevorzugt Kombinationen von Chemo- und Immuntherapie sowie spezifische Immunisierungsansätze im Rahmen von Multicenterstudien untersucht.

2.4 Da bei einem Patienten mit Melanom ein signifikantes Zweitumorrisiko besteht, wird eine Nachsorge durch einen in der Beurteilung von pigmentierten Hautveränderung geschulten Arzt (bevorzugt Dermatologe) empfohlen

- Bei Patienten mit Primärtumoren mit geringem Metastasierungsrisiko (Tumordicke < 1 mm) sind keine bildgebenden Verfahren in der Nachsorge indiziert.
- Bei Patienten mit Hochrisikomelanomen kann eine sorgfältige Nachkontrolle einschliesslich bildgebender Verfahren empfohlen werden.

3. Begründungen zu den Empfehlungen

ad 2.1 Operatives Vorgehen beim primären Melanom
 Während früher jedes maligne Melanom mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm entfernt wurde, wird jetzt – je nach Tumordicke – ein Sicherheitsabstand von einem bis drei Zentimeter eingehalten [6, 9]. Da die Tumordicke erst histologisch bestimmt werden

kann und eine sichere klinische Diagnose oft nicht möglich ist, wird zunächst eine Exzisionsbiopsie empfohlen (Level of Evidence IV). Nach der Diagnosesicherung erfolgt die endgültige operative Versorgung innerhalb von vier bis sechs Wochen.

Die Empfehlungen zum Sicherheitsabstand sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Besonderheiten der Lokalisation, insbesondere der Gesichtregion, lassen Ausnahmen von diesen Regeln zu. Insbesondere für Lentigo maligna und oberflächliches Lentigo-maligna-Melanom kann bei älteren Patienten die Radiotherapie als therapeutische Alternative erwogen werden [10].

Bei primären Melanomen der Extremitäten wird bei der operativen Primärversorgung eine elektive Lymphknotendissektion (ELND) diskutiert, die nur bei einer kleinen Subpopulation (< 60 Jahre, Tumordicke 1–2 mm) die Prognose verbesserte. Die ELND ist heute mehrheitlich verlassen, weil der Eingriff u.a. auch mit einem signifikanten Risiko eines sekundären Lymphödems verbunden ist [6]. Statt dessen kann im Zentrum mit entsprechender Erfahrung eine Sentinel- («Schildwächter»-)Lymphknotenbiopsie eingesetzt werden [11]. Die Sentinel-Lymphknotendissektion erfordert eine gut koordinierte Kooperation zwischen Dermatologen-Chirurgen, Nuklearmedizinern und Pathologen. Die Methode ist sicherlich ein Fortschritt im Vergleich zur ELND und ermöglicht ein exaktes Staging. Es ist nicht bekannt, ob Sentinel-Lymphknotenbiopsie auch die Prognose der behandelten Patienten verbessert.

ad 2.2 Operatives Vorgehen bei lokoregionaler Lymphknotenmetastasierung (pTXN1–2M0)

Bei isolierter lokoregionaler Lymphknotenmetastasierung zervikal, inguinal oder axillär ist eine ausgedehnte Ausräumung der befallenen Region notwendig [6]. Die isolierte Entfernung oberflächlich gelegener Lymphknoten reicht nicht aus. Vor solchen Eingriffen muss allerdings durch ein sorgfältiges Staging mittels bildgebender Verfahren (Computertomographie, Sonographie, Positronenemissionstomographie [PET] [12]) eine weitere Metastasierung ausgeschlossen werden.

In randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien sind beim malignen Melanom eine Vielzahl adjuvanter Therapieformen überprüft worden. Wissenschaftlich solide Aussagen können allerdings nur aus prospektiv randomisierten Multicenterstudien gezogen werden. In solchen Untersuchungen konnte weder die elektive Lymphknotendissektion noch die Extremitätenperfusion, die Radiotherapie oder die Chemotherapie einen Vorteil bezüglich rezidivfreiem Intervall oder Überleben für das Gesamtkollektiv nachweisen [6]. Von einer adjuvanter Therapie mit Viscum album (Iscaidor) wird abgeraten, da es den Krankheitsverlauf bei Patienten mit minimaler Tumormasse möglicherweise negativ beeinflusst [13].

Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Rolle von IFN- α [14]. Für Hochrisikomelanompatienten (dicke Primärtumoren [pT4N0M0] und Zustand nach

Lymphknotenmetastasen [pTXN1–2M0]) zeigte eine Studie von Kirkwood, dass eine Behandlung mit hochdosierten IFN- α die Überlebensrate und die Überlebenszeit signifikant verbessert [15]. Dieses Ergebnis konnte in einer Nachfolgestudie nicht bestätigt werden [16]. Deshalb kann die nebenwirkungsreiche, hochdosierte Interferonbehandlung nicht mehr empfohlen werden [17]. Um die optimalen Therapiemodalitäten für Interferon zu definieren, wird dringend empfohlen, adjuvante Interferonbehandlungen bei malignem Melanom nur im Rahmen von klinischen Studien in entsprechenden Zentren durchzuführen.

ad 2.3 Therapie des fortgeschrittenen Melanoms (pTXNXM1)

Je nach Ort der Metastasenlokalisierung müssen verschiedene Disziplinen herangezogen werden (Tabelle 3) [18]. Falls eine isolierte kutan/subkutane Metastasierung vorliegt, steht die operative Sanierung im Vordergrund. Bei multiplen Metastasen isoliert an einer Extremität ist die Perfusion mit Zytostatika und Tumor-Nekrosefaktor- α eine sehr wirksame Behandlungsoption [19].

Die palliative systemische Therapie bevorzugt Kombinationen von Zytostatika mit Zytokinen. Die Kombination dieser Substanzgruppen ist zwar nicht in der Lage, die sehr bescheidenen Ansprechraten zu erhöhen [20], aber sie verlängert die rezidivfreien Intervalle beträchtlich und führt bei einem Teil der Patienten zu erstaunlich langen Überlebenszeiten (Level of Evidence IV) [21, 22].

ad 2.4 Melanomnachsorge

Ein Ausgangsstaging mit Sonographie und evtl. Röntgenthorax wird unabhängig vom Risiko für alle Patienten mit neu diagnostiziertem Melanom empfohlen (Level of Evidence V).

Im Rahmen der Tumornachsorge werden Patienten mit Melanomen nachkontrolliert, um frühzeitig ein Rezidiv zu identifizieren oder weitere maligne Hauttumoren rechtzeitig (Level of Evidence III) zu entdecken [1, 23, 24]. Das Zweitmelanomrisiko beträgt bei Melanompatienten etwa 5–8% [1]. Zudem ist die Häufigkeit für weitere Hauttumoren erhöht. Die Nachsorge muss auch eine psychosoziale Betreuung der Patienten beinhalten und erfolgt ebenfalls prognoseorientiert. Bei Patienten mit dünnen Primärmelanomen (<1 mm) kann auf bildgebende Verfahren verzichtet werden. Für Patienten mit dicken Tumoren oder Zustand nach Metastasierungen sind entsprechende bildgebende Verfahren, wie Sonographie, Computertomographie oder Ganzkörper-PET [25], einzusetzen (Tabelle 4). Einige serologische Marker (S-100, MIA, L-Cystinyl-Dopa) eignen sich als Parameter in der Nachsorge und zur Kontrolle des Therapieerfolges [26–29]. Tabelle 4 beinhaltet die aktuellen Nachsorgeempfehlungen in Zürich und Lausanne (Level of Evidence V).

Literatur

- Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. Dermatologische Onkologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
- Schuler G, Hardmeier T. Von der Epidemiologie des Melanoms zur Prävention – Fakten und Hinweise. *Ther Umsch* 1999;56:292–7.
- Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 1992;66:856–61.
- Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991; 325:171–82.
- Panizzon RG, Guggisberg D. Klinik und Pathologie des Melanoms. *Ther Umsch* 1999;56:302–8.
- AustralianCancerNetwork. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Sydney: Stone press; 1997.
- Binder M, Puspoeck Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:197–202.
- Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484–91.
- Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. [Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V.]. *Hautarzt* 1998;48(Suppl 1):S30–8.
- Panizzon RG. Röntgentherapie von malignen Hauttumoren. *Ther Umsch* 1993;50:835–40.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392–9.
- Böni R, Boni RA, Steinert H, Burg G, Buck A, Marincek B, et al. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Br J Dermatol* 1995;132:556–62.
- EORTC Melanoma Cooperative Group, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK). Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to Iscador M to a control group after surgical removal of either high-risk primary (>3 mm) or curative resection of lymph node metastasis (EORTC 188871). submitted.
- Dummer R, Nestle FO, Burg G. Immuntherapie des Melanoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:1240–2.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7–17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444–58.
- Hauschild A, Dummer R, Garbe C, Kaufmann R, Schadendorf D, Soyer H, et al. Adjuvante Interferon-alpha Therapie beim Melanom. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. *Hautarzt* 1998; 49:167–9.
- Dummer R, Nestle FO, Burg G. Therapie des kutanen Melanoms. *Ther Umschau* 1998;55:509–14.
- Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Kroon B, et al. Clinical experience with high-dose tumor necrosis factor alpha in regional therapy of advanced melanoma. *Circ Shock* 1994;43:191–7.
- Dummer R, Gore M, Hancock B, Guillou P, Grobden H, Becker J, et al. A multicenter phase II clinical trial using dacarbazine and continuous infusion of interleukin-2 in metastatic melanoma: clinical data and immunomonitoring. *Cancer* 1995;75:1038–44.

- 21 Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, Papadopoulos N. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-9.
- 22 Keilholz U, Conrad C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thatcher N, et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2921-9.
- 23 Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Stand 1993/94. Hautarzt* 1994; 45:285-91.
- 24 Poo Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:2252-8.
- 25 von Schulthess GK, Steinert HC, Dummer R, Weder W. Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. *Acad Radiol* 1998;5:S300-2.
- 26 Henze G, Dummer R, Joller-Jemelka HI, Boni R, Burg G. Serum S100-a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. *Dermatology* 1997;194:208-12.
- 27 Wimmer I, Meyer JC, Seifert B, Dummer R, Flace A, Burg G. Prognostic value of serum 5-S-cysteinyldopa for monitoring human metastatic melanoma during immunochemotherapy. *Cancer Res* 1997;57:5073-6.
- 28 Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, Christophers E. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 140:1065-71.
- 29 Bosserhoff AK, Hauschild A, Hein R, Schadendorf D, Stockfleth E, Bogenrieder T, Landthaler M, Buettner R, Stolz W. Elevated MIA serum levels are of relevance for management of metastasized malignant melanomas: results of a German multicenter study [letter]. *J Invest Dermatol* 2000;114:395-6.

4. Anhang

Tabelle 1

Aktueller Vorschlag für die neue TNM-Klassifikation des Melanoms nach «American Joint Committee on cancer staging system» [8].

T	Primärtumor ¹	
<i>T_{is}</i>	<i>In situ</i>	
T1	< oder = 1,0 mm	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration oder Level IV der 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
N	Regionäre Lymphknoten	
N1	1 Lymphknoten	a) Mikrometastasen ² b) Makrometastasen ³
N2	2–3 Lymphknoten	a) Mikrometastasen ² b) Makrometastasen ³ c) In-transit-Metastasen/Satelliten-Metastasen ⁴ ohne metastatische Lymphknoten
N3	4 oder mehr metastatische Lymphknoten, verbackene Metastasen oder Kombinationen von In-transit-Metastasen/Satelliten-Metastasen oder ulzeriertem Melanom <i>und</i> metastatischen Lymphknoten	
M	Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen, subkutane Metastasen oder Lymphknotenmetastasen (normale LDH)	
M2	Lungenmetastasen (normale LDH)	
M3	Alle andern viszerale Metastasen (normale LDH) oder sonstige Fernmetastasen (erhöhte LDH)	

¹ Bei Diskrepanzen zwischen Tumordicke und Clark-Level richtet sich die pT-Kategorie nach dem jeweils ungünstigsten Befund.

² Mikrometastasen werden nach elektiver oder Sentinel-Lymphadenektomie diagnostiziert.

³ Makrometastasen werden als klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen definiert, die nach therapeutische Lymphadenektomie bestätigt wurden oder wenn eine Lymphknotenmetastase einen Kapseldurchbruch aufweist.

⁴ In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

Tabelle 2

Sicherheitsabstand und Zusatzmassnahmen bei der Resektion eines primären Melanoms der Haut in Abhängigkeit von der Tumordicke (pT_{is}-4N0M0).

Tumordicke	Sicherheitsabstand	Bemerkungen	Level of Evidence
Melanoma <i>in situ</i> (Tumordicke wird nicht angegeben) (pT _{is} N0M0)	0,5 cm		III
< 1 mm (pT1-2N0M0)	1 cm		II
1-2 mm (pT2-3N0M0)	2 cm	Sentinel-Lymphknotendisektion*	IV
		Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich kann auch eine elektive Neck-Dissection durchgeführt werden.*	V
> 2 mm (pT3-4N0M0)	3 cm	Sentinel-Lymphknotendisektion*	III
		Evtl. Interferontherapie*	IV
		Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich kann auch eine elektive Neck-Dissection durchgeführt werden.*	V

* Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

Tabelle 3

Therapiemodalitäten bei Melanommetastasen (Auswahl).

Zahl der Metastasen und Lokalisation	Therapiemodalitäten (1. Wahl, 2. Wahl, 3. Wahl)	Level of Evidence
In-transit-Metastase solitär (pTXN2cM0)	1. Operative Entfernung	III
	2. Radiotherapie	V
In-transit-Metastasen multiple (>5) (pTXN2cM0)	1. Extremitätenperfusion*	V
	2. Exzision (evtl. + systemische Chemoimmuntherapie*)	V
	3. Radiotherapie (evtl. systemische Chemotherapie*)	V
Lokoregionäre Lymphknoten (pTXN _{1,2,3} M0)	1. Radikale Lymphadenektomie,	III
	bei inkompletter Resektion: Bestrahlung,	IV
	evtl. zusätzlich adjuvante Therapie mit Interferon alpha*	IV
Solitäre ZNS-Metastase (pTXNXM3)	1. Neurochirurgische Entfernung	III
	2. Stereotaktische Bestrahlung* (je nach Lokalisation evtl. auch 1. Wahl)	III
Solitäre Lungenmetastase (pTXNXM1)	1. Operative Entfernung	III
	2. Systemische Chemoimmuntherapie*	IV
Multiple Metastasierung (pTXNXM1-3)	1. Chemoimmuntherapie*	IV
Schmerzhafte Knochenmetastase (pTXNXM1-3)	1. Radiotherapie	III

* Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

Tabelle 4

Nachsorgeempfehlungen für Melanompatienten (Level of Evidence V).

Klinische Kontrollen				
– Komplette Untersuchung der äusseren Haut einschliesslich Dermatoskopie (evtl. mit digitaler Speicherung) von auffälligen Nävuszellnävii				
– Palpation der Region des Primärtumors, der Transitstrecke, der Lymphknotenregionen und des Abdomens				
Bildgebende Verfahren				
– Röntgenthorax				
– Sonographie der lokoregionären Lymphknoten und des Abdomens				
– PET-Untersuchung (alternativ: CT Thorax/Abdomen) einmal jährlich, evtl. CT-Schädel				
Blutuntersuchungen				
– Lösliches S-100 Molekül oder MIA im Serum (fakultativ)				
Nachkontrollschema Melanom				
	Jahr nach Beginn der Diagnose	klinische Kontrollen (Intervall)	Bildgebende Verfahren (individuell angepasst)	Blutuntersuchung (fakultativ)
Breslow <1 mm	1–3	6 Monate	keine	keine
Breslow <1 mm	>3	6–12 Monate	keine	keine
Breslow >1 mm und <4 mm	1–3	3 Monate	jährlich Röntgenthorax, Sonographie der lokoregionären Lymphknoten und Abdomen	jährlich S-100 oder MIA
Breslow >1 mm und <4 mm	4–5	6 Monate	jährlich Röntgenthorax, Sonographie der lokoregionären Lymphknoten und Abdomen	jährlich S-100 oder MIA
Breslow >1 mm und <4 mm	>5 (lebenslänglich)	12 Monate	keine	keine
Breslow ≥4 mm und Z. n. Lymphknotenmetastasierung	1–3	3 Monate	jährlich Röntgenthorax, Sonographie der Lymphknoten und Abdomen und PET-Untersuchung (bzw. CT)	23 jährlich S-100 oder MIA
Breslow ≥4 mm und Z. n. Lymphknotenmetastasierung	4–5	6 Monate	jährlich Röntgenthorax, Sonographie der Lymphknoten und Abdomen und PET-Untersuchung (bzw. CT)	13 jährlich S-100 oder MIA
Breslow ≥4 mm und Z. n. Lymphknotenmetastasierung	>5 (lebenslänglich)	6–12 Monate	keine	13 jährlich S-100 oder MIA