

# S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms

Version 3.0 - April 2018  
AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

**Leitlinie (Langversion)**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>7</b>
1.1.	Herausgeber .....	7
1.2.	Federführende Fachgesellschaften .....	7
1.3.	Finanzierung der Leitlinie .....	7
1.4.	Kontakt .....	7
1.5.	Zitierweise .....	7
1.6.	Besonderer Hinweis .....	8
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	8
1.8.	Weitere Leitliniendokumente .....	9
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	9
1.9.1.	Koordination .....	9
1.9.2.	Beteiligte Organisationen und Personen .....	9
1.9.3.	Methodische Begleitung .....	13
1.9.4.	Patientenbeteiligung .....	13
1.10.	Abkürzungsverzeichnis .....	13
<b>2.</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>18</b>
2.1.	Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (Version 3, 2018) .....	18
2.2.	Geltungsbereich und Zweck .....	18
2.2.1.	Zielsetzung und Fragestellung .....	18
2.2.2.	Patientenzielgruppe .....	18
2.2.3.	Adressaten .....	19
2.2.4.	Gültigkeitsdauer und und Aktualisierungsverfahren .....	19
2.3.	Grundlagen der Methodik .....	19
2.3.1.	Evidenzbasierung .....	19
2.3.2.	Evidenzlevel nach Oxford (Version 2009) .....	20
2.3.3.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	20
2.3.4.	Statements .....	21
2.3.5.	Expertenkonsens (EK) .....	21
2.3.6.	Aktualität der Empfehlungen .....	21
2.3.7.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte .....	22
<b>3.</b>	<b>Epidemiologie .....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung .....</b>	<b>25</b>
4.1.	Klassifikation .....	25
4.2.	Klinische Diagnose .....	35
4.2.1.	Sequenzielle digitale Dermatoskopie .....	37

Was wurde geändert!  
Was ist neu!

4.2.2.	Konfokale Laserscanningmikroskopie und andere Verfahren .....	38
4.3.	Primärexzision .....	42
4.3.1.	Sicherheitsabstand bei Primärexzision .....	43
4.3.2.	Sicherheitsabstand In-situ-Melanome .....	45
4.3.3.	Exzision mit 3-D-Histologie .....	45
4.3.4.	Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion .....	46
4.4.	Radiotherapie des Primärtumors .....	48
4.5.	Histopathologische Untersuchung des Primärtumors .....	50
4.6.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik bis Stadium IIB .....	51
4.6.1.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Ganzkörper-CT .....	52
4.6.2.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Schädel-MRT .....	53
4.6.3.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Röntgen-Thorax .....	54
4.6.4.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Lymphknoten-Sonographie .....	54
4.6.5.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Abdomen-Sonographie .....	55
4.6.6.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – S100B, MIA, LDH .....	56
4.6.7.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – PET/CT .....	58
4.6.8.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Skelettszintigraphie .....	59
4.7.	Wächterlymphknoten-Biopsie .....	60
4.7.1.	Indikationen für eine Wächterlymphknoten-Biopsie .....	60
4.7.2.	Verfahren zur Detektion des Wächterlymphknotens .....	62
4.7.3.	Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten .....	64
4.7.4.	Histologischer Befundbericht des Wächterlymphknotens .....	65
4.7.5.	Tumorlast in Wächterlymphknoten .....	66
<b>5.</b>	<b>Aufklärung und Kommunikation .....</b>	<b>68</b>
5.1.	Das ärztliche Aufklärungsgespräch .....	68
5.2.	Inhalte des Aufklärungsgesprächs .....	69
5.3.	Kommunikation mit Melanompatienten und Angehörigen .....	73
<b>6.</b>	<b>Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung .....</b>	<b>76</b>
6.1.	Ausbreitungsdiagnostik .....	76
6.1.1.	Abdomen-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung .....	78
6.1.2.	Röntgen-Thorax bei lokoregionaler Metastasierung .....	78
6.1.3.	Lymphknoten-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung .....	79
6.1.4.	Schnittbildgebung bei lokoregionaler Metastasierung .....	79
6.1.5.	Schädel-MRT bei lokoregionaler Metastasierung .....	80
6.1.6.	S100B, LDH, MIA bei lokoregionaler Metastasierung .....	80
6.2.	Lymphadenektomie .....	83
6.2.1.	Elektive Lymphadenektomie .....	83
6.2.2.	Therapeutische Lymphadenektomie .....	84
6.2.3.	Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten .....	86
6.2.4.	Ausdehnung der Lymphknotendissektion .....	89
6.3.	Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie .....	93

6.4.	Adjuvante medikamentöse Therapie .....	96
6.4.1.	Adjuvante Chemotherapie .....	96
6.4.2.	Adjuvante Vakzinationstherapie .....	97
6.4.3.	Adjuvante Extremitätenperfusion .....	99
6.4.4.	Adjuvante Immunstimulation .....	100
6.4.5.	Adjuvante Misteltherapie.....	101
6.4.6.	Adjuvante Therapie mit Bevacizumab.....	103
6.4.7.	Adjuvante Therapie mit Ipilimumab.....	104
6.4.8.	Adjuvante Interferontherapie .....	106
6.5.	Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen .....	113
6.6.	Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen .....	113
6.7.	Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen .....	114
6.8.	Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen.....	115
6.9.	Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen.....	118
<b>7.</b>	<b>Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium.....</b>	<b>120</b>
7.1.	Algorithmus initiales Stadium IV .....	120
7.2.	Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IV.....	120
7.2.1.	Abdomen-Sonographie bei Fernmetastasierung .....	121
7.2.2.	Lymphknoten-Sonographie bei Fernmetastasierung .....	122
7.2.3.	Schnittbildgebung bei Fernmetastasierung.....	123
7.2.4.	MRT Kopf bei Fernmetastasierung .....	123
7.2.5.	Skelettszintigraphie bei Fernmetastasierung .....	124
7.2.6.	S100B und LDH bei Fernmetastasierung .....	124
7.3.	Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom .....	126
7.4.	Molekularpathologische Diagnostik .....	127
7.5.	Operative Therapie von Fernmetastasen.....	128
7.6.	Medikamentöse Therapie im Stadium IV.....	130
7.6.1.	Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie.....	130
7.6.2.	Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitor).....	130
7.6.3.	Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor).....	133
7.6.4.	Immuntherapie im Stadium IV .....	134
7.6.5.	Monochemotherapie .....	138
7.6.6.	Polychemotherapie .....	139
7.6.7.	Biochemotherapie.....	141
7.6.8.	Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium .....	142
7.6.9.	Nebenwirkungsmanagement .....	143
7.6.9.1.	Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	144
7.6.9.2.	Hepatische Nebenwirkungen.....	146
7.6.9.3.	Pulmonale Nebenwirkungen.....	147
7.6.9.4.	Endokrinologische Nebenwirkungen .....	148
7.6.9.5.	Kutane Nebenwirkungen .....	150
7.6.9.6.	Okuläre Nebenwirkungen .....	151
7.6.9.7.	Kardiale Nebenwirkungen.....	153

7.7.	Radiotherapie von Fernmetastasen .....	154
7.7.1.	Radiotherapie – Fraktionierung .....	154
7.7.2.	Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten .....	155
7.8.	Therapie von Knochenmetastasen .....	157
7.8.1.	Medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen .....	157
7.8.2.	Radiotherapie bei Knochenmetastasen .....	157
7.9.	Therapie von Lebermetastasen .....	158
7.9.1.	Resektion von Lebermetastasen .....	158
7.9.2.	Lokaltherapeutische Verfahren .....	158
7.10.	Therapie von Hirnmetastasen .....	161
7.10.1.	Chirurgie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen .....	161
7.10.2.	Radiotherapie in Kombination mit Ipilimumab .....	163
7.10.3.	Radiotherapie in Kombination mit BRAF Inhibitoren .....	165
7.10.4.	Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen .....	166
<b>8.</b>	<b>Nachsorge .....</b>	<b>168</b>
8.1.	Dauer der Nachsorge .....	168
8.2.	Selbstuntersuchung .....	171
8.3.	Nachsorgeschema .....	172
8.4.	Diagnostik im Rahmen der Nachsorge .....	176
8.4.1.	Körperliche Untersuchung im Rahmen der Nachsorge .....	176
8.4.2.	Lymphknoten-Sonographie im Rahmen der Nachsorge .....	177
8.4.3.	Bestimmung von S100B im Rahmen der Nachsorge .....	178
8.4.4.	Röntgen Thorax im Rahmen der Nachsorge .....	178
8.4.5.	Abdomen-Sonographie im Rahmen der Nachsorge .....	179
8.4.6.	Schnittbildgebung im Rahmen der Nachsorge .....	180
8.4.7.	Skelettszintigraphie im Rahmen der Nachsorge .....	181
8.4.8.	Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen .....	182
<b>9.</b>	<b>Rehabilitation.....</b>	<b>183</b>
<b>10.</b>	<b>Mukosale Melanome .....</b>	<b>185</b>
10.1.	Klassifikation .....	185
10.2.	Primärexzision .....	191
10.3.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik .....	193
10.4.	Radiotherapie des Primärtumors .....	194
10.5.	Systemtherapie .....	196
10.6.	Nachsorge bei mukosalen Melanomen .....	199
<b>11.</b>	<b>Begleittherapie.....</b>	<b>200</b>
11.1.	Einsatz von Komplementärmedizin .....	200

11.2.	Aufklärung über komplementäre und alternative Therapien .....	202
11.3.	Psychoonkologie .....	203
11.4.	Lebensqualität.....	205
11.5.	Schmerztherapie .....	206
11.6.	Antiemetische Therapie .....	207
11.7.	Lymphödeme .....	207
11.8.	Hämatologische Nebenwirkungen .....	208
11.8.1.	Anämie .....	208
11.8.2.	Substitution von Thrombozyten.....	208
11.8.3.	Neutropenie, febrile Neutropenie, Infektionen .....	209
11.9.	Palliativversorgung.....	209
<b>12.</b>	<b>Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement (QM).....</b>	<b>212</b>
12.1.	Hauttumorzentren .....	212
12.2.	Klinische Studien .....	212
12.3.	Qualitätsindikatoren .....	214
<b>13.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>219</b>
<b>14.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>220</b>
<b>15.</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>221</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

## 1.2. Federführende Fachgesellschaften

## 1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

## 1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Veröffentlichung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und



Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 1.8. Weitere Leitliniendokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Konsultationsfassung komplett aktualisierten Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Neben der Langversion gib es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie, die nach Abschluss des Reviewverfahrens (Konsultation) angepasst werden:

- Leitlinienreport
- Kurzversion
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Dokumentation der Recherche und Evidenztabelle

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>)
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Koordination

PD Dr. Thomas Eigentler, Universitäts-Hautklinik Tübingen  
 Dr. med. Jennifer Hoge, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen  
 Prof. Dr. Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen  
 Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

Informationen zu früheren Versionen dieser Leitlinie können über das Leitlinienprogramm Onkologie der DKG erfragt werden.

### 1.9.2. Beteiligte Organisationen und Personen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)	Sander, Prof. Dr. Christian <sup>1,2</sup> , Flaig, PD Dr. Michael <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Hauschild, Prof. Dr. Axel <sup>1</sup> , Garbe, Prof. Dr. Claus <sup>2</sup> , Mohr, Dr. Peter <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)	Mohr, Dr. Peter <sup>1,3</sup> , Schnegelsberg, Arne <sup>2</sup>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Altmann, Dr. Udo <sup>1</sup> , Weichenthal, Prof. Dr. Michael <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenz-basierte Medizin der DDG (AGED)	Augustin, Prof. Dr. Matthias <sup>1</sup>
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Mehlhorn, PD Dr. Grit <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)	Herzog, Prof. Dr. Dr. Michael <sup>1</sup> , Stuck, Prof. Dr. Boris <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Keilholz, Prof. Dr. Ulrich <sup>1,2</sup> , Mackensen, Prof. Dr. Andreas <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Kleeberg, Prof. Dr. Ulrich <sup>1</sup> , Loquai, PD Dr. Carmen <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)	Hübner, Prof. Dr. Jutta <sup>1,2,3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Werner, Dr. Andreas <sup>1</sup> , Forschner, Dr. Andrea <sup>2,3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der DKG (ARO)	Vordermark, Prof. Dr. Dirk <sup>1</sup> , Kölbl, Prof. Dr. Oliver <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation in der Dermatologie (AREd)	Weyergraf, Dr. Ansgar J. <sup>1</sup> , Wehrmann, Dr. Jochen <sup>3</sup>
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)	Protzel, PD Dr. Chris <sup>3</sup>
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASORS)	Feyer, Prof. Dr. Petra <sup>1,2,3</sup>
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)	Bendel, Dr. Martin <sup>3</sup>
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG)	Regensburger, Christiane <sup>1</sup> , Linder, Joachim <sup>2</sup>
Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD)	Reusch, Dr. Michael <sup>1</sup> , Ostendorf, Rolf <sup>2,3</sup>
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Stadler, Prof. Dr. Rudolf <sup>1</sup> , Vogt, Prof. Dr. Thomas <sup>2,3</sup>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Noah, Prof. Dr. Ernst Magnus <sup>1,3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Hohenberger, Prof. Dr. Peter <sup>1</sup>
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie/Arbeitsgemeinschaft chirurgische Onkologie (CAO)	Krause-Bergmann, Dr. Albrecht <sup>1,2,3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	Löser, Dr. Christoph <sup>1</sup> , Bechara, Prof. Dr. Falk G. <sup>2</sup>
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Mehlhorn, PD Dr. Grit <sup>3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)	Dietz, Prof. Dr. Andreas <sup>2</sup> , Stuck, Prof. Dr. Boris <sup>3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Mackensen, Prof. Dr. Andreas <sup>1,3</sup> , Keilholz, Prof. Dr. Ulrich <sup>2</sup>
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Frerich, Prof. Dr. Dr. Bernhard <sup>1,3</sup> , Kramer, Prof. Dr. Franz-Josef <sup>2</sup>
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Reske, Prof. Dr. Sven <sup>1</sup> , Beer, Prof. Dr. Ambors <sup>3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Voltz, Prof. Dr. Raymond <sup>1</sup> , Nehls, Dr. Wiebke <sup>2</sup> , Meissner, Prof. Dr. Markus <sup>3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Meister, Prof. Dr. Peter <sup>2</sup> , Bierhoff, Prof. Dr. med. Erhard <sup>3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Kölbl, Prof. Dr. Oliver <sup>1,3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Swoboda, Prof. Dr. Lothar <sup>1,2</sup> Bölükbas, PD Dr. Servet <sup>3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dill, Dr. Dorothee <sup>1</sup> , Schmidt-Wendtner, Prof. Dr. Monika <sup>2,3</sup>
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Protzel, PD Dr. Chris <sup>3</sup>
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter <sup>1</sup> , Pfannenberger, Prof. Dr. Christina <sup>2,3</sup>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Berking, Prof. Dr. Carola <sup>2,3</sup> , Blum, Prof. Dr. Andreas <sup>1</sup> , Bruchhage, Dr. Karl-Ludwig <sup>2</sup> , Buchberger, Dr. Barbara <sup>1</sup> , Bunde, Henriette <sup>2</sup> , Dippel, Prof. Dr. Edgar <sup>1,2,3</sup> , Eigentler, PD Dr. Thomas <sup>1</sup> , Frerich, Prof. Dr. Dr. Bernhard <sup>2</sup> , Gärtner, Dr. Jan <sup>1</sup> , Grabbe, Prof. Dr. Stephan <sup>2</sup> , Gutzmer, Prof. Dr. Ralf <sup>1,2,3</sup> , Haferkamp, PD. Dr. Sebastian <sup>3</sup> , Hassel, PD Dr. Jessica <sup>1,2,3</sup> , Hauschild, Prof. Dr. Axel <sup>2,3</sup> , Heinzerling, Prof. Dr. Lucie <sup>3</sup> , Heppt, Dr. Markus <sup>3</sup> , Kaatz, PD Dr. Martin <sup>1,2,3</sup> , Klein, Prof. Dr. Dr. Martin <sup>1</sup> , Klinkhammer-Schalke, Dr. Monika <sup>1</sup> , Kurschat, PD Dr. Peter <sup>1</sup> , Leiter-Stöppke, PD Dr. Ulrike <sup>1,2,3</sup> , Link, Prof. Dr. Hartmut <sup>1</sup> , Loquai, PD Dr. Carmen <sup>1</sup> , Mauch, Prof. Dr. Dr. Cornelia <sup>1</sup> , Meier, Prof. Dr. Friedegund <sup>2,3</sup> , Mohr, Dr. Peter <sup>2</sup> , Möhrle, Prof. Dr. Matthias <sup>1</sup> , Müller, PD Dr. Cornelia <sup>3</sup> , Nashan, Prof. Dr. Dorothee <sup>1</sup> , Noah, Prof. Dr. Ernst Magnus <sup>2</sup> , Rose, PD Dr. Christian <sup>1</sup> , Rösch, Prof. Dr. Alexander <sup>3</sup> , Satzger, PD Dr. Imke <sup>1</sup> , Schiller, PD Dr. Meinhard <sup>1</sup> , Schilling, Prof. Dr. Bastian <sup>2,3</sup> , Stadler, Prof. Dr. Rudolf <sup>2,3</sup> , Strittmatter, Dr. Dipl.-Psych. Dipl.-Theol. Gerhard <sup>1</sup> , Sunderkötter, Prof. Dr. Cord <sup>1,3</sup> , Tietze, Dr. Julia <sup>3</sup> , Trefzer, Prof. Dr. Uwe <sup>1</sup> , Ugurel, Prof. Dr. Selma <sup>2</sup> , Weichenthal, Prof. Dr. Michael <sup>1</sup> , Wick, Prof. Dr. Wolfgang <sup>1,2,3</sup> , Weide, PD Dr. Benjamin <sup>2,3</sup> , Ziemer, PD Dr. Mirjana <sup>3</sup> , Zimmer, Dr. Lisa <sup>3</sup>
Hautkrebs-Netzwerk Deutschland / Selbsthilfe Hautkrebs	Buhisan, Dr. Dietrich <sup>1</sup> , Kiehl, Martina <sup>3</sup>
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Paradies, Kerstin <sup>1,3</sup>
Methodik, Koordination	Czeschik, Dr. Christina <sup>1</sup> , Eigentler, PD Dr. Thomas <sup>2,3</sup> , Follmann, Dr. Markus <sup>1,2,3</sup> , Garbe, Prof. Dr. Claus <sup>1,2,3</sup> , Kochs, Dr. Corinna <sup>1</sup> , Langer, Thomas <sup>2,3</sup> , Nothacker, Dr. Monika <sup>3</sup> , Pflugfelder, Dr. Annette <sup>1</sup> , Schadendorf, Prof. Dr. Dirk <sup>1,2,3</sup> , Wesselmann, Dr. Simone <sup>1</sup>
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)	Kortmann, Prof. Dr. Rolf-Dieter <sup>1</sup>
Schnittstellengruppe – S3-Leitlinie Hautkrebsprävention	Anders, Marcus <sup>1</sup>
Zeitraum der Beteiligung 1 = 2009-2013; 2 = 2014-2015; 3 = 2016-2018;	

### 1.9.3. Methodische Begleitung

- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- Dipl. Soz.-Wiss. Thomas Langer, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- Dr. Monika Nothacker, MPH, AWMF

Informationen zu früheren Versionen dieser Leitlinie können über das Office des Leitlinienprogramm Onkologie erfragt werden.

### 1.9.4. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einem Patientenvertreter erstellt.

Dr. Buhisan (Selbsthilfegruppe Hautkrebs) war bei der Ersterstellung der Leitlinie von Beginn an eingebunden und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil. An der Aktualisierung 2015-2016 (Version 2) waren Joachim Linder (BAG Selbsthilfe) und Annegret Meyer (Selbsthilfegruppe Hautkrebs, Buxtehude) als Patientenvertreter/innen beteiligt. An der Aktualisierung 2016-2018 (Version 3) arbeitete Martina Kiehl (Selbsthilfegruppe Hautkrebs Buxtehude und Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.) mit.

## 1.10. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
A.	Arteria
AHB	Anschlussheilbehandlung
AR	Anschlussrehabilitationsmaßnahme
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	area under the curve
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
BSI	Brief Symptom Inventory
CI	confidence interval
CCOPGI	Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CLND	complete lymphonodectomy
CLSM	konfokale Laserscanningmikroskopie
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
DFI	disease-free interval
DFS	disease-free survival

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
DNCB	Dinitrochlorobenzol, Dinitrochlorobenzene
DCP	Diphencyprone
DSS	disease-specific survival
DT	Distress Thermometer
DTIC	Dacarbazine
ECT	Elektrochemotherapie
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERND	extended radical neck dissection
FAMMM	familial atypical multiple mole-melanoma
FBK	Fragebogen zur Belastung von Schwerkranken
FDG	Fluordesoxyglukose
FN	febrile Neutropenie
FUS	fokussierter Ultraschall
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GLQ	Global Quality of Life
Gp100	Glycoprotein 100
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDI	high dose interferon
HDR	high dose rate
HE	Hämatoxylin-Eosin
HF	Hornheider Fragebogen
HIAC	hepatische intraarterielle Chemotherapie
HR	Hazard Ratio
HRQL	health related quality of life
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IDI	intermediate dose interferon
IFN	Interferon

Abkürzung	Erläuterung
IHP	isolated hepatic perfusion
IL-2	Interleukin 2
ILI	isolated limb infusion
ILP	isolated limb perfusion
ITT	intent to treat
LAD	Lymphadenektomie
LDH	Laktatdehydrogenase
LDI	low dose interferon
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
LK	Lymphknoten
LM	lentigo maligna
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LND	Lymphonodectomy
LQ	Lebensqualität
M.	Musculus
MIA	melanoma inhibitory activity
MM	malignant melanoma, malignes Melanom
MPT	Multiphotonenlasertomographie
MRND	modifiziert radikale neck dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
MSLT	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
mSv	Millisievert
MW	Mikrowellen
N.	Nervus
NCIC	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NK1-RA	Neurokinin1-Rezeptorantagonisten
NSAIS	nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen
n.s.	not significant
OCT	optical coherence tomography, optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
OS	overall survival
QI	Qualitätsindikator
QWB-SA	Quality of Well Being Self-administered Questionaire
PCR	polymerase chain reaction
PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	per infusionem
p.o.	per os
PO-BaDo	Psychoonkologische Basisdokumentation
R1	mikroskopischer Residualtumor (nach R-Klassifikation)
R2	makroskopischer Residualtumor (nach R-Klassifikation)
RCT	randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RFS	relapse-free survival, recurrence free survival
rhTNF	recombinant human tumour necrosis factor
RND	radical neck dissection
RPA	recursive partitioning analysis
RR	relatives Risiko
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
RT	Radiotherapy
s.c.	Subcutaneous
SDD	sequenzielle digitale Dermatoskopie
SD	Stable Disease
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SND	selective neck dissection
SPECT	Single-Photon-Emissionsscomputertomographie
STAI	State Trait Anxiety Inventory
Sv	Sievert
TACE	trans-arterial chemoembolization
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin



<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
TD	total dose
TLND	therapeutische Lymphknotendisektion
TMZ	Temozolomid
TNF	tumour necrosis factor
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
V.	Vena
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
WLK	Wächterlymphknoten
WLKB	Wächterlymphknoten-Biopsie
ZNS	Zentralnervensystem

## 2. Einführung

### 2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (Version 3, 2018)

In Rahmen der letzten Aktualisierung (Version 2, 2016) wurden die Themen Ausbreitungsdiagnostik, Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten, Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen, Algorithmus medikamentöse Therapie im Stadium IV, Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor), Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor), Immuntherapie im Stadium IV, Monochemotherapie, Polychemotherapie, Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium, Chirurgie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen, Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen, und Palliativversorgung grundlegend überarbeitet und neu konsentiert.

In der 3. Revision sind nun alle Kapitel von den Arbeitsgruppen neu überarbeitet worden. Ältere Empfehlungen wurden teilweise beibehalten, sofern es keine neue Evidenz für die jeweilige Schlüsselfrage gab. Dennoch wurden auch diese Empfehlungen neu konsentiert.

Die Version 3 der Leitlinie: „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ wurde um die Kapitel Nebenwirkungsmanagement (siehe Kapitel 7.6.9) und mukosale Melanome (siehe Kapitel 10) erweitert. Zudem wurden im Kapitel der adjuvanten medikamentösen Therapie (siehe Kapitel 6.4) neue Schlüsselfragen definiert und bearbeitet.

### 2.2. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzte wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen.

Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt.

Die Leitlinie soll Qualitätsstandards setzen und damit langfristig die Versorgung von Melanompatienten verbessern.

#### 2.2.2. Patientenzielgruppe

Die vorliegende Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms im Primärstadium, lokoregional begrenzten sowie metastasierten Stadium. Schleimhaut- sowie Aderhautmelanome wurden nicht

berücksichtigt. Fragestellungen zur Früherkennung wurden in der S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ bearbeitet.

### 2.2.3. Adressaten

Die S3-Leitlinie Melanom richtet sich primär an Dermatologen, Hausärzte (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung), Gynäkologen, Chirurgen, internistische Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit kutanem Melanom beteiligt sind. Die Leitlinie richtet sich außerdem an betroffene Patienten sowie deren Angehörige. Des Weiteren soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

### 2.2.4. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer dieser Leitlinienversion beträgt maximal 5 Jahre. Allerdings wird eine kontinuierliche Aktualisierung in kürzeren Abständen (1-2 Jahren) der Leitlinie angestrebt. Die jeweils aktuelle Version der Leitlinie kann auf der Website des Leitlinienprogramms Onkologie eingesehen werden (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> )

Ansprechpartner für die Aktualisierung: PD Dr. Thomas Eigentler, Universitäts-Hautklinik Tübingen, [thomas.eigentler@med.uni-tuebingen.de](mailto:thomas.eigentler@med.uni-tuebingen.de)

## 2.3. Grundlagen der Methodik

Hinweis: Die ausführliche Beschreibung des methodischen Vorgehens bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie findet sich im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (siehe: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>).

### 2.3.1. Evidenzbasierung

Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.

**Evidenzbasierte Empfehlungen:** Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche

**Konsensbasierte Empfehlungen:** Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/O) siehe auch Kapitel 2.3.5).

### 2.3.2. Evidenzlevel nach Oxford (Version 2009)

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

### 2.3.3. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 3 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Tabelle 1) der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 2), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 3: Konsensusstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

#### 2.3.4. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

#### 2.3.5. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen (EK). Für die Graduierung von Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet. Die Stärke dieser Empfehlungen ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 3.

#### 2.3.6. Aktualität der Empfehlungen

Die Publikation der ersten Version der S3-Leitlinie zum Melanom erfolgte in 2013. Einige Themenbereiche (siehe Kapitel 2.1) wurden 2015/2016 aktualisiert (Version 2). Die Version 3 stellt eine komplette Überarbeitung der S3-Leitlinie zum Melanom dar. Sie erfolgte im Jahre 2016-2018.

### 2.3.7. **Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte**

Die Finanzierung von Version 1, Version 2 und Version 3 der Leitlinie erfolgte vollständig über die Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie. Es gab keine zusätzlichen Sponsoren. Interessenkonflikte wurden bei der Erstellung und der Aktualisierung von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe mit dem AWMF-Formblatt (siehe Leitlinienreport) erhoben, durch die Koordinatoren gesichtet, bewertet<sup>1</sup> und anschließend das Vorgehen in der Leitliniengruppe einvernehmlich beschlossen. Bei relevanten Interessenskonflikten (bezahlte Beratertätigkeit/Advisory Boards) erfolgte ein Ausschluss aus der Abstimmung während der Konsensuskonferenz innerhalb des jeweiligen Themenkomplexes. Im Rahmen der Konsensuskonferenz am 16.01.2017 (Version 3) enthielten sich deshalb die Mandatsträger der ADO und AOI bei Abstimmungen zur medikamentösen Therapie.

Eine Übersicht zu offengelegten Sachverhalte, die auf Interessenskonflikte hinweisen können von allen an der Leitlinie beteiligten Personen befindet sich im Leitlinienreport.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

---

<sup>1</sup> Eine separate Bewertung der Interessenkonflikte der Koordinatoren erfolgte nicht.

## 3. Epidemiologie

C. Garbe, T. Eigentler, U. Leiter

Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Deshalb ist seine frühe Erkennung und bestmögliche Behandlung wichtig.

Das maligne Melanom galt noch vor wenigen Jahrzehnten als ein seltener Tumor, im Jahr 2012 dagegen rangierte es sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf Platz fünf der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland [2]. Die Umstellung der Freizeit- und Urlaubsgewohnheiten mit deutlich vermehrter UV-Exposition in den letzten 5–6 Dekaden ist der wichtigste Grund für die Zunahme dieser Tumorentität. Während für die Mortalität des Melanoms weitgehend exakte Zahlen zur Verfügung stehen, kann die Inzidenz des Melanoms in Deutschland nach wie vor nur unter Einbeziehung der Krebsregisterdaten aus den Bundesländern (noch unvollständig) geschätzt werden, da eine flächendeckende Krebsregistrierung in Deutschland noch nicht erreicht wurde [2].

Auf der Grundlage dieser Schätzungen berechnet das Robert Koch-Institut in Berlin Schätzwerte für rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten des malignen Melanoms je 100 000 Einwohner und Jahr [2]. Für die Erfassung des Anstiegs der Inzidenz und Mortalität über die Zeit eignet sich am besten die Betrachtung der rohen Raten, die den tatsächlichen Anstieg auch mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung wiedergeben. Für Vergleiche der Inzidenz zwischen verschiedenen Bevölkerungen sind altersstandardisierte Daten (europäische Standardbevölkerung) vorzuziehen, die allerdings die Frequenz der höheren Altersjahrgänge unterschätzen (Stand 1960er-Jahre), und so zu niedrigeren Raten für Inzidenz und Mortalität führen.

Nach den neuesten Angaben des Robert Koch-Instituts lag im Jahr 2012 die Zahl der Todesfälle bei 2875, die der neu aufgetretenen Melanome wird für das Jahr 2012 auf 20 820 geschätzt [2].

Für den Zeitraum von 1999–2012 findet sich ein Anstieg der rohen Erkrankungsraten von 13,7 Fällen auf 26,5 Fälle bei Männern pro 100 000 Einwohner und Jahr und von 16,5 Fällen auf 25,3 Fälle bei Frauen pro 100 000 Einwohner und Jahr, d. h. in der letzten Dekade wurde eine jährliche Steigerung der Inzidenz von 6,1 % bei Männern und von 2,8 % bei Frauen ermittelt. Kein anderer solider Tumor (außer epitheliale Hauttumoren) verzeichnet eine ähnlich hohe Steigerung der Inzidenzraten wie das maligne Melanom.

Eine längerfristige Krebsregistrierung wurde in den westlichen Bundesländern nur im Saarland durchgeführt, welches etwa 1 Mio. Einwohner umfasst. Hier entwickelten sich die altersstandardisierten Inzidenzraten im Zeitraum von 1970–2009 bei Männern von 3 Fällen auf 22 Fälle und bei Frauen von 3 Fällen auf 20 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr; damit betrug der Anstieg über diese vier Dekaden bei Männern und Frauen jährlich ca. 17 % [3].

Das Krebsregister der ehemaligen DDR umfasst für das maligne Melanom den Zeitraum von 1970–1989. In diesem Zeitraum war sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten von 3 Fällen auf 7 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr erkennbar und damit ein jährlicher Anstieg von 13 % [4]. Damit ist ein ähnlicher Trend vorhanden wie im Krebsregister des Saarlandes.

Die verfügbaren Daten zur Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland lassen sich wie folgt zusammenfassen: Im Zeitraum von 1970–2012 ist in Deutschland ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten des Melanoms von 3 Fällen auf 19 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr erkennbar. Damit ist die Inzidenz des Melanoms über fast vier Dekaden um das Siebenfache (700 %) gestiegen. Bisher ist nicht erkennbar, dass der Trend zu steigenden Inzidenzraten abflacht oder reversibel wird. Somit ist eine Verdopplung der Inzidenzraten bei Männern in den nächsten 20 Jahren und bei Frauen in den nächsten 30 Jahren zu erwarten. Bereits im ersten Jahr nach Einführung der Hautkrebsfrüherkennung als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung sind die Erkrankungsraten um 15–20 % angestiegen [2].

In Europa wurden die höchsten Anstiege der Inzidenzraten in den skandinavischen Ländern beschrieben, aber auch in Mittel- und Südeuropa wurden erhebliche Anstiege der Inzidenz verzeichnet. Die höchsten Inzidenzraten in Europa finden sich in Schweden, Norwegen und Dänemark, die niedrigsten Inzidenzraten in den mediterranen Ländern. Dieser Nord-Süd-Gradient wird zum einen dadurch erklärt, dass die mediterranen Bevölkerungen einen stärker pigmentierten Hauttyp haben und daher weniger gefährdet durch Sonnenexposition sind, zum anderen dadurch, dass die mediterranen Bevölkerungen andere Freizeitgewohnheiten haben und sich weniger der Sonne exponieren.

Die höchsten Inzidenzraten weltweit wurden in Australien und Neuseeland beschrieben. Hier fanden sich Inzidenzraten von 50–60 Fällen/100 000 Einwohner und Jahr. Das maligne Melanom gehört in diesen Bevölkerungen zu den häufigsten Tumoren überhaupt. Dabei wurden die höchsten Inzidenzen in den äquatornahen, nördlichen Gebieten wie in Queensland/Australien beobachtet. Hier wurden Inzidenzen bis zu 60 Fällen/100 000 Einwohner und Jahr registriert. Diese Zahlen zeigen, bis zu welchen Größenordnungen die Inzidenz des malignen Melanoms in weißen Bevölkerungen ansteigen kann.

Auch für die Mortalitätsraten ist in den letzten vier Dekaden eine deutliche Steigerung erkennbar. Im Krebsregister des Saarlandes fand sich eine Steigerung der Mortalitätsraten im Zeitraum von 1970–2009 von ca. 1,5 auf 4,2 Fälle/100 000 Einwohner und Jahr bei Männern (Steigerung um 280 %) und von ca. 1,5 auf 3,8 Fälle/100 000 Einwohner und Jahr bei Frauen (Steigerung um 250 %). Für die Jahre von 1999 bis 2012 liegen Zahlen für Gesamtdeutschland vor. Hier fand eine Steigerung der rohen Sterberate von 2,6 auf 4,1 Fälle/100 000 Einwohner bei Männern und von 2,3 auf 3,0 Fälle/100 000 Einwohner bei Frauen statt [5].

Es ist wichtig zu sehen, dass der Anstieg der Mortalitätsraten deutlich geringer ausfällt als der der Inzidenzraten, insofern kann von einer relativen Stabilisierung der Mortalitätsraten ausgegangen werden. Der wichtigste Grund für die relative Stabilisierung der Mortalitätsraten bei nach wie vor stark steigenden Inzidenzraten dürfte in der verbesserten Frühdiagnose von prognostisch günstigeren Tumoren liegen. Ob das 2008 eingeführte gesetzliche Hautkrebs-Screening die Mortalitätsraten senken kann, werden zukünftige Auswertungen zeigen müssen [6, 7].

Zur Ätiologie des Melanoms sei auf die S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/> verwiesen.



## 4. Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

### 4.1. Klassifikation

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
<b>EK</b>	Die aktuelle AJCC-Klassifikation sollte der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein.	
	Konsensstärke: 100 %	

#### C. A. Sander

Die AJCC-Klassifikation beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des malignen Melanoms.

Eine Tumorklassifikation ist eine entscheidende Grundlage für die Einordnung von Tumoren. Die Leitlinien zur Behandlung beruhen auf der aktuellen TNM-Klassifikation. Zum Zeitpunkt der Konsultationskonferenz dieser Version der Leitlinie war dies die TNM-Klassifikation der AJCC aus dem Jahr 2009 [8]. Hier wurden auf Basis einer multivariaten Analyse 30 946 Patienten mit malignem Melanom in den Stadien I, II, III und 7972 Patienten im Stadium IV untersucht.

Die Tumordicke nach Breslow ist der wichtigste prognostische Faktor in den Primärstadien des Melanoms. Die Tumordickenklassen wurden mit der AJCC-Klassifikation von 2001 neu definiert ( $\leq 1,0$  mm, 1,01–2,0 mm, 2,01–4,0 mm,  $> 4$  mm). Im Unterschied zu vorhergehenden Klassifikationen wird bei der Klassifikation von 2009 neben der Tumordicke und Ulzeration auch die Mitoserate bei Primärmelanomen von einer Tumordicke  $\leq 1$  mm einbezogen.

Aufgrund der derzeitigen Studiendaten kann eine generelle Empfehlung für die Messung der Mitoserate ausgesprochen werden. Als Basis dient vor allem auch die Publikation von Azzola et al. der Sydney Melanoma Unit. Es konnte gezeigt werden, dass die Mitoserate einen besonders starken prognostischen Aussagewert bei dünnen Melanomen bis zu 1 mm Tumordicke hat. Diese Ergebnisse wurden bei 3600 Patienten zwischen 1960 und 2000 erzielt. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Mitoserate signifikant mit dem 10-Jahres-Überleben korreliert [9].

**Tabelle 4: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009)**

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1 <sup>#</sup>
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; # Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.

**Tabelle 5: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009)**

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) <sup>+</sup> b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) <sup>+</sup> b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

+ Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

**Tabelle 6: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009)**

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal  Erhöht

**Tabelle 7: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009)**

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 Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	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	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionale Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbaackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Im Januar 2017 wurde die 8. Fassung der AJCC Klassifikation publiziert [10]. Diese ist ab dem 01.01.2018 verbindlich umzusetzen [11].

**Tabelle 8: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)**

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürretiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0.8mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0.8mm	mit Ulzeration
	0.8 mm – 1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0–2.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	>1.0–2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0–2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	mit Ulzeration

**Tabelle 9: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)**

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits andersweitig entfernt).  Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht oligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten <b>ODER</b> Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten <b>ODER</b> Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten <b>ODER</b> Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten <b>ODER</b> „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
N3a	Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N3c	Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

**Tabelle 10: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)**

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH-Wert
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen i.B. der Haut, Weichteile inkl. Muskel und /oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1a(0)		normal
M1a(1)		erhöht
M1b	Fernmetastasen i.B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1b(0)		normal
M1b(1)		erhöht
M1c	Fernmetastasen i.B. anderer viszeraler Lokalisationen OHNE ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c(0)		normal
M1c(1)		erhöht
M1d	Fernmetastasen i.B. des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1d(0)		normal
M1d(1)		erhöht



**Tabelle 11: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - klinisch (AJCC 2016 / UICC 2016)**

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	
T2b	N0	M0	
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

**Tabelle 12: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016)**

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	
T1a-T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jedes N $\geq$ N1	M0	
T4b	N1a-N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jedes T, Tis	Jedes N	M1	IV

## 4.2. Klinische Diagnose

4.2.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2018
<b>EK</b>	Die Inspektion des Patienten ohne Hilfsmittel ist geeignet, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen.	
	Konsensstärke: 100%	

4.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dermatologen sollen zur Diagnostik pigmentierter und nicht-pigmentierter Haut-, und Nagelveränderungen die Dermatoskopie anbieten und in der Dermatoskopie ausgebildet sein.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [12] De-novo-Recherche für Nägel und Schleimhautläsionen: [13-15]	
	Konsensstärke: 100 %	

### A. Blum, M. Capellaro, C. Czeschik

Die Ganzkörperuntersuchung schließt die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit ein (siehe auch [S3-Leitlinie Früherkennung und Prävention von Hautkrebs](#)). Die klinische Untersuchung soll auch im Rahmen der Nachsorge in regelmäßigen Intervallen wiederholt werden, siehe hierzu Kapitel 8.4.

Die Dermatoskopie (Dermoskopie, Epilumineszenzmikroskopie) ist eine Technik zur vergrößernden Darstellung von Hautläsionen mithilfe einer Lupe. Zur Verringerung der Reflexion wird eine Flüssigkeit zwischen Linse und Haut aufgetragen oder polarisiertes Licht verwendet. „Mithilfe dieser Technik können diagnostische Eigenschaften der Hautveränderungen visualisiert werden, die mit bloßem Auge nicht erkennbar sind [16-19].

In Metaanalysen von Studien aus unterschiedlichen klinischen und experimentellen Settings ist gezeigt worden, dass Dermatoskopie die diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von Melanomen erhöht [20, 21].

In einer Metaanalyse von neun prospektiven, in klinischem Setting durchgeführten Studien wurde festgestellt, dass die diagnostische Genauigkeit, ausgedrückt als relative diagnostische Odds Ratio, der Dermatoskopie 15,6-mal [95 % CI 2,9–83,7] höher als die der Inspektion mit bloßem Auge lag [22-32].

Die Studien unterlagen in unterschiedlichem Ausmaß einem Verification-Bias, da in der Regel nur in der Dermatoskopie auffällige Läsionen der Sicherung durch den Goldstandard, d. h. die histologische Untersuchung, unterzogen wurden. In diagnostischen Studien, die diesem Bias unterliegen, kann die Rate an falsch negativen Befunden nicht erhoben werden.

Diese Metaanalyse beschränkte sich auf Studien, die beide Methoden innerhalb der Studie direkt verglichen. Die Sensitivität der Dermatoskopie war 18 % [95 % CI 9 %-27 %];  $p = 0,002$  höher als die der reinen Inspektion. Eine Auswirkung der Dermatoskopie auf die Spezifität konnte nicht gezeigt werden [32]. Der Einsatz der Dermatoskopie durch unerfahrene bzw. nicht geschulte Untersucher führte jedoch nicht zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit gegenüber der reinen klinischen Inspektion.

Eine Aussage über die Spezifität kann auch anhand der Exzisionsraten benigner Hautveränderungen getroffen werden, die in dieser Metaanalyse nicht untersucht wurden.

Zwei Studien deuten auf eine verringerte Exzisionsrate benigner Läsionen durch den Einsatz der Dermatoskopie (reduziertes Verhältnis benigner zu maligner exzidierten Läsionen; Reduktion der Anzahl an Patienten, die zur Biopsie überwiesen werden), und erbringen indirekt Beweise dafür, dass sich die Spezifität der Untersuchung pigmentierter Läsionen im Facharztbereich durch den Einsatz der Dermatoskopie erhöht [27, 28].<sup>2</sup>

Über positive und negative prädiktive Werte wurde in den Metaanalysen keine Aussage getroffen.

Generell scheint der Einsatz der Dermatoskopie eher den negativen als den positiven prädiktiven Wert im Vergleich zur klinischen Inspektion zu verbessern [22, 23].

„Bezüglich des Einsatzes der Dermatoskopie in der allgemeinmedizinischen Versorgung existieren weniger Studien. Alle drei Studien, die in diesem Bereich durchgeführt wurden (eine davon mit Allgemeinmedizinerinnen und unerfahrenen Fachärztinnen bzw. Ärzten in Weiterbildung), zeigen konsistent eine verbesserte Sensitivität der Diagnose des Melanoms oder der Identifikation verdächtiger Läsionen, die eine Biopsie erfordern, durch die Dermatoskopie [22, 34, 35]. Es ist zu beachten, dass diese Studien sämtlich mit Klinikern durchgeführt wurden, die in der Dermatoskopie geschult waren (z. T. allerdings lediglich durch Seminare oder Literatur).“<sup>2</sup>

Aus diesem Grund und auch in Übereinstimmung mit anderen Studien [36] ist ein formales Training in der Dermatoskopie notwendig, um eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit zu erreichen.

Für die Dermatoskopie besteht der Empfehlungsgrad A bei einem Evidenzlevel von 1b. Jedoch ist der Einsatz der Dermatoskopie keine gewünschte Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Die Dermatoskopie war weder 2003/04 Bestandteil des ersten großen Hautkrebs-Screenings in Schleswig-Holstein noch bei den von 2008 bis 2013 durchgeführten zweijährlichen Hautkrebsuntersuchungen der gesetzlich versicherten deutschen Bevölkerung ab dem Alter von 35 Jahren [6].

Bei der Untersuchung nicht bzw. gering pigmentierter Hautveränderungen sowie Veränderungen von Nägeln und der Mukosa, sofern dermatoskopisch zugänglich, zeigt der Einsatz der Dermatoskopie Vorteile in der Differenzierung von benignen zu malignen Tumoren [13-15, 37, 38].

---

<sup>2</sup> 33. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working, P., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008. S. 29

### 4.2.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie

4.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die sequenzielle digitale Dermatoskopie kann die Früherkennung von malignen Melanomen, die keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, in der Verlaufskontrolle verbessern.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Leitlinienadaptation: [33]	
	Konsensstärke: 100 %	

4.5.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>3b</b>	Die Ganzkörperphotographie stellt eine Möglichkeit zur Früherkennung von malignen Melanomen in Risikokollektiven dar.	
	Leitlinienadaptation: [33]	
	Konsensstärke: 100%	

#### M. Kaatz, A. Blum

Die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD) beruht auf dem Prinzip der Dermatoskopie, ermöglicht jedoch durch die Speicherung und digitale Analyse des Bildmaterials zusätzliche Aussagen zu den aufgenommenen pigmentierten Läsionen. Einerseits können damit kurzfristige Veränderungen bei auffälligen Läsionen (1-3 Monate) aufgedeckt werden, andererseits kann ein mittel- bis langfristiges Screening erfolgen. Gegenüber der alleinigen Dermatoskopie besteht der Vorteil, über den Verlauf auch Veränderungen zu detektieren, die keine typischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, jedoch eine morphologische oder farbliche Dynamik besitzen.

Zur sequenziellen digitalen Dermatoskopie wurden in der australischen Leitlinie vier Studien in unterschiedlichen klinischen Settings herangezogen.

Haenssle et al. [39, 40] konnten eine Verbesserung in der Früherkennung von malignen Melanomen im Vergleich zur Routinedermatoskopie von 17 % nachweisen bei einem Follow-up von im Mittel 32 Monaten. Die Rate der exzidierten Melanome lag unter allen Exzisaten bei 8,3 %.

In einer Studie von Kittler et al. [41] erfolgte eine histopathologische Untersuchung von 499 pigmentierten Läsionen nach unterschiedlich langem Follow-up (1,5-4,5 Monate, 4,6-8,0 Monate und > 8 Monate). Unter den Exzisaten wurden insgesamt 92 Melanome nachgewiesen. 61,8 % respektive 45 % bzw. 35,1 % dieser Melanome wiesen mit zunehmender Dauer des Follow-ups jeweils keine typischen dermatoskopischen Merkmale für ein Melanom auf, hatten sich jedoch im Verlauf in der SDD verändert.

Der Zeitraum für die Verlaufsbeobachtung einer Läsion sollte nach den Ergebnissen dieser Studie 1,5-4,5 Monate bzw. zur Kontrolle 6-12 Monate betragen.

Auch in den Untersuchungen von Robinson [42] und Menzies [43] konnten durch die zusätzliche Anwendung der SDD frühinvasive Melanome nachgewiesen werden, die nach rein dermatoskopischen Kriterien unauffällig waren. Die Ratio zwischen exzidiertem Nävus und Melanom war dabei entscheidend von der Kriterienauswahl abhängig, insbesondere eine moderate Größenzunahme (< 5 %) war nur mit einem geringen Risiko eines Melanomnachweises verbunden.

In einer aktuellen Untersuchung von Menzies et al. [44] wurde die Wertigkeit von Dermatoskopie und SDD nach Schulung von 63 Allgemeinmedizinerinnen in Australien und Neuseeland untersucht. Durch die Anwendung der Dermatoskopie allein wurde eine Reduktion der Exzisionsrate um 19,3 %, bei zusätzlicher Anwendung der SDD um 70,6 % erreicht (Einschluss von insgesamt 374 pigmentierten Läsionen). Allerdings bestand auch in dieser Studie ein Identifikationsbias, da nicht alle Läsionen histologisch untersucht wurden.

### Ganzkörperphotographie

„Die Ganzkörperphotographie dient der frühzeitigen Erkennung von Melanomen bei Risikopatienten (zum Bsp. im Rahmen des FAMMM-Syndroms).“<sup>3</sup>

In den meisten Untersuchungen zur Ganzkörperphotographie werden keine separaten Vergleiche zu anderen Untersuchungsmethoden (SDD) hergestellt. In den Studien von Tiersten [45], Wang [46], MacKie [47], Feit [48], Kelly [49] sind oft bei gleichzeitiger Durchführung, aber ohne separate Betrachtung einer Dermatoskopie und körperlichen Untersuchung, Vorteile bei der Früherkennung eines malignen Melanoms mit einer verringerten Biopsierate nachgewiesen worden.

Durch Goodson et al. [50] wird ein Vergleich zu einem historischen Vergleichskollektiv hergestellt. Dabei wird für die Ganzkörperphotographie eine Verringerung der Resektiionsrate und eine Verbesserung der Ratio malignes Melanom zu Nävus nachgewiesen.

## 4.2.2. Konfokale Laserscanningmikroskopie und andere Verfahren

4.6.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Level of Evidence <b>2A</b>	Die konfokale Lasermikroskopie kann die Unterscheidung zwischen malignen Melanomen, dysplastischen Nävi und anderen pigmentierten Läsionen verbessern und die Rate unnötiger Operationen reduzieren.	
	De-novo-Recherche: [51-53]	
	Konsensstärke: 95%	

### M. Kaatz, A. Blum

Die konfokale Laserscanningmikroskopie (CLSM) ist ein lichtmikroskopisches Verfahren, das im Unterschied zu einer konventionellen Lichtquelle einen Laserstrahl zur punktuellen Abrasterung von Objekten nutzt. Die Bildgebung des Laserscanningmikroskops beruht auf der Reflektanz, die sich aus der Reflexion und Streuung von Licht in

<sup>3</sup> 33. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working, P., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008. S. 30

den untersuchten Gewebsabschnitten zusammensetzt. Das Verfahren ermöglicht eine Beurteilung der Epidermis und der oberen Dermis bis in eine Tiefe von ca. 250 µm mit einer lateralen Auflösung von 1–2 µm und einer axialen Auflösung von 3–5 µm.

Auf dieser Basis erfolgte in drei Metaanalysen eine Auswertung der bisher zur Verfügung stehenden Daten.

In einer Metaanalyse von Stevenson wurde der Fokus ausschließlich auf die Identifizierung von Melanomen aus klinisch unklaren Läsionen gelegt [51]. Es wurden insgesamt fünf histologisch kontrollierte Studien, in denen 909 Läsionen untersucht werden konnten, einbezogen und ausgewertet. Per Läsion wurde eine Sensitivität von 93% [95% CI 89-96] und eine Spezifität von 76% [95% CI 68-83] bestimmt. Die Rate der histologisch nachgewiesenen Melanome lag in den Untersuchungen zwischen 29 und 37%.

In einer weiteren Metaanalyse von Rahman wurden insgesamt 8 Studien einbezogen, darunter auch Studien, die neben melanozytären Läsionen zusätzlich Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome beurteilt haben [52]. Innerhalb der Metaanalyse ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 91,4% [95% (CI), 87-95] und eine Spezifität von 79,9% [95% CI, 76-83] bezüglich der Diagnose Melanom.

In einer aktuellen Metaanalyse wurde die CLSM auf ihre Wertigkeit in der Beurteilung maligner Hauttumoren ausgewertet [53]. In dieser Arbeit wurden insgesamt 21 Studien identifiziert. In acht der Studien wurden ausschließlich Melanome untersucht. Dabei konnte eine Gesamtzahl von 1400 Läsionen ausgewertet werden. Die Sensitivität lag in diesen Untersuchungen bei 92,7% [95% CI 90-95] und die Spezifität bei 78,3% [95%CI 76-81]. In acht weiteren Studien mit insgesamt 1825 Läsionen wurden neben Melanomen auch Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome untersucht. Hier lag die Sensitivität bei 94,5% und die Spezifität bei 85,4%. Die Studien unterschieden sich sowohl von der Anzahl der teilnehmenden Zentren (monozentrisch, multizentrisch) als auch der Anzahl (1-5) und der Expertise der Untersucher. Gleichzeitig sind sowohl retrospektive als auch prospektive Untersuchungen einbezogen wurden.

Die Studien unterlagen in unterschiedlichem Maße einem Verification-Bias, das heißt, es wurden nicht alle Läsionen einer histologischen Untersuchung unterzogen bzw. die CLSM mit der Dermatoskopie verglichen. In einigen Studien wurden auch überlappende Patientenkollektive untersucht. Mit dem QUADAS-2 Test konnte jedoch insgesamt eine hohe Studienqualität für den Bereich Melanom festgestellt werden. Die Sensitivität (91,4-94,5%) und Spezifität (76,0-85,4%) lag in allen Metaanalysen auf einem ähnlichen Niveau.

Gleichzeitig konnte in einer Studie von Farnetani (2015) nachgewiesen werden, dass die Untersuchungsergebnisse auch durch eine größere Gruppe von Untersuchern reproduzierbar sind. 8 Untersucher haben 100 Läsionen (MM, melanozyäre Nävi und andere pigmentierte Läsionen sowie Basalzellkarzinome) mit CLSM untersucht. Dabei wurde eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 79,3% erreicht.

In einer Studie von Alarcon wurde untersucht, ob sich mit der CLSM die Number needed to treat (NNT: Zahl der notwendigen Behandlungen) bei Melanomverdacht reduzieren lässt [54]. In die Studie wurden 343 Patienten, die mindestens eine suspektae Läsion aufwiesen, einbezogen und in drei Gruppen untersucht (Dermatoskopie allein, CLSM und Dermatoskopie, CLSM allein). Zwischen den Gruppen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede mit einer Senkung der NNT von 3,73 auf 1,12, insbesondere die deutlich höhere Spezifität sprach für eine Zunahme der CLSM zur Dermatoskopie, um die Rate unnötiger Exzisionen zu reduzieren.

In einer weiteren Studie von Pellacani konnte bei der Untersuchung an 1005 Patienten ebenfalls eine deutliche Reduktion der für die Diagnosestellung eines Melanoms notwendigen Exzisionen nachgewiesen werden (6,8 vs. 14,6), die in einer weiteren Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe auch zu einer relevanten Kostenreduktion 2016

durch die Vermeidung von Resektionen benigner Läsionen führen würde [55, 56].

In zahlreichen weiteren Untersuchungen konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität sowohl bei sehr dünnen als auch nodulären Läsionen nachgewiesen werden, ebenso gelang eine gute Differenzierung zu pigmentierten Basalzellkarzinomen, anderen Pigmentläsionen und Naevus Spitz. Für die CLSM besteht deshalb eine ausreichende Datenbasis um eine Evidenz-basierte Empfehlung zu erstellen.

### **Elektrische Impedanzspektroskopie**

Das System basiert auf der Messung der elektrischen Impedanz, die mit einer kurzen Messung im Bereich der Läsionen bestimmt wird. Bisher liegt zu dieser Technik eine internationale multizentrische Studie vor, an der 22 Kliniken teilgenommen haben [57]. Insgesamt 2416 Läsionen bei 1943 Patienten wurden ausgewertet. Unter diesen Läsionen wurden 265 Melanome diagnostiziert (112 in situ, 153 invasiv). Die Methode hatte eine Sensitivität von 96,6% (256 von 265 Melanomen) und eine Spezifität von 34,4%.

### **Multiphotonenlasertomographie**

Die Multiphotonenlasertomographie (MPT) ist eine nicht invasive Untersuchungstechnik, mit der sowohl zelluläre als auch extrazelluläre Strukturen mit subzellulärer Auflösung beurteilt werden können. Die MPT beruht auf der Anregung biogener Fluorophore durch zwei oder mehr langwellige Photonen geringer Energie und der Induktion von second harmonic generation (SHG). Es wird eine Auflösung von bis unter einem Mikrometer erreicht.

Zur MPT liegt gegenwärtig eine prospektive Studie vor, in der 83 melanozytäre Läsionen untersucht wurden. Die Untersuchung erfolgte sowohl in vivo als auch ex vivo, wobei nicht alle Läsionen parallel untersucht wurden. Dabei wurde durch vier unabhängige Untersucher im verblindeten Setting eine Sensitivität zwischen 71 und 95 % erreicht bei einer Spezifität zwischen 69 und 97%.

In einer Studie von Seidenari wurde neben der Multiphotonenlasertomographie auch eine FLIM-Messung (Fluorescence lifetime imaging) angewendet [58]. Nach einer Trainingsphase wurden insgesamt 125 Läsionen untersucht. Dabei sind eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98% bzgl. der Diagnose Melanom (n=25) erreicht wurden.

In einer Untersuchung von Balu wurde zudem an einer kleinen Anzahl (n=15) melanozytärer Läsionen mit und ohne Dysplasien sowie Melanomen ein 9-Punkte-Score entwickelt, der ein hohes Diskriminationspotential aufwies [59].

### **Multispektralanalyse**

Zur multispektralen digitalen Dermatoskopie liegen mehrere Studien vor. In einer Studie von Elbaum wurden insgesamt 63 Melanome und 183 Naevi untersucht [60]. Die Diagnose wurde von zwei Dermatopathologen validiert. In dieser Studie konnte je nach Auswertemodus eine Sensitivität zwischen 95-100% und eine Spezifität zwischen 68 und 84% festgestellt werden. In einer weiteren prospektiven Studie an drei Kliniken und vier Praxen wurden insgesamt 1383 Patienten mit 1831 Läsionen untersucht [61]. Darunter konnten 127 Melanome identifiziert werden. Die Sensitivität in dieser Studie



betrug 98,4% (125/127 Melanomen), die Spezifität lag bei 9,9%. In einer Studie von Hauschild wurden durch eine Gruppe erfahrener Dermatologen 130 Einzelläsionen bewertet [62]. Dabei war die Sensitivität durch Multispektralanalyse höher als durch alleinige Auswertung klinischer und dermatoskopischer Bilder durch die Experten. Die Spezifität war auch in dieser Studie gering.

### **Optische Kohärenztomographie**

Die Grundlage der optischen Kohärenztomographie (OCT) bildet die Weißlichtinterferometrie. Dabei wird die Laufzeit eines Signals innerhalb der Gewebeprobe mit einem Referenzsignal bekannter optischer Weglänge verglichen. Das Untersuchungsverfahren ermöglicht eine Eindringtiefe bis zu einem Millimeter und eine Auflösung von 15 µm.

Zur OCT liegen mehrere Untersuchungen zur Beurteilung melanozytärer Läsionen vor, in denen potentielle Differenzierungskriterien beschrieben werden. In einer multizentrischen prospektiven Studie von Gambichler an einem HD-OCT-System wurden insgesamt 93 Läsionen (davon 27 Melanome) untersucht [63]. Dabei wurde eine Sensitivität von 74,1% [95% CI 54–89] und eine Spezifität von 92,4% [95% CI 83–98] erreicht.

### **Raman-Spektroskopie**

Bei der Ramanspektroskopie wird die inelastische Streuung von Licht an Molekülen und Festkörpern untersucht. In einer Studie von Lim et al. wurden mehrere spektrale Untersuchungsmethoden, unter anderem auch die Ramanspektroskopie eingesetzt [64]. Dabei wurde an einer kleinen Patientengruppe (12 Melanome, 17 benigne Pigmentläsionen) eine 100%ige Sensitivität und Spezifität erreicht. Signifikante Unterschiede zwischen Nävi (n=41) und Melanomen (n=15) wiesen auch Philipsen nach, ohne jedoch eine Spezifität und Sensitivität für das Verfahren anzugeben [65].

Für die weiteren Untersuchungstechniken sind die vorliegenden Daten bisher nicht ausreichend, eine evidenzbasierte Empfehlung zu erstellen. Einige der Verfahren müssen aber aufgrund ihrer hohen Sensitivität und/oder Spezifität weiterhin beobachtet werden und auf ihre Überlegenheit zu den bisher in der Routine eingesetzten und evaluierten Verfahren geprüft werden.

## 4.3. Primärexzision

4.7.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom soll dieses primär mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### C. Rose

Voraussetzung zur abschließenden histologischen Diagnosesicherung eines malignen Melanoms ist die Beurteilung des Gesamttumors, sodass eine komplette Exzision notwendig ist. Wichtige histologische Kriterien sind hierbei Beurteilung der Symmetrie des Tumors und die Beurteilung der jeweils lateralen Begrenzung [66]. Bei der Exzision wird ein lateraler Sicherheitsabstand von ungefähr 2 mm empfohlen, zur Tiefe sollte bis ins Fettgewebe exzidiert werden. Ein größerer Sicherheitsabstand zerstört Lymphabflusswege und behindert eine eventuelle Auffindung eines Wächterlymphknotens in der weiteren Diagnostik [67].

Eine Flachexzision wird bei Verdacht auf ein malignes Melanom nicht empfohlen. Bei einer solchen wird der Tumor oft nicht sicher im Gesunden entfernt, sodass sich nicht alle lateralen Schnittränder und die Tumorbasis histologisch beurteilen lassen.

In besonderen Situationen, insbesondere bei großen, flächigen Tumoren im Gesicht oder in akraler Haut, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass sich durch dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose für die Patienten ergibt [68-70].

Bei einer Probeentnahme kann eine Stanzbiopsie, eine Flachbiopsie oder eine spindel-förmige Exzision durchgeführt werden. Die verschiedenen Biopsietechniken besitzen jeweils Vor- und Nachteile. Eine Flachbiopsie ist i. d. R. breiter und erlaubt eine bessere Beurteilung des epithelialen Anteils. Eine Stanzbiopsie stellt i. d. R. tiefere Anteile des Koriums dar [67, 69, 71].

Besondere Bedeutung kommt bei einer Probebiopsie der Kommunikation zwischen Klinikern und Histopathologen zu. Um Fehldiagnosen und eine Verzögerung der Diagnose zu vermeiden, muss dem Histopathologen mitgeteilt werden, dass eine Probebiopsie aus einem größeren Tumor vorliegt, wobei die Entnahmestelle aus der Läsion exakt anzugeben ist (z. B. Randbereich, knotige Anteile, Regressionszone). Die Mitübersendung eines klinischen Bildes kann hilfreich sein [69].

Bei klinisch sehr sicherer Diagnose eines malignen Melanoms kann primär eine Versorgung mit definitivem Sicherheitsabstand und ggf. weiteren notwendigen chirurgischen Therapien erfolgen.

### 4.3.1. Sicherheitsabstand bei Primärexzision

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [72]	
	Konsensstärke: 100 %	
Stadium	Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
pT1, pT2	≤ 1-2 mm	1 cm
pT3, pT4	2,01-> 4,0 mm	2 cm
	Konsensstärke: 100 %	

4.9.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Die endgültige Entscheidung für abweichende Sicherheitsabstände sollte der Operateur im Einverständnis mit dem informierten Patienten treffen, auch in Abhängigkeit der speziellen anatomischen Lokalisation des Tumors und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik.	
	Konsensstärke: 100 %	

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Exzision bis ins subkutane Fettgewebe ist ausreichend, eine Resektion der Faszie bringt keine zusätzlichen Vorteile.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [73]	
	Konsensstärke: 96 %	

#### E. Dippel, D. Dill

Die chirurgische Exzision ist die einzige kurative Behandlung des Melanoms. Unter der Vorstellung, dass in Abhängigkeit von der Tumordicke Mikrometastasen oder Tumorzellverbände die Prognose beeinflussen, sollte die Exzision so durchgeführt werden, dass der Primärtumor vollständig entfernt wird. Die operative Entfernung der Faszie hat keinen Einfluß auf die Rezidivrate oder das Überleben [74]. Die Exzision sollte

dabei zur Tiefe bis zur Faszie durchgeführt werden. In besonderen Lokalisationen wie dem Gesicht oder dem Halsbereich, die keine kontinuierliche Muskelfaszienstruktur zeigen, oder bei Adipositas, ist der vertikale Sicherheitsabstand den anatomischen Gegebenheiten anzupassen. Das Ausmessen und Einzeichnung des Resektionsrandes (klinisch) erfolgt durch den Operateur und ist anzugeben.

Die Sicherheitsabstände in Abhängigkeit zur Tumordicke nach Breslow wurden in 5 randomisierten Studien an 3296 Patienten untersucht und systematisch bewertet. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen kleinen (1–2 cm) und weiten (3–5 cm) Sicherheitsabständen zum Gesamtüberleben, jedoch eine Tendenz in Richtung Verringerung der Mortalität bei weiten Sicherheitsabständen (Daten vereinbar mit einer 15%igen Verringerung der Mortalität bei weitem vs. 5 % bei geringem Sicherheitsabstand [72]). Eine im Jahre 2015 publizierte Meta-Analyse und Wahrscheinlichkeitsevaluierung von 4233 Patienten verglich Sicherheitsabstände von 1 oder 2cm mit weiten Sicherheitsabständen von 3-5cm. Dabei zeigte die Gruppe der geringen Sicherheitsabstände (1-2cm) ein vermindertes Melanom-spezifisches Überleben [75].

Die Frage, welche Sicherheitsabstände optimal sind, konnte nicht durch derzeit vorliegende randomisierte Studien beantwortet werden. Nach der vorliegenden Evidenz kann davon ausgegangen werden, dass der seitliche Sicherheitsabstand keinen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen und damit auf die Gesamtüberlebensrate hat. Allerdings nimmt nach der Studie von Veronesi et al. [76] mit zunehmender Tumordicke und geringerem lateralen Sicherheitsabstand das Risiko für das Auftreten von lokoregionalen Rezidiven zu. Bei Melanomen bis zu 1 mm Tumordicke nach Breslow ist nach den vorliegenden Studiendaten ein Sicherheitsabstand von 1 cm ausreichend. Bei einer Tumordicke von 1–2 mm kommen nur 4 der 5 randomisierten Studien als Datengrundlage in Betracht. Eine direkte Vergleichbarkeit der Studien ist nicht gegeben, sodass Sicherheitsabstände von 1–2 cm empfohlen werden. Bei Melanomen über 2 mm Tumordicke zeigten Sicherheitsabstände von 1 cm vs. 3 cm bzw. 2 cm vs. 4 cm keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens, aber ein Abstand von 1 cm verfehlte nur knapp eine signifikante Reduktion des melanomspezifischen Überlebens. Weite Abstände über 2 cm konnten keinen statistischen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigen. Eine Studie, die 2 cm vs. 3 cm Sicherheitsabstand untersucht, liegt nicht vor. Die Daten zur Exzision von Melanomen mit einer Tumordicke > 4 mm sind limitiert. Ein Sicherheitsabstand von > 3 cm ist nicht vorteilhaft. Die Metaanalyse und Wahrscheinlichkeitsevaluierung von Wheatley et al., 2015 [75] der bisher durchgeführten kontrollierten randomisierten Studien zur Exzision von malignen Melanomen kommt zu dem Schluss, dass für geringe Sicherheitsabstände (1-2cm) keine Evidenz besteht, dass diese das Metastasenrisiko optimal reduzieren und dass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definitive Aussage zu optimalen Sicherheitsabständen getroffen werden können.

### 4.3.2. Sicherheitsabstand In-situ-Melanome

4.11.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
<b>EK</b>	Für In-situ-Melanome soll eine komplette Exzision mit histopathologischer Kontrolle durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 88 %	

#### E. Dippel, D. Dill

Bei histologischer Diagnose eines In-situ-Melanoms oder einer Lentigo maligna soll eine komplette Exzision erfolgen. Randomisierte kontrollierte Studien liegen derzeit nicht vor. Die bisherige Vorgabe von 5mm Sicherheitsabstand wurde daher in 3 Studien überprüft. Kunishige et al. [77] zeigten in einer prospektiven Patientenserie mit Melanoma in situ (1072 Patienten) die Überlegenheit von 9mm gegenüber 6mm Sicherheitsabständen. Auch MacKenzie Ross et al. [78] konnten in einer prospektiven Patientenserie von 11290 Patienten mit dünnen Melanomen (T1) eine erhöhte Rezidivrate beobachten, wenn die Sicherheitsabstände unter 8mm lagen. Joyce et al. [79] untersuchten 410 Patienten mit Melanoma in situ und fanden, dass der histologische Sicherheitsabstand größer 3mm sein sollte, das einem Sicherheitsabstand von in vivo > 5mm entspricht. Die Sicherheitsabstände sind in diesen Studien nicht randomisiert untersucht, dennoch deuten die Ergebnisse daraufhin, dass auch bei in situ Melanomen ein Sicherheitsabstand von 1cm, analog den Melanomen im Stadium I (T1) nach bisheriger Datenlage zu empfehlen ist. Hilfreich ist eine mikrographisch kontrollierte Chirurgie, um eine komplette Exzision zu gewährleisten [80-82].

### 4.3.3. Exzision mit 3-D-Histologie

4.12.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Bei malignen Melanomen (z. B. Lentigo-maligna-Melanom, akrale Melanome) an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, <b>können</b> reduzierte Sicherheitsabstände verwendet werden. Retrospektive Arbeiten zeigten unter Einsatz der 3-D-Histologie (mikrographisch kontrollierte Chirurgie) nicht vermehrt Lokalrezidive oder ein geringeres Gesamtüberleben. Da die Datenlage für diese Situation limitiert ist, sollte der Operateur die Entscheidung mit dem informierten Patienten zusammentreffen.	
	Konsensstärke: 88 %	

#### M. Möhrle

In retrospektiven Arbeiten zu Melanomen des Gesichts, der Nase, der Ohren, zu akral lokalisierten Melanomen, zu Lentigo-maligna-Melanomen und zu akrolentiginösen Melanomen waren reduzierte Sicherheitsabstände unter Einsatz der 3-D-Histologie im Vergleich zu den „konventionellen“ Sicherheitsabständen nicht mit vermehrten Lokalrezidiven oder einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert.

Die Entfernung von subungualen Melanomen mit 3-D-Histologie und tumorfreien Schnitträndern unter Einschluss der Nagelmatrix kann als weitere Strategie angesehen werden, Amputationen zu verhindern, ohne die Prognose zu beeinträchtigen.

Amputationen bei subungualen Melanomen sollten fortgeschrittenen Verläufen mit Knochen- oder Gelenkbefall vorbehalten bleiben [83-86].

#### 4.3.4. Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei malignen Melanomen (z. B. Lentigo-maligna-Melanom, akrale Melanome) an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, <b>können</b> reduzierte Sicherheitsabstände verwendet werden. Retrospektive Arbeiten zeigten unter Einsatz der 3-D-Histologie (mikrographisch kontrollierte Chirurgie) nicht vermehrt Lokalrezidive oder ein geringeres Gesamtüberleben. Da die Datenlage für diese Situation limitiert ist, sollte der Operateur die Entscheidung mit dem informierten Patienten zusammentreffen.	
	Konsensstärke: 88 %	

##### D. Dill

Bei einem kurativen Behandlungsansatz soll eine R0-Resektion angestrebt werden.

Das Vorhandensein von Resttumor (Residualtumor) nach (chirurgischer) Therapie wird mit der R-Klassifikation im Bezug auf den Primärtumor und seine lokoregionale Ausbreitung definiert: **R1 – mikroskopischer Residualtumor; R2 – makroskopischer Residualtumor**. Aufgrund der prognostischen Bedeutung wird sie auch für Fernmetastasen nach chirurgischer oder Kombinationstherapie angewendet. Diese Klassifikation wird nicht in gleicher Weise für Lymphknotendissektionen angewendet.

##### Primärtumorregion

R1- und R2-Residualtumoren umfassen das lokal persistierende Melanom durch unvollständige Exzision bzw. das Lokalrezidiv durch Satelliten- und/oder tumornahe In-transit-Metastasen. Bei fehlendem Hinweis auf weitere Metastasen ist die chirurgische Resektion Therapie der Wahl.

Dabei sind die Sicherheitsabstände der Nachresektion abhängig von der Tumordicke des Primärtumors. Bei unklarer Tumorausdehnung (Lentigo maligna, Lentigo-maligna-Melanom, Lokalrezidive) sind Mapping-Biopsien zur Festlegung der Resektionsgrenzen hilfreich [87].

Wenn das operative Vorgehen die Morbidität zu stark erhöht, kann im Einzelfall von den oben genannten Empfehlungen abgewichen werden. Eine mikrographische Schnittrandkontrolle sollte in dieser Situation durchgeführt werden [84, 88-90].

##### Lokoregionales Lymphabflussgebiet

Lymphogene Metastasierung korreliert mit einer Verschlechterung der Prognose. Therapieziel ist die lokale Tumorfreiheit. Zu unterscheiden sind hier Metastasierungswege des Lymphabstromgebietes (Satellitenmetastasen, In-transit-Metastasen, subkutane Metastasen) und Lymphknotenmetastasen bei bestehender Metastasierung auf dem Boden einer Lymphgefäßinvasion. Einzelne kutane bzw. subkutane Metastasen sollten vollständig chirurgisch (im gesunden Gewebe) reseziert werden, wenn dadurch Tumorfreiheit erlangt werden kann [91]. Dies betrifft sowohl die R1- als auch die R2-Situation. Ist das wiederholte Auftreten von Metastasen nicht mehr

chirurgisch kontrollierbar, sollten weitere Therapien in Betracht gezogen werden. Hier kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung: Strahlentherapie, hypertherme Extremitätenperfusion, Kryochirurgie, Elektrochemotherapie oder topische Medikamente etc. Die Entscheidung erfolgt auch in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten.

Die vollständige Entfernung der regionären Lymphknoten (Lymphknotendissektion) soll bei einer Metastasierung in die regionalen Lymphknoten durchgeführt werden. Dabei wird die komplette Dissektion (R0) angestrebt. Eine Nachresektion (Re-Dissektion) bei R1/R2-Situation zur Erreichung einer R0-Situation sollte durchgeführt werden. Bei einer R1-Resektion im Rahmen einer adäquat durchgeführten Lymphknotendissektion sollte eine additive Strahlentherapie erwogen werden (siehe ). Für den Fall einer inoperablen lokalen Situation sollte die weitere Therapie individuell nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz und in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen.

#### **Fernmetastasen**

Liegt die Perspektive einer potenziell kurativen Situation vor, sollte die R0-Resektion angestrebt werden.

Bei R1- und R2-Residualtumoren von Fernmetastasen nach chirurgischer Resektion (Stad. IV) ist ein individuelles Vorgehen zu wählen, abhängig vom Ausmaß der Melanomkrankung, systemischer oder anderer Therapieoptionen [92-97]. Liegt eine palliative Situation vor, sollte die Entscheidung nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz und in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen.

## 4.4. Radiotherapie des Primärtumors

4.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Lentigo-maligna-Melanomen, die aufgrund von Ausdehnung, Lage und/oder Alter des Patienten für eine operative Therapie nicht geeignet sind, sollte die primäre Radiotherapie eingesetzt werden. Hiermit lassen sich gute Tumorkontrollraten erzielen.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [98-100]	
	Konsensstärke: 100 %	

4.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren kann eine Radiotherapie mit dem Ziel der lokalen Kontrolle eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [101-103]	
	Konsensstärke: 100 %	

4.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei desmoplastischen Melanomen, die nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert wurden (< 1 cm bzw. R1/R2), sollte eine postoperative Radiotherapie durchgeführt werden, um die lokale Tumorkontrolle zu sichern.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [104-107]	
	Konsensstärke: 88 %	

### D. Vordermark

Vorliegende Daten zur definitiven Radiotherapie von Primärtumoren beziehen sich überwiegend auf Lentigo-maligna-Melanome. Es handelt sich dabei um Fallserien ausgewiesener Einrichtungen über einen langen Zeitraum [98-100]. Bei Lentigo-maligna-Melanom wurden unterschiedliche hypofraktionierte Konzepte (typische Dosierungen von 7 x 6 Gy, 10 x 4,5 Gy bis 10 x 10 Gy) mit sehr geringen Energien aus dem Grenzstrahl-, Weichstrahl- und Orthovolt-Bereich (15-175 kV) eingesetzt. Die höchsten Dosisangaben stammen aus den Konzepten mit den niedrigsten Energien (also der geringsten Eindringtiefe). Zielgebiet war die klinisch sichtbare Ausdehnung plus lateraler Sicherheitssaum von etwa 1 cm. Teilweise wurden noduläre Anteile im Vorfeld entfernt.



Eine langfristige Rezidivfreiheit nach Radiotherapie des Lentigo-maligna-Melanoms wurde damit in etwa 85 bis 95 % erreicht. Zur primären Radiotherapie nicht operabler Melanome anderer Typen liegen keine größeren Studien vor. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse bei diesen vergleichbar denen der palliativen Strahlentherapie von Metastasen sind und in der Mehrzahl der Fälle ein objektives Ansprechen, teilweise auch ein komplettes Ansprechen erreicht werden kann [108]. Daten zur postoperativen Strahlentherapie von Primärtumoren liegen insbesondere für das desmoplastische Melanom vor, da bei diesem Typ das Risiko für ein Lokalrezidiv besonders hoch ist. In kleineren Fallserien erfolgte nach primärer Resektion oder nach Rezidivresektion bei desmoplastischem Melanom eine postoperative Radiotherapie mit median 48 bis 50 Gy [104, 105, 107]. Die bestrahlten Patienten wiesen überwiegend knappe Schnittränder (< 1 cm) oder eine R1- bzw. R2-Situation auf. Die bestrahlten Patienten erreichten eine langfristige lokale Tumorkontrolle in 91 bis 100 %. In einer Kohortenstudie mit Vergleich zweier Subgruppen von Patienten mit desmoplastischem Melanom ohne bzw. mit postoperativer Radiotherapie (überwiegend 48–50 Gy) wies das bestrahlte Kollektiv signifikant schlechtere Prognosefaktoren auf (Schnittrand positiv oder  $\leq 1$  mm in 5 % vs. 49 %, Breslow > 4 mm in 82 % vs. 41 %, Clark-Level V in 89 % vs. 52 %)[109]. Die Lokalrezidivrate betrug 6 % in der Gruppe mit alleiniger OP und 7 % in der negativ selektierten Gruppe mit OP gefolgt von adjuvanter Radiotherapie. Für ein Kollektiv mit desmoplastischem Melanom, das mit alleiniger weiter Exzision (Schnittrand > 1 cm) ohne Strahlentherapie behandelt wurde, wird eine Lokalrezidivrate von nur 4 % berichtet [110].

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten, dass eine postoperative Radiotherapie bei desmoplastischem Melanom, einem häufig primär lokal rezidivierenden Melanom, bei ausreichendem operativem Sicherheitsabstand (> 1 cm) zwar nicht erforderlich ist, bei knapperen Schnitträndern oder sogar R1- oder R2-Situation aber eine hohe Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle sichern kann.

Daten zur Rolle einer postoperativen Radiotherapie des Primärtumors bei anderen Typen als dem desmoplastischen Melanom liegen kaum vor. Einige Arbeiten befassen sich mit der postoperativen Radiotherapie kutaner Melanome, überwiegend im Kopf-Hals-Bereich, sind aber aufgrund fehlender Angaben zu Patientencharakteristika und zur lokalen Tumorkontrolle nicht aussagekräftig [102, 103]. In einer Fallserie von 79 Patienten mit kutanem Melanom im Kopf-Hals-Bereich, bei denen nach weiter Exzision (Schnittrand 2–4 cm) aufgrund der Tumordicke (> 1,5 mm oder Clark-Level  $\geq$  IV) eine hypofraktionierte Radiotherapie (30 Gy in Fraktionen zu je 6 Gy) durchgeführt wurde, betrug die lokoregionale Kontrollrate nach fünf Jahren 87 % [101]. Aufgrund der dominanten distanten Metastasierung wird ein möglicher Einfluss einer Radiotherapie auf das Überleben aber nicht angenommen.

Falls bei einem Nicht-Lentigo-maligna-Melanom eine primäre oder postoperative Radiotherapie mit kurativer Zielsetzung indiziert ist, sollte diese mit 50–70 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche) unter Miterfassung eines Sicherheitsabstandes von ca. 2 cm erfolgen. In palliativen Situationen können Primärtumorregionen in verkürzten Konzepten mit erhöhten Einzeldosen bestrahlt werden.

## 4.5. Histopathologische Untersuchung des Primärtumors

4.17.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
<b>EK</b>	<p>Obligat ist das histologische Staging nach der gültigen TNM-Klassifikation (Tumordicke nach Breslow, Ulzeration,*). Die Bestimmung des Tumortyps nach der WHO-Klassifikation ist wünschenswert.</p> <p>Histopathologische Besonderheiten, wie mögliche Assoziation zu einem melanozytären Nävus, eine Regressionszone, morphologische Besonderheiten (z. B. desmoplastische Melanomanteile) und Gefäßeinbrüche sollen, soweit vorhanden, fakultativ miterfasst werden.</p> <p>* Mitoserate bei Tumordicke &lt; 1 mm nach der AJCC-Klassifikation 2009</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

### C. Rose, T. Eigentler

Wichtigster Bestandteil des Befundberichtes ist die korrekte Diagnose eines malignen Melanoms einschließlich klinisch-pathologischer Korrelation. Hierzu sollen die zur Diagnose führenden, wichtigsten histopathologischen Kriterien beschrieben werden. In besonderen Situationen, wie z. B. einer starken Diskrepanz zwischen der klinischen Verdachtsdiagnose und der histologischen Melanomdiagnose, einem ungewöhnlichen Patientenalter oder des Entstehens in einer Hautnarbe, soll die Rückkopplung mit den Klinikern erfolgen und im Befund dokumentiert werden.

Klinisch und histologisch wird in der WHO-Klassifikation zwischen vier Melanomentypen unterschieden (Lentigo-maligna-Melanom, superfiziell spreitendes Melanom, knotiges Melanom, akrolentiginöses Melanom). Die Lokalisation des Melanoms am Integument ist für die Typenbestimmung und zur Definition der regionären Lymphknoten von Bedeutung. Daneben existieren seltene histologische Varianten, wie das spitzoide Melanom (Melanom mit Ähnlichkeiten zu einem Spitz-Nävus), das nävoide Melanom sowie das desmoplastische bzw. neurotrophe Melanom. Eine perineurale Invasion wird in der Pn-Klassifikation dokumentiert. Melanome können in Assoziation zu einem kongenitalen bzw. erworbenen melanozytären Nävus entstehen. Eine Seltenheit ist die Entstehung in einem blauen Nävus [111]. Klinische Melanomentypen werden zunehmend mit molekularen Veränderungen assoziiert.

Die Eingruppierung des Primärtumors nach der TNM-Klassifikation ist die wichtigste Grundlage für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen.

### AJCC-Klassifikation, 8. Edition

In der AJCC-Klassifikation des Melanoms von 2016/17 gehen die Bestimmung der maximalen Tumordicke nach Breslow (gemessen an der Oberseite des Stratum granulosum bis zur tiefsten Tumorzelle) sowie eine Ulzeration des Primärtumors (durch Melanomwachstum unterbrochene Epidermis) ein [10]. Die Angabe der Mitoserate ist in dieser Version der AJCC Klassifikation nicht mehr notwendig.

### AJCC-Klassifikation, 7. Edition

In der AJCC-Klassifikation des Melanoms von 2009 gehen die Bestimmung der maximalen Tumordicke nach Breslow (gemessen an der Oberseite des Stratum granulosum bis zur tiefsten Tumorzelle), eine Ulzeration des Primärtumors (durch

Melanomwachstum unterbrochene Epidermis) und die Mitoserate ein [8]. Im Unterschied zur vorangegangenen Klassifikation ist die Bestimmung des Clark-Levels für die Einteilung nicht mehr relevant.

Der Nachweis von Mitosen führt bei dünnen Melanomen mit einer Tumordicke von unter 1 mm zu einer Unterscheidung in pT1a und pT1b. Retrospektive Auswertungen konnten zeigen, dass bei dünnen Melanomen bis zu 1 mm der Nachweis von Mitosen mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Eine deutschsprachige Arbeitsgruppe hat hierzu detaillierte Empfehlungen zur Bestimmung der Mitoserate vorgelegt [112]. Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt anhand von Hämatoxylin-Eosin-Schnitten und die Beurteilung von 1 mm<sup>2</sup> oder bei dünnen Melanomen von einer kleineren Tumorfläche ist ausreichend. Es werden lediglich Mitosen mit eindeutiger Lokalisation im Korium berücksichtigt und in ganzen Zahlen angegeben [113].

Die lateralen und tiefen Schnittränder sollen auf das Fehlen bzw. Vorhandensein von Melanomverbänden beurteilt werden (Residualtumor-(R-)Klassifikation).

Bei der Bestimmung der Tumordicke nach Breslow werden assoziierte Anteile eines melanozytären Nävus nicht mitberücksichtigt, jedoch kann eine sichere Abgrenzung eines Nävusanteils von einem Melanomanteil im Einzelfall schwierig sein. Im Befundbericht sollte klar ausgedrückt werden, wie die Tumordicke in einem nävusassoziierten Melanom bestimmt wurde.

Das Melanom kann mit einer klinischen und histologischen Regression einhergehen, die im Befundbericht beschrieben werden sollte. Morphologisch besteht eine Regressionszone aus einer lymphozytären Entzündung mit Melanophagen, deutlicher Fibrose und verstrichenem Reteleistenrelief [114]. Einzelzellproliferate atypischer Melanozyten an der Junktionszone können noch erkennbar sein. Obwohl die prognostische Bedeutung nicht sicher geklärt ist, so scheint doch eine ausgedehnte Regressionszone mit einer Prognoseverschlechterung einherzugehen [115].

Selten beobachtet man in einem Primärtumor einen Einbruch in Venen (V-Klassifikation) oder Lymphgefäße (Lymphangiosis melanomatosa) (L-Klassifikation). Ein Gefäßeinbruch ist mit einer schlechteren Prognose verbunden und sollte im Befundbericht erwähnt werden [116]. In der Primärexzision gefundene Mikrometastasen und In-transit-Metastasen werden in der TNM-Klassifizierung im N-Status berücksichtigt.

Werden zur Diagnosefindung immunhistologische Untersuchungen zur melanozytären Differenzierung eines malignen Tumors eingesetzt (z. B. S100B-Protein, HMB45, Melan A), sollen diese Ergebnisse mitgeteilt werden.

## 4.6. Initiale Ausbreitungsdiagnostik bis Stadium IIB

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen miteinschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen.

**Tabelle 13: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB**

Empfehlungsnummer/ Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei asymptomatischen Patienten bei Diagnose des Primärtumors bis Stadium IIB	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
4.18. MRT Kopf	Nein	A	3b-
4.19. Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf)*	Nein	A	1a
4.20. Röntgen-Thorax	Nein	A	2b
4.21. Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
4.22. Lymphknoten-Sonographie	Ja (ab Stadium IB)	A	1a
4.23. Skelettszintigraphie	Nein	A	3b
4.24. Tumormarker S100B	Ja (ab Stadium IB)	0	1a
4.25. Tumormarker LDH	Nein	B	2b
* PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper)			
Konsensstärke: 100 %			

#### 4.6.1. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Ganzkörper-CT

4.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Ganzkörper-CT soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [117-119]	
Konsensstärke: 83 %		

##### H.-P. Schlemmer

Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik gelten für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB. Auf Basis der derzeit verfügbaren Daten kann bei diesen Tumorstadien keine generelle Empfehlung zur Durchführung einer Bildgebung ausgesprochen werden. Die hierzu publizierten Daten, basierend vorwiegend auf Studien mit

inhomogenen Patientenkollektiven [117, 119], zeigen, dass zusätzliche CT-Bildgebung ohne Symptome nicht indiziert ist. Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde. Sawyer et al. [117] verweisen in ihrem Review auf negative Auswirkungen durch einen hohen Anteil von falsch positiven Befunden bei zusätzlicher Bildgebung. Auch in der Metaanalyse von Xing et al. konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der CT zur Detektion sowohl von Lymphknotenmetastasen als auch anderen Fernmetastasen bei nur ca. 60 % liegt und der positive prädiktive Wert zu gering ist, als dass eine klinische Indikation einer CT-Bildgebung sinnvoll wäre [120].

Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde. Von Bedeutung ist insbesondere die stark limitierte Aussagekraft hinsichtlich der Erkennung kleiner Lymphknotenmetastasen (< 1 cm) sowie der Charakterisierung kleiner unspezifischer Lungenrundherde (< 1 cm). Die Empfindlichkeit der CT ist darüber hinaus abhängig von der eingesetzten Gerätegeneration und der durchgeführten Untersuchungstechnik. Die Ganzkörper-CT kann helfen, frühzeitig Fernmetastasen zu entdecken, und kann daher für Risikopatienten und abhängig von der klinischen Fragestellung sinnvoll sein. Vorteile gegenüber der Sonographie sind die Patienten- sowie Untersucherunabhängigkeit sowie die Möglichkeit der Ganzkörperuntersuchung (in einem Untersuchungsgang CT von Schädel, Hals, Thorax, Abdomen und Becken). Zu beachten ist allerdings, dass die MRT der CT bei der Untersuchung der Neuroachse deutlich überlegen ist. Nachteil der CT ist die Strahlenexposition, die abhängig vom Untersuchungsprotokoll bis ca. 10–20 mSv beträgt, was bei häufigen Verlaufskontrollen zu einer signifikant hohen Exposition führt.

#### 4.6.2. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Schädel-MRT

4.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die MRT des Schädels soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3b-</b>	De-novo-Recherche: [121, 122]	
	Konsensstärke: 100 %	

##### H.-P. Schlemmer

Die MRT ist hinsichtlich der Detektion von zerebralen Metastasen empfindlicher (sensitiver) als die CT und FDG-PET/CT. Dennoch kann auf Basis der derzeitigen Studienergebnisse keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden, da keine validen Daten hinsichtlich der Detektionshäufigkeit und der therapeutischen Relevanz bei asymptomatischen Patienten mit der Primärdiagnose eines malignen Melanoms bis Stadium IIB vorliegen. Die derzeit publizierten Daten beziehen sich auf Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven und von geringem Evidenzlevel (3b-). Diese Studien lassen keinen Nutzen einer Kopfbildgebung bei niedrigem Metastasierungsrisiko erkennen. Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer Befunde. Die Empfindlichkeit der MRT ist darüber hinaus abhängig von der eingesetzten Gerätegeneration und Feldstärke sowie der durchgeführten Untersuchungstechnik. Von

Vorteil ist die fehlende Strahlenexposition. Insgesamt kann eine routinemäßige Durchführung nicht empfohlen werden.

### 4.6.3. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Röntgen-Thorax

4.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung soll bei asymptomatischen Patienten mit Primär-diagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [119, 123-127]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer

Der Röntgen-Thorax ist der CT zur Detektion pulmonaler Metastasen deutlich unterlegen. Auf Basis der derzeitigen Studienergebnisse kann keine generelle Empfehlung für die Durchführung ausgesprochen werden. Die derzeit publizierten Daten beziehen sich auf Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven und von geringem Evidenzlevel (bestenfalls 2b). Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde. Während falsch negative Befunde in falscher Sicherheit wiegen und damit eine rechtzeitige Diagnosestellung sogar verzögern können, ziehen falsch positive Befunde Folgeuntersuchungen nach sich, die zu einer Verunsicherung des Patienten mit unnötigen zusätzlichen Belastungen beitragen.

### 4.6.4. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Lymphknoten-Sonographie

4.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Primär-diagnose eines malignen Melanoms ab Tumorstadium IB durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [128]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer, M. Kaatz

In der Ultraschalluntersuchung wird die unterschiedliche Impedanz von Geweben zur Bildgebung genutzt, wobei die verwendeten Schallwellen oberhalb der menschlichen Hörschwelle angesiedelt sind. Für die Beurteilung der peripheren Lymphknoten sind Frequenzen zwischen 7,5–18 MHz geeignet. Die höheren Frequenzen besitzen eine bessere Auflösung, jedoch eine geringere Eindringtiefe.

Zur Bewertung der Ultraschalldiagnostik bei Patienten mit malignem Melanom wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, wobei die folgenden Kriterien für Malignität

sprechen: 1: ballonierete Form; 2: Verlust des zentralen Echos; 3: nachweisbare periphere Perfusion [129]. In einer Metaanalyse von Bafounta et al. [128] mit Auswertung von 12 Studien, die die Wertigkeit einer Ultraschalluntersuchung im Vergleich zur Palpation bei der Beurteilung einer lymphonodulären Invasion von Melanompatienten beurteilt haben, sind insgesamt 6642 Patienten eingeschlossen worden. Sowohl beim Eingangsstaging als auch in der Verlaufsbeurteilung ließ sich mit der Ultraschalluntersuchung eine höhere Diskrimination erreichen (Odds Ratio von 1755 [95 % CI 726–4238] versus 21 [95 % CI 4–111];  $p = 0,0001$ ). Diese Untersuchungsergebnisse wurden in nachfolgenden Studien bestätigt.

Unter Zugrundelegung konventioneller sonographischer Befundkriterien wird eine Sensitivität und Spezifität von etwa 80 % erzielt. Die in klinischen Studien beobachtete Sensitivität und Spezifität der Lymphknoten-Sonographie variieren erheblich und sind stadienabhängig. Insbesondere besitzt die Methode eine geringe Sensitivität hinsichtlich der Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen. Aufgrund des Risikounterschiedes zwischen Stadium IA und IB wird daher eine Indikation erst ab dem Stadium IB empfohlen. Auch wenn die exakte Rate falsch negativer Befunde methodisch bedingt in klinischen Studien nur schwer quantifizierbar ist, so ist Lymphknoten-Sonographie nachweislich genauer als die Palpation [128]. Die Praktikabilität der Methode hinsichtlich Qualität, Reproduzierbarkeit und Kosten ist abhängig von der untersuchten Körperregion, wobei die Sonographie oberflächlicher Regionen (z. B. zervikal, axillär, inguinal) einfacher ist verglichen mit der abdomineller Lymphknoten. Die Lymphknoten-Sonographie wird auch in der Nachsorge von Melanompatienten eingesetzt.

#### 4.6.5. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Abdomen-Sonographie

4.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Abdomen-Sonographie sollte bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [123, 130-132]	
	Konsensstärke: 100 %	

##### H.-P. Schlemmer, M. Kaatz

Die derzeit publizierten Daten beziehen sich vorwiegend auf einzelne Fall-Kontroll-Studien von geringem Evidenzlevel (bestenfalls 2b). Die konventionelle Abdomen-Sonographie ist einfach in der Routine durchführbar, jedoch mehr patienten- sowie untersucherabhängig sowie geringer empfindlich als die MRT, CT und PET/CT. Die Abdomen-Sonographie kann helfen, parenchymatöse Fernmetastasen und abdominelle Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Insbesondere das Screening nach abdominellen (peritonealen und retroperitonealen) Lymphknotenmetastasen ist zeitaufwendig. Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer Befunde. Während falsch negative Befunde in falscher Sicherheit wiegen und damit eine rechtzeitige Diagnosestellung sogar verzögern können, ziehen falsch positive Befunde Folgeuntersuchungen nach sich, die zu einer Verunsicherung des Patienten mit unnötigen zusätzlichen Belastungen beitragen.

#### 4.6.6. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – S100B, MIA, LDH

4.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	S100B kann bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [133]	
	Konsensstärke: 100 %	

4.32.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>2b-</b>	Es kann aufgrund der unzureichenden Studienlage zurzeit keine Aussage dazu gemacht werden, ob MIA bei der Primärdiagnose eines Melanoms die gleiche prognostische Aussagekraft wie S100B hat.	
	De-novo-Recherche: [134-137]	
	Konsensstärke: 100 %	

4.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	LDH im Serum sollte bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms nicht bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [127]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### C. Czeschik

Das TNM-Staging-System der AJCC [8, 10] stratifiziert Melanompatienten nach prognostischen Gesichtspunkten; innerhalb der Stadien variieren die prognostischen Daten der Patienten jedoch noch beträchtlich, sodass eine feinere Einteilung mithilfe weiterer Prognosefaktoren wünschenswert ist. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die Spiegel gewisser Serummarker mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben der Patienten korrelieren. Eine Vielzahl von Serummarkern wurde in kleinen Studien mit häufig retrospektivem oder Querschnitts-Design untersucht.

#### S100B

Zur Frage des prognostischen Werts des S100B-Spiegels im Serum liegt eine Metaanalyse von 22 kleineren Studien mit insgesamt 3393 Patienten vor [133]. In der Mehrheit



der dort eingeschlossenen Studien wird gezeigt, dass der S100B-Level signifikant mit dem Überleben der Patienten korreliert und in der multivariaten Analyse einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. Für Patienten in den Stadien I bis III sind dabei weder eine relevante Heterogenität der Studien noch ein Publikationsbias nachzuweisen, jedoch wurden nur in zwei der eingeschlossenen Studien Patienten in den Stadien I und II separat ausgewertet. In einer dieser Studien mit 596 Patienten konnte keine signifikante Korrelation des S100B-Spiegels mit dem Überleben gezeigt werden. Die andere Studie mit nur 67 Patienten zeigte eine solche Korrelation; die Studienergebnisse sind damit zurzeit nicht ausreichend, um die routinemäßige Bestimmung von S100B bei der Primärdiagnose eines malignen Melanoms bei asymptomatischen Patienten als Standard zu empfehlen. Da es sich um eine wenig invasive Maßnahme handelt, deren Wert in höheren Tumorstadien eindeutig gezeigt wurde, kann die Bestimmung von S100B fakultativ durchgeführt werden.

### MIA

Die Bestimmung des Proteins melanoma inhibitory activity (MIA) gehört zurzeit noch nicht zur Standarddiagnostik bei Melanompatienten. In einer Studie an 112 Melanompatienten [134], 350 klinisch tumorfreien Patienten nach chirurgischer Entfernung eines Melanoms sowie 72 gesunden Kontrollpersonen und 316 Kontrollpersonen mit anderen Erkrankungen war der MIA-Spiegel bei allen 50 Melanompatienten in Stadium III und IV erhöht ( $> 95.$  Perzentile der gesunden Kontrollen =  $6,5$  ng/ml), dagegen nur bei  $13\%$  in Stadium I und  $23\%$  in Stadium II. Der MIA-Spiegel korrelierte jedoch nicht mit der Tumordicke. Von den 350 Patienten nach Resektion eines malignen Melanoms hatten 32 einen erhöhten MIA-Wert; bei 15 dieser Patienten wurden gleichzeitig mit der MIA-Bestimmung Metastasen in der klinischen Untersuchung festgestellt, bei einem Patienten 6 Monate nach der Laboruntersuchung.

In einer Untersuchung an 296 klinisch tumorfreien Patienten in den Stadien II und III [135] zeigte sich, dass ein erhöhter MIA-Wert ( $> 95.$  Perzentile der 120 gesunden Kontrollpersonen =  $10,49$  ng/ml) eine Sensitivität bezüglich eines Rezidivs von  $0,22$  (schlechter als S100B, jedoch besser als AP und LDH), jedoch von allen untersuchten Parametern mit  $0,97$  die höchste Spezifität hatte. In dieser Studie war die rezidivfreie Zeit für Patienten mit normalen Messwerten sowohl im Fall von S100B als auch von MIA signifikant besser als die rezidivfreie Zeit für Patienten mit jeweils pathologischen Messwerten.

In einer größeren Studie mit 1079 Patienten der Stadien I und II [136] wurden verschiedene Cut-off-Werte für MIA getestet. Mit einem Grenzwert von  $12,0$  ng/ml ergab sich in Stadium I eine Sensitivität bzw. Spezifität von  $67,6\%$  bzw.  $76,9\%$  und in Stadium II von  $65,6\%$  bzw.  $66,7\%$ . Eine erhöhte Rate an falsch positiven Werten trat bei älteren Frauen sowie Männern mit hoher Tumordicke auf; die Autoren führen dies auf Sekretion des Proteins durch aktivierte Chondrozyten z. B. bei verschiedenen Formen der Arthritis bzw. auf Sekretion durch zirkulierende Tumorzellen bei höherer Tumordicke zurück.

Kleinere Studien kommen für MIA zu ähnlichen Werten für Sensitivität und Spezifität wie für S100B [137, 138] (mit einer deutlich schlechteren Spezifität für MIA; [139]). Zudem wurde ein Abfall des MIA-Spiegels nach erfolgreicher Resektion oder Ansprechen auf Chemotherapie des Tumors gezeigt [140, 141]. Bezüglich der Frage, ob die MIA-Level negativ mit der Überlebenszeit korrelieren, kommen die vorliegenden Studien zu uneinheitlichen Ergebnissen (keine Korrelation bei Garbe et al. [135]; Tas et al. [142]; Korrelation bei Juergensen et al. [143], Garnier et al. [144], Meral et al. [141]).

**LDH**

In der aktuellen Version der AJCC-Klassifikation [8, 10] wurde die Rolle eines erhöhten Serum-Laktatdehydrogenase(LDH)-Spiegels als unabhängiger prognostischer Faktor für eine schlechtere Überlebensrate in Stadium IV bestätigt (1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei normaler LDH 65 % und 40 % gegenüber 32 % und 18 % bei erhöhter LDH,  $p < 0,0001$ ). Bei Primärdiagnose des malignen Melanoms bei asymptomatischen Patienten hat LDH im Serum jedoch keine prognostische Aussagekraft [127].

**4.6.7. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – PET/CT**

4.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	PET und PET/CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIA/IIB durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [119, 120, 145]	
	Konsensstärke: 100 %	

**S. Reske**

Die funktionelle Bildgebung mit PET und PET/CT kann Manifestationen des malignen Melanoms aufgrund eines stark aufregulierten Glukoseverbrauchs sensitiv als Läsionen mit meist stark gesteigerter Aufnahme des Glukoseanalogons 2-F-18-Fluordes-oxyglukose (FDG) darstellen. Die mit dem CT fusionierten PET-Bilder ermöglichen den morphologischen Läsionsnachweis der PET-Herdbefunde. Hierdurch wird die diagnostische Aussagekraft deutlich gesteigert [120]. Zahlreiche weitere Melanom-affine Radiopharmaka sind derzeit meist in der vorklinischen Evaluation und werden hier nicht behandelt [146]. PET und PET/CT unterliegen einer schnellen technischen Entwicklung. PET/CT bietet gegenüber der PET u. a. den Vorteil einer genauen anatomischen Befundlokalisation und verbindet die Vorteile der hochauflösenden morphologischen Abbildung mit der sensitiven, stoffwechselbasierten Läsionsdetektion und ist derzeitiger Stand der Technik der PET-basierten Bildgebung.

Qualitativ hochwertige Studien haben gezeigt, dass beim malignen Melanom der diagnostische Stellenwert der PET und PET/CT stadienabhängig differenziert betrachtet werden muss [147, 148].

Im Rahmen des Primärstaging bis einschließlich Stadium IIB ist die Sensitivität der PET und PET/CT zum Nachweis der klinisch okkulten lokoregionalen Lymphknotenmetastasierung niedrig und der Wächterlymphknoten-Szintigraphie mit nachfolgender Lymphknotendisektion und der Sonographie deutlich unterlegen [119, 120, 145, 147, 149-154]. PET oder PET/CT mit Fluordesoxyglukose (FDG) sollten nicht zum Nachweis und/oder der Lokalisation der lokoregionalen Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden.

Die Prävalenz einer Fernmetastasierung bis einschließlich Stadium IIB ist sehr niedrig. Xing et al. gehen in einer aktuellen Metaanalyse bei Patienten mit niedrigem Risiko von einer 5-Jahres-Rezidivrate von ca. 5 % aus [120]. Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidive wurden in 2 Studien bei 5–11 % der Patienten im Stadium IIA und IIB ca. 0,5 bis 1

Jahr nach Primärdiagnosestellung beobachtet [119, 145]. Bei diesen Patienten mit Rezidiven fand sich fast immer ein negativer PET/CT-Befund, der im Rahmen des Primärstaging durchgeführt wurde [119, 145]. Als Erklärung für die negativen Befunde der PET/CT und auch der übrigen konventionellen Bildgebung wurde die fehlende Nachweismöglichkeit einer Mikrometastasierung und/oder zirkulierender Tumorzellen herangezogen [119, 145, 155]. Zudem wurde eine relativ hohe Rate unklarer oder falsch positiver Befunde bei allen untersuchten bildgebenden Verfahren einschließlich PET und PET/CT beobachtet [119, 120, 145]. PET und PET/CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIB durchgeführt werden. Patienten im Stadium IIC hingegen haben im Vergleich zu Patienten in den Stadien IIA bzw. IIB ein deutlich höheres Rezidivrisiko und sollen daher hinsichtlich des diagnostischen Prozederes genauso behandelt werden wie Patienten im Stadium III (siehe Kapitel 6.1)

#### 4.6.8. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Skelettszintigraphie

4.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Skelettszintigraphie soll beim Initialstaging bei Patienten bis Stadium IIA/IIB nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [124, 130, 156-158]	
	Konsensstärke: 100 %	

##### S. Reske

Der Stellenwert der Skelettszintigraphie zur Abklärung der Skelettmetastasierung des malignen Melanoms wurde nur in älteren, methodisch unzulänglichen Studien untersucht. Neuere methodische Weiterentwicklungen der szintigraphischen Skelettdiagnostik wie die SPECT/CT oder PET bzw. PET/CT mit dem knochenaffinen Radiopharmakon F-18-Fluorid wurden bisher beim malignen Melanom nicht systematisch untersucht und können derzeit nicht evaluiert werden.

Unter Berücksichtigung der hohen Aussagekraft der PET/CT auch für die Metastasendiagnostik im Skelett sollte die Skelettszintigraphie nur in klinisch indizierten Sondersituationen eingesetzt werden.

##### SPECT/CT

Die SPECT/CT-Nachweisteknik im Rahmen der Wächterlymphknoten(WLK)-Diagnostik bietet im Vergleich zur planaren Szintigraphie den Vorteil der exakten, CT-basierten Läsionslokalisation. In einer Studie wurde auch eine Sensitivitätssteigerung von ca. 10 % im Vergleich zur planaren Wächterlymphknoten-Szintigraphie nachgewiesen [159]. Aufgrund der begrenzten Studiensituation kann derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden.

## 4.7. Wächterlymphknoten-Biopsie

### 4.7.1. Indikationen für eine Wächterlymphknoten-Biopsie

4.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Stadienzuordnung soll die Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [160-166]	
	Konsensstärke: 100 %	

4.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen positiven Wächterlymphknoten sollte die Wächterlymphknoten-Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren (0,75–1 mm) durchgeführt werden, dazu gehören Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate und/oder ein jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre).	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [160-166]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### R. Gutzmer

Die Indikation für eine Wächterlymphknoten-Biopsie (WLKB) richtet sich nach Primärtumorparametern und Eigenschaften des Patienten. Eindeutige Parameter für die Indikation auf der Basis von Studien existieren nicht.

Bei der Indikationsstellung ist zu beachten, dass es sich bei der WLKB nach derzeitigem Wissensstand primär um eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums, der Prognose und der adjuvanten Therapie handelt. Eine WLKB mit gegebenenfalls komplettierender Lymphknotendissektion führt zu einer verringerten Rezidivrate in der regionären Lymphknotenstation [163, 165]. Eine große, multizentrische, prospektive Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial MSLT-1) hat Patienten mit einer Primärtumordicke von 1,2–3,5 mm verglichen, die sich zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose einer WLKB oder einer Nachbeobachtung unterzogen [163]. In der dritten Interimsanalyse konnte diese Studie zeigen, dass Patienten mit WLKB signifikant weniger regionäre Lymphknotenrezidive entwickelten, aber keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben hatten. Die abschließende Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit steht noch aus. Retrospektive Analysen konnten neben reduzierten Metastasen in der regionären Lymphknotenstation auch einen Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der mit WLKB behandelten Patienten zeigen [167, 168].

Bei der Indikationsstellung für eine WLKB muss der Erkenntnisgewinn in Bezug auf die Stadieneinteilung, die Prognose und mögliche adjuvante Therapieoptionen sowie eine verbesserte Tumorkontrolle der regionären Lymphknoten gegen das Risiko des invasiven Eingriffes abgewogen werden.

Bei der WLKB handelt es sich um einen operativen Eingriff, der häufig in Lokalanästhesie erfolgen kann, und der in ca. 10 % der Patienten zu Komplikationen führt. Dazu gehören Serome, Hämatome und Wundinfektionen sowie in seltenen Fällen funktionelle Einschränkungen oder Nervenläsionen [169-171].

Der wichtigste Parameter für die Indikationsstellung einer WLKB ist die **Tumordicke**. Hier wird häufig ein Grenzwert  $\geq 1$  mm zur Indikation einer WLKB genannt. Das Risiko eines positiven Wächterlymphknotens steigt jedoch kontinuierlich mit der Dicke des Primärmelanoms an [162, 164, 172, 173]. Eine Tumordicke von  $<1$  mm war in einer Metaanalyse von 34 Studien in 5,6 % der Patienten mit einem positiven Wächterlymphknoten assoziiert, wobei die Studien eine große Streubreite von 0–14,3 % zeigten [166]. Diese hohe Streubreite erklärt sich wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Patientenkollektive. Insbesondere jüngere Patienten  $< 40$  Jahren mit einer Tumordicke von 0,75–1 mm hatten mit 19,5 % häufig einen positiven Wächterlymphknoten [174]. Zwischen 1 und 4 mm Tumordicke hatten 159/632 Patienten (25,2 %) einen positiven Wächterlymphknoten [160]. Auch bei Untergruppen in diesem 1–4 mm Spektrum ließ sich eine Zunahme der Häufigkeit positiver Wächterlymphknoten mit zunehmender Tumordicke feststellen. So waren in dem Dickenbereich 1–1,59 mm 66/762 Patienten positiv (8,7 %), zwischen 1,6–2 mm 67/348 Patienten positiv (19,3 %) [161].

Bei einer Tumordicke  $> 4$  mm waren 43/75 Patienten WLK-positiv (57,3 %, [160]) bzw. 74/152 (48,5 %) positiv [175] oder 100/240 (41,7 %) positiv [176].

Wächterlymphknoten-Positivität war in allen Primärtumordicken mit einer schlechteren Prognose assoziiert, insbesondere auch bei den Tumordicken  $> 4$  mm [175, 176].

Neben der Tumordicke spielt der **Ulzerationsstatus** des Primärtumors eine wichtige Rolle. Bei Vorliegen eines ulzerierten Primärtumors war der Wächterlymphknoten signifikant häufiger positiv als bei Fehlen einer Ulzeration [160, 162, 164, 173].

Eine erhöhte **Mitoserate** ist mit einer Wächterlymphknoten-Positivität und dem Risiko eines nodalen Rezidivs korreliert.

Das Auffinden von Tumorzellen in peritumoralen Lymphgefäßbahnen (**Lymphangiosis melanoblastomatosa**) im Bereich des Primärmelanoms ist ebenfalls mit einer erhöhten Rate von positiven Wächterlymphknoten korreliert [177-180].

Die **Regression** des Primärtumors korrelierte in Studien nicht mit einer Wächterlymphknoten-Positivität [160, 181, 182] bzw. war mit einer geringeren Rate an positiven Wächterlymphknoten korreliert [164, 183]. Die **Lokalisation** des Primärtumors spielt keine Rolle für die Indikationsstellung einer WLKB, in der Regel werden WLKB bei kutanen Melanomen sowohl im Kopf-Hals-Bereich als auch am Stamm und den Extremitäten durchgeführt [160].

Eine vorherige Operation des Primärtumors mit **Sicherheitsabstand** stellt keine Kontraindikation für die Durchführung der WLKB dar, sie kann mit ähnlichen Detektionsraten durchgeführt werden [184]. Jedoch kann die Rate an falsch negativen Wächterlymphknoten nach Exzision mit Sicherheitsabstand und Defektverschluss mit Verschiebelappenplastik erhöht sein [184, 185].

Das **Alter** korreliert signifikant mit einem positiven Wächterlymphknoten, jüngere Patienten haben häufiger einen positiven Wächterlymphknoten, insbesondere auch bei geringen Tumordicken < 1 mm [162, 174, 180].

#### 4.7.2. Verfahren zur Detektion des Wächterlymphknotens

4.38.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Lymphdrainagewege sollten durch präoperative Lymphszintigraphie lokalisiert und Wächterlymphknoten mittels intraoperativ manuell gelenkter Gammasonde detektiert werden. Weitere Verfahren können ergänzend eingesetzt werden.	
Konsensstärke: 100 %		

##### C. Löser, R. Gutzmer

Beim prozeduralen Vorgehen zur präoperativen Lokalisation und intraoperativen Detektion von Wächterlymphknoten beim malignen Melanom besteht heute ein bereits gut dokumentierter Konsens [186-190]. Die übereinstimmende Praxis wird im Folgenden dargestellt, ergänzende Verfahren werden benannt:

Der erste Schritt zur Lokalisierung der Wächterlymphknoten besteht in einer Kartierung der Lymphabflusswege durch die Lymphoszintigraphie. Dazu wird einander ergänzend ein dynamisches und ein statisches Verfahren eingesetzt. Definitionsgemäß ist ein Wächterlymphknoten der erste Lymphknoten im Lymphabstromgebiet mit zuführender (darstellbarer) Lymphbahn. Zunächst wird deshalb bei der dynamischen Lymphabstromszintigraphie nach Injektion einer radioaktiven Tracersubstanz in die Umgebung der Exzisionsstelle oder nahe der Exzisionsnarbe der Verlauf abführender Lymphbahnen mittels einer Gammakamera verfolgt. Die Injektion erfolgt streng intrakutan. Bei der Tracersubstanz handelt es sich in Europa um technetiummarkiertes Nanokolloid (<sup>99m</sup>Tc) mit einer Partikelgröße von 0,05–0,8 µm. Sobald sich das Kontrastmittel im Wächterlymphknoten angereichert hat, kann die Position mittels statischer Aufnahmen in zwei Ebenen bestimmt und auf der Haut des Patienten mit einem Markierungsstift angezeichnet werden. Der gedachte Schnittpunkt der sagittalen und transversalen Projektion von der Hautmarkierung ausgehend bestimmt die Position des Wächterlymphknotens im Körper des Patienten und ermöglicht dem Operateur eine Abschätzung der Tiefe des Wächterlymphknotens und seiner Lage im Verhältnis zu möglicherweise schonungswürdigen Strukturen.

Mit der Lymphabstromszintigraphie können über 98 % der Wächterlymphknoten detektiert werden [191]. Die Detektion ist möglicherweise erschwert, wenn sich der Wächterlymphknoten in unmittelbarer Nähe zur Tumorlokalisation befindet. Üblicherweise wird erst der Wächterlymphknoten detektiert und exstirpiert. Erst danach erfolgt eine Nachexzision zur Gewährleistung eines Sicherheitsabstandes, damit die Tracerapplikation im Falle von technischen Schwierigkeiten wiederholt werden könnte. Bei großer Nähe von Wächterlymphknoten und Tumorlokalisation kann von dieser Reihenfolge abgewichen werden, um die Detektion mittels Gammasonde zu verbessern.

Bei enger Nachbarschaft von Primärtumor und Wächterlymphknoten (wie insbesondere im Kopf-Hals-Bereich häufiger anzutreffen) ist die Identifikation des Wächterlymphknotens mit der Gammasonde häufiger erschwert. Die statische Single-Photon-Emissions-computertomographie/ Computertomographie (SPECT/CT) kombiniert hochauflösende CT-Bilder mit der funktionellen Bildgebung einer Gammakamera und kann eine exakte

anatomische Lokalisation der Wächterlymphknoten erleichtern [192, 193]. Intraoperativ kann in solchen Situationen auch der Einsatz einer Gammakamera anstatt einer Gammasonde hilfreich sein [194, 195]. Diese Verfahren können bei Verfügbarkeit ergänzend genutzt werden.

Bei der Lymphoszintigraphie kommen Ein- und Zwei-Tages-Protokolle zur Anwendung [196]. Eine Überlegenheit einer der beiden Varianten konnte bislang nicht gezeigt werden. Je nach Protokoll erfolgt die Wächterlymphknoten-Exstirpation einige Stunden oder einen Tag nach der Lokalisierung durch die Lymphoszintigraphie. Präoperativ wird die Lokalisation des Wächterlymphknotens dann durch das akustische und optische Signal einer Gammasonde perkutan verifiziert. Intraoperativ führt der Einsatz der Gammasonde in Kombination mit behutsamer manueller Palpation zur Detektion des Wächterlymphknotens. Häufig wird die Tracersubstanz von mehr als einem Lymphknoten angereichert. Sämtliche markierten Lymphknoten gelten als Wächterlymphknoten, werden entnommen und der histologischen Untersuchung zugeführt.

3-D-Navigationsgeräte, welche die Lage des Wächterlymphknotens dreidimensional auf einem Bildschirm anzeigen können, befinden sich in der Erprobung [197]. Die Auffindbarkeit des Wächterlymphknotens kann durch die unmittelbare präoperative Injektion eines lymphgängigen Farbstoffes (z. B. Patentblau V) in die Tumorlokalisierung durch Darstellung der Lymphbahnen und blauer Anfärbung des Wächterlymphknotens erleichtert werden [198, 199]. Aufgrund der Risiken einer anaphylaktischen Reaktion, einer permanenten Tätowierung und der Schmerzhaftigkeit bei der Injektion wurde der Einsatz eines blauen Farbstoffes von einigen Zentren jedoch auch kritisch gesehen [200].

Das beschriebene Verfahren zur präoperativen Lokalisation und intraoperativen Detektion des Wächterlymphknotens mittels Lymphoszintigraphie und Gammasonde kann auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden [187]. Der ergänzende Einsatz eines lymphgängigen Farbstoffes ist in der Schwangerschaft allerdings kontraindiziert. Bei Stillenden soll eine 24-stündige Stillpause eingehalten werden, da der radioaktive Tracer über die Muttermilch ausgeschieden wird [201].

Vor Exstirpation des Wächterlymphknotens sollte eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden. Zum einen kann dadurch die Dignität der Lymphknoten mit beurteilt werden. Zum anderen ist es möglich, dass metastatisch veränderte Wächterlymphknoten möglicherweise keinen Tracer anreichern und dann sonographisch lokalisiert werden können.

### 4.7.3. Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten

4.39.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Wächterlymphknoten sollen durch einen in der Beurteilung von Primärtumoren von Melanomen erfahrenen Histopathologen beurteilt werden. Die technische Aufarbeitung des Wächterlymphknotens soll nationalen oder internationalen Protokollen entsprechen.	
	Konsensstärke: 100 %	

#### R. Gutzmer

Es wurden verschiedene Protokolle vorgeschlagen, die eine umfangreiche Aufarbeitung des Wächterlymphknotens vorsehen, um kleine Tumorabsiedlungen zu erfassen [188, 202-205].

Diese Protokolle sehen bezüglich der Schnitte und Blöcke Folgendes vor:

Entweder wurde der Wächterlymphknoten in ca. 2 mm dicke Scheiben lamelliert, von denen jeweils ein Block angefertigt und 4–12 Schnitte untersucht werden [206-208].

Alternativ wurde der Wächterlymphknoten in der Längsachse durch den Hilus halbiert und mit der Schnittfläche nach unten eingebettet und in verschiedenen Varianten geschnitten (LL Frankreich). In einer Variante wurden 3 Schnittebenen mit HE-Färbung und Immunhistochemie auf Schnittebenen, die jeweils 50–150 µm voneinander entfernt waren, bis zum vollständigen Verbrauch des Blocks durchgeführt. In einer zweiten Variante wurden 10 Schnitte mit einer Dicke von 4 µm abwechselnd mit HE und Immunhistochemie gefärbt [188]. In einer dritten Variante, welche von der EORTC übernommen wurde [203, 209], wurden 20 Schnitte verteilt auf 6 Schnittebenen von 50, 100, 150, 200 und 250 µm abwechselnd mit HE und Immunhistochemie gefärbt.

Als Mindestanforderung wurde in Konsensempfehlungen angesehen, dass nach Halbierung des Wächterlymphknotens mindestens 4 Gewebeschnitte pro Hälfte angefertigt und untersucht werden. Bei sehr kleinen Wächterlymphknoten können es auch weniger sein [112].

Es sollten Färbungen mittels Hämatoxylin-Eosin (H&E) und immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden, die gebräuchlichsten Marker sind HMB45, S100B und MelanA/MART-1. Es kann auch ein Cocktail dieser Marker zur Anwendung kommen. In einer Vergleichsstudie waren zwei Protokolle (Lamellierung und Halbierung gemäß EORTC -Empfehlungen) in der Detektionsrate von Melanomabsiedlungen im Wächterlymphknoten gleichwertig [206]. In verschiedenen Studien waren mit diesen Protokollen 25–30 % der Melanompatienten mit Primärmelanomdicke > 1 mm positiv [206-208, 210-213].

Wegen zu geringer Sensitivität hat sich die intraoperative Schnellschnittuntersuchung mittels Kryostat nicht durchgesetzt (französische Leitlinien, [214]). Der molekulare Nachweis von Melanomzellen im Wächterlymphknoten wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Markern mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht [215-219]. Er hat sich insbesondere aufgrund geringer Spezifität und der mangelnden Abgrenzung von Melanomzellen und melanozytären Nävuszellen im Wächterlymphknoten [220] außerhalb von Studien nicht durchgesetzt.



#### 4.7.4. Histologischer Befundbericht des Wächterlymphknotens

4.40.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	<p>Es sollen folgende Informationen im histopathologischen Befund des Wächterlymphknotens enthalten sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nachweis von Nävus- oder Melanomzellen</li> <li>2. im Fall von Melanomzellen Angabe prognostisch wichtiger Parameter</li> <li>3. größter Durchmesser der Mikrometastase</li> </ol>	
	Konsensstärke: 100 %	

##### R. Gutzmer

Bei der histopathologischen Befundung müssen Melanomzellen und melanozytäre Nävuszellen unterschieden werden. Letztere sind definiert als zytologisch unauffällige melanozytäre Zellen in der Kapsel oder den Trabekeln des Lymphknotens [33, 220].

Im Falle eines Melanomzellnachweises im Wächterlymphknoten ist bislang nicht klar definiert, welche Parameter der Tumorlast bzw. die Verteilung der Tumorzellen im Lymphknoten im histologischen Befund angegeben werden müssen. Es zeichnen sich aber Parameter ab, die prognostische Relevanz besitzen oder den metastatischen Befall weiterer, Nicht-Wächterlymphknoten in der betroffenen Lymphknotenregion vorhersagen können. Dazu gehören insbesondere die Länge des größten Melanomzellkonglomerates [210, 212, 221, 222], die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel [208, 210, 211], die Infiltration der Lymphknotenkapsel [207, 210], die Lymphangiosis, d. h. die Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens [221-223] und die Lokalisation der Melanomzellen im Lymphknoten, z. B. subkapsulär versus parenchymal [224]. In einer Studie stimmte die Angabe der quantitativen Parameter (Durchmesser größtes Tumorzellkonglomerat, Eindringtiefe) durch verschiedene Histopathologen sehr gut überein, während die Übereinstimmung hinsichtlich der qualitativen Parameter unzureichend war [225].

Aktuell ist unklar, welche Parameter im Wächterlymphknoten die Prognose und die Positivität weiterer, Nicht-Wächterlymphknoten am besten vorhersagen. Dazu sind weitere vergleichende Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit notwendig [33, 210]. Auf der jetzigen Datenbasis wird in dem Befund die Angabe der folgenden Parameter empfohlen:

1. der größte Durchmesser der größten Tumorzellansammlung in Zehntel Millimetern,
2. die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Innenseite der Lymphknotenkapsel,
3. die Invasion von Melanomzellen in die Lymphknotenkapsel oder der Kapseldurchbruch,
4. die Lokalisation von Melanomzellen in perinodalen Lymphgefäßen (Lymphangiosis), da dann die Wahrscheinlichkeit für den Befall weiterer Lymphknoten erhöht ist.

### 4.7.5. Tumorlast in Wächterlymphknoten

4.41.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>2b</b>	Der Nachweis von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Die Prognose korreliert mit der Tumorlast und der Lage der Melanomzellen im Wächterlymphknoten. Derzeit bleibt offen, welche Parameter als Maß der Tumorlast und der Tumorzelllokalisierung prognostisch am aussagekräftigsten sind.	
	De-novo-Recherche: [8, 210, 226, 227]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### R. Gutzmer

Der Status des Wächterlymphknotens (bestimmt als positiv oder negativ) ist ein signifikanter und statistisch unabhängiger Parameter für die Prognose der Melanompatienten [8, 226]. Verschiedene Studien konnten eine Korrelation mit der Tumorlast bzw. der Lokalisation der Tumorzellen im Lymphknotenparenchym und der Prognose zeigen. Es wurden verschiedene Parameter beschrieben, dazu gehören:

- 1) die Anzahl der betroffenen Wächterlymphknoten [8, 226]
- 2) der maximale Metastasendurchmesser [207, 210, 212, 221, 228-230]
- 3) die Metastasen„fläche“ im histologischen Schnitt (absolut oder relativ zur Querschnittsfläche des Lymphknotens) [207, 222, 229, 231]
- 4) das Vorhandensein von isolierten Melanom-Einzelzellen versus Zellgruppen [232]
- 5) die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel [208, 210, 211, 233]
- 6) die Infiltration der Lymphknotenkapsel [207, 210] bzw. der Kapseldurchbruch mit Tumorzellen außerhalb der Lymphknotenkapsel [228]
- 7) die relative Lage der Tumorzellen in den anatomischen Strukturen des Lymphknotenparenchyms [224]
- 8) die Lymphangiosis, d. h. die Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens [221-223]

Nach den bisherigen Studienergebnissen bietet eine Kombination mehrerer Parameter aus Tumorlast und Lokalisation der Mikrometastase die beste prognostische Vorhersage. Es kristallisiert sich heraus, dass im Wächterlymphknoten mehrere statistisch unabhängige prognostische Parameter erhoben werden können.

Eine Studie konnte die unabhängige Signifikanz für die folgenden drei Parameter zeigen: Die Länge des größten Tumorzellkonglomerates (Grenzwert 0,1 mm); die Eindringtiefe der Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym (Grenzwert 2 mm); die Infiltration der Kapsel des Wächterlymphknotens (vorhanden/nicht vorhanden) [210]. Eine andere Studie konnte neben der Länge des größten Tumorzellkonglomerates (Grenzwert 0,1 mm) die anatomische Lage nach Dewar als prognostischen Faktor herausarbeiten [230].

Die Problematik der bisherigen Analysen ist die retrospektive Natur der Arbeiten und eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit von 2–4 Jahren. Für eine abschließende Beurteilung müssen weitere vergleichende Studien mit prospektivem Design und längerer Nachbeobachtungszeit abgewartet werden.

## 5. Aufklärung und Kommunikation

### 5.1. Das ärztliche Aufklärungsgespräch

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	<p>Aufklärung dient der partizipativen Entscheidungsfindung und soll sich an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Patienten sollen ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen.</p> <p>Die Aufklärung soll umfassend, verständlich und wahrheitsgemäß sein und im Verlauf der Behandlung mehrfach erfolgen. Hierbei ist insbesondere auf die Belastbarkeit des Patienten Rücksicht zu nehmen.</p> <p>Der aufklärende Arzt soll sich vergewissern, dass die Informationen vom Patienten verstanden wurden. Angehörige/Bezugspersonen sollen mit Zustimmung des Patienten in den Aufklärungsprozess einbezogen werden.</p>	
	Konsensstärke: 100%	

#### A. Werner

Die Patientenaufklärung ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und ein entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [234]. Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patienten erfahrungsgemäß groß [235]. In der Regel ist die Aufklärung nicht ein einziges Gespräch, sondern ein behandlungsbegleitender Prozess. Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z. B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus [236, 237].

Befragungen von Krebspatienten ergeben übereinstimmend Defizite hinsichtlich ihrer Bedürfnisse nach Information; sie zählen zu den wichtigsten und häufigsten „unmet needs“ von Krebspatienten aller Diagnosen und Krankheitsstadien [238-240].

Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischem Befinden und höherer Lebensqualität [241-245].

Professionelle kommunikative Kompetenz von Ärzten gewährleistet, dass Informationen angemessen, orientiert am jeweiligen Bedürfnis und auf eine für Patienten verständliche Weise, vermittelt werden [243, 246, 247].

Es ist wichtig, dass sich Information und Aufklärung an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Patienten sollten ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Weiter ist mit Patienten ihre individuelle Präferenz bezüglich geteilter Entscheidungsfindung (shared decision making) zu klären (z. B. zur Tumorbehandlung) und zu berücksichtigen [248, 249].

Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Alternativen sollten klar und verständlich vermittelt werden, mit realistischen Informationen zur Wirksamkeit und zu

potenziell nachteiligen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche. Der adäquaten Vorbereitung auf die Auswirkungen einer Operation hinsichtlich funktioneller Beeinträchtigungen kommt dabei ein besonders hoher Stellenwert zu [250-252]. Angebote weitergehender Beratung durch eine spezialisierte Pflegekraft oder psychosoziale Fachkräfte tragen zu besserem Verständnis und Behalten der erhaltenen Informationen bei.

Das persönliche Gespräch ist durch Informationsmaterial (Broschüren usw.) zu ergänzen.

Patienten sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf Zugang zu Informationen – orientiert am jeweiligen Bedürfnis – haben; wiederholte Gespräche mit Arzt/Beratern fördern die Verarbeitung und Integration und sollten eingeplant werden. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollten wann immer möglich in Information und Aufklärung einbezogen werden.

## 5.2. Inhalte des Aufklärungsgesprächs

5.2.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	<p>Patienten sollen ausführliche und angemessene Informationen zu Diagnostik, Therapie, Nachsorge und sozialmedizinischen Fragen erhalten. Art und Umfang der Informationen richten sich im Besonderen nach dem Stadium der Erkrankung, dem Zeitpunkt im Verlauf der medizinischen Behandlung sowie den Präferenzen des Patienten.</p> <p>Hierbei soll insbesondere auch über den Nutzen und das mit den ärztlichen Maßnahmen verbundene Risiko informiert werden.</p>	
Konsensstärke: 100 %		

### M. Weichenthal

Bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Krankheitsverarbeitung verbessert und psychologische Belastung gemindert werden kann, wenn Patienten mit umfassenden Informationen zu ihrer Erkrankung versorgt werden [253, 254].

Die Pflicht zur umfassenden und adäquaten Aufklärung des Patienten ergibt sich auch rechtlich bindend aus den verfassungsrechtlich verbrieften Rechten des Patienten, die ihren Niederschlag in der ärztlichen Berufsordnung sowie in verschiedenen Rechtsnormen, z. B. dem Arzneimittelgesetz, finden.

Für das Verständnis und die Akzeptanz von Therapie und Nachsorgemaßnahmen ist eine Einsicht in die zugrundeliegenden medizinischen Fakten hilfreich und notwendig. Die Qualität der Kommunikation mit dem Patienten legt den Grundstein für eine langfristig vertrauensvolle und aktive Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [255, 256].

Die Information des Patienten über die Diagnose „malignes Melanom“ sollte daher ein Verständnis für die Problematik potenziell metastasierender Krebserkrankungen und den damit verbundenen Folgen ermöglichen. Intensität und Umfang dieser Aufklärung sollten das Stadium der vorliegenden Erkrankung und die individuelle Prognose berücksichtigen [257-259].

In den meisten Fällen ist es von Vorteil, zu wichtigen Informations- und Aufklärungsgesprächen dem Patienten nahestehende Personen, z. B. den Ehepartner, hinzuzuziehen. Studien haben gezeigt, dass das Lebensalter der Patienten einen wichtigen Einfluss auf Art und Umfang der gewünschten und wahrgenommenen Information und Aufklärung hat. Dies muss beim Informationsgespräch angemessen berücksichtigt werden [259-267].

Die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“-Arbeitsgruppe zur Lebensqualität von Krebspatienten hat nach Sichtung der Literatur einen Katalog von möglichen Inhalten bei der Information von Tumorpatienten zusammengestellt. An diesem Katalog orientiert sich eine Empfehlung zu Inhalten der Information bei Patienten mit malignem Melanom [268-270].

Liste der möglichen relevanten Informationsinhalte [270]:

- Diagnose (in allgemeinen Worten)
- Diagnose (genaue/detaillierte Beschreibung)
- Ursachen der Erkrankung
- Ausbreitung der Erkrankung
- Alle vorhandenen sowie relevanten Therapiemöglichkeiten
- Prognose (in allgemeinen Worten)
- Prognose (zeitbezogen)
- Behandlungs-/Betreuungseinrichtungen
- Sozialeinrichtungen, Sozialleistungen
- Finanzielle Unterstützung
- Paramedizinische Behandlung (Physiotherapie, Pflegedienst, med. Kosmetik etc.)
- Alternative Heilverfahren
- Schriftliche Informationsmaterialien
- Andere Informationsmaterialien (DVD, MP3, ...)
- Information über medizinische Untersuchungen:
  - Ziel und Zweck der Untersuchungen
  - Information über den Ablauf der Untersuchungen
  - Information über Untersuchungsergebnisse
- Information über ihre Behandlung:
  - Information über das Therapieregime (Anzahl der Radiotherapie-Zyklen oder anderer Behandlungen)

- Informationen über den Nutzen der Behandlung
- Informationen über Nebenwirkungen der Behandlung
- Auswirkung der Behandlung auf Symptome der Erkrankung
- Auswirkung der Behandlung auf soziale und sexuelle Aktivitäten
- Information, ob der Krebs unter Kontrolle bzw. in Remission ist
- Symptom-Management (einschließlich Nebenwirkungen)
- Dinge, die die Patienten selbst zu ihrer Genesung bzw. ihrem Wohlbefinden beitragen können
- Rehabilitation
- Unterstützende Dienste in der Gemeinde
- Management der Krankheit und der Nebenwirkungen zu Hause
- Psychosoziale Unterstützung

### **Allgemeine Informationen**

Patienten haben in der Regel ein hohes Bedürfnis, die möglichen Ursachen ihrer Erkrankung zu erfahren. Hier sollten in verständlicher Form die aktuell akzeptierten Konzepte zur Krebsentstehung im Allgemeinen erläutert werden [253]. Bezogen auf das Melanom sollten die wesentlichen endogenen (Disposition für melanozytäre Neubildungen) und exogenen (UV-Exposition) Risikofaktoren erklärt werden. Über primär präventive Maßnahmen, insbesondere einen ausreichenden Sonnenschutz zur Prävention von Zweittumoren sollte in geeigneter Form, z. B. auch durch entsprechende Broschüren, informiert werden [271, 272].

Es sollte über die Möglichkeit einer familiären Belastung mit einem erhöhten Melanomrisiko informiert werden mit der Intention, gegebenenfalls Familienangehörige zu primären und/oder sekundären Präventionsmaßnahmen zu bewegen [273].

### **Stadium und Prognose**

Patienten sollten Informationen erhalten, die ihnen eine realistische und angemessene Einschätzung der Folgen ihrer Erkrankung erlauben. Dies schließt eine Erklärung der im individuellen Fall vorliegenden prognostischen Faktoren ein [274, 275]. Bezogen auf das maligne Melanom sind dies insbesondere die Tumoreindringtiefe und andere prognostisch relevante Parameter des Primarius sowie gegebenenfalls Informationen über den Lymphknotenstatus bzw. das Vorliegen einer metastatischen Ausbreitung der Erkrankung [8].

Art und Umfang dieser Information müssen dem geäußerten Bedarf der Patienten nach Aufklärung und Information sowie der individuellen Vorbildung und Auffassungsgabe Rechnung tragen [276, 277].

Bei bestehendem Kinderwunsch sollte gegebenenfalls eine Beratung über mögliche Implikationen bei Vorliegen von Melanomen mit hohem Progressionsrisiko bzw. fehlende Implikationen bei Melanomen mit niedrigem Risiko erfolgen [278-280].

### **Adjuvante Therapiemaßnahmen**

Abhängig vom Stadium sollte eine Information über mögliche adjuvante therapeutische Maßnahmen erfolgen bzw. darüber, dass bestimmte adjuvante Maßnahmen im gegebenen Stadium nicht notwendig oder sinnvoll sind. Dies schließt bedarfsweise eine Information über alternative oder komplementäre Methoden mit ein [281].

### **Nachsorgeuntersuchungen**

Die Informationen zu Art und Umfang von Nachsorgemaßnahmen setzen ein Verständnis seitens des Patienten für die Möglichkeiten und Grenzen der Nachsorge beim malignen Melanom voraus.

Die Information umfasst daher eine Erklärung über die diagnostischen Maßnahmen, die eine ausreichende Qualität besitzen, um in der Nachsorge als effektiv zur Erkennung von Rezidiven, Progress oder auch Zweittumoren zu gelten. Mögliche Einschränkungen und Nachteile der empfohlenen Methoden hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit, Spezifität oder möglicher nachteiliger Effekte sollten erwähnt werden. Bedarfsweise sollte über Methoden informiert werden, deren Einsatz aufgrund mangelnder Effektivität derzeit nicht empfohlen wird. Diese Informationen können stadiengemäß differenziert aufbereitet sein.

Die Selbstuntersuchung wird von den vorliegenden Empfehlungen als wichtiger Bestandteil der Nachsorge angesehen. Daher ist eine detaillierte Information der Patienten zur Ganzkörperinspektion sowie der Palpation von Narbenregion, In-transit-Strecke und der regionären Lymphknoten unabdingbar. Da Patienten mit malignem Melanom ein signifikant erhöhtes Risiko für Zweittumoren der Haut haben, sollten sie zudem über alle relevanten Informationen zur Erkennung von Früh- und Hinweiszeichen auf Melanome und epithelialen Hautkrebs verfügen.

Auch hierfür können Broschüren oder audiovisuelle Medien zum Einsatz kommen. Gegebenfalls sollten Angehörige in die Anleitung mit einbezogen werden [266, 282, 283].

### **Psychosoziale Fragen**

Patienten mit malignem Melanom sollten über die Möglichkeiten einer psychoonkologischen Beratung und ggf. Betreuung informiert werden. Art und Umfang dieses Angebotes sollten sich am Stadium der Erkrankung und an den individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren. Die Frage eines generellen Nutzens einer psychologischen Betreuung von Melanompatienten lässt sich vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen. Kleinere Studien weisen auf einen möglichen Nutzen strukturierter Kurzintervention hin [282, 284-286].

Sozialmedizinisch stehen Patienten mit einer Tumorerkrankung Rehabilitationsleistungen sowie unter Umständen die Berücksichtigung ihrer Erkrankung im Versorgungs- und Schwerbehindertenrecht offen. Über die Möglichkeiten und Wege, diese sozialmedizinischen Leistungen in Anspruch zu nehmen, sollten Patienten umfassend informiert werden [287].



## 5.3. Kommunikation mit Melanompatienten und Angehörigen

5.3.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Alle Mitarbeiter des onkologischen Behandlungsteams sollten ein Kommunikationstraining erhalten, um aufseiten der Patienten eine verbesserte Compliance, Zufriedenheit und Krankheitsbewältigung zu erreichen, sowie aufseiten des Behandlungsteams die Arbeitszufriedenheit zu stärken.	
	Konsensstärke: 100 %	

### G. Strittmatter

Kommunikation ist der interaktionale Prozess zwischen Patient, Angehörigen und Ärzten, der die Grundlage für präventive, behandlungs- und bewältigungsbezogene Aspekte in der Versorgung von Patienten und ihren Bezugspersonen bildet.

Gute Kommunikation zwischen Patient und behandelndem Arzt bzw. dem Behandlungsteam ist die Basis für eine vertrauensvolle Beziehung, gelungene Informationsvermittlung, gute Compliance und wesentliche Bedingung für den Erfolg einer Behandlung [288, 289].

Die partizipative Entscheidungsfindung als zentrales Element einer verstärkten Patientenorientierung erfordert spezifische kommunikative Fähigkeiten. Studien belegen die positiven Effekte im Hinblick auf Entscheidungsbeteiligung, Entscheidungsqualität, Patientenzufriedenheit und Compliance [290].

Neueren Studien zufolge fühlt sich ein Drittel der onkologisch tätigen Ärzte in ihrer kommunikativen Kompetenz überfordert. Dies wirkt sich negativ auf ihre Arbeitszufriedenheit und ihr psychisches Wohlbefinden aus [291, 292]. Kommunikationstrainings führen zu verbesserten Kommunikationsfertigkeiten von Ärzten (mehr offene Fragen, mehr Empathie, stärkere Exploration des psychischen Befindens der Patienten) und zu größerer Zufriedenheit von Krebspatienten [252, 288, 291-296]. Unabhängig vom Gesprächsinhalt zieht eine schlechte Kommunikation weitreichende Konsequenzen nach sich, indem sie zu andauernder Belastung und Verunsicherung aufseiten des Patienten führt, während eine gute ärztliche Kommunikation als hilfreich bei der Bewältigung und Akzeptanz sowohl der schlechten Nachricht als auch der Krebserkrankung insgesamt empfunden wird. Übereinstimmend zeigen Studien, dass eine gute Kommunikation zu einer höheren Zufriedenheit, geringerer psychosozialer Belastung, besserer Krankheitsbewältigung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt [242, 245, 288, 289, 296].

Suboptimale Kommunikation hat für Patienten klinisch relevante Auswirkungen: Psychische Belastungen, Angst, Depression, körperliche Beschwerden, Schmerzen und Nebenwirkungen der Tumortherapie werden unzureichend diagnostiziert und bleiben aus diesem Grund häufig unbehandelt [297-300]. Gute Kommunikation bedeutet, dass Arzt und Patient ihre Ziele miteinander abstimmen, um so konfligierende Vorstellungen zu vermeiden bzw. in Übereinstimmung bringen zu können, wobei die Kenntnis der kommunikativen Präferenzen und Bedürfnisse des Patienten als wesentlich vorauszusetzen ist [288].

Eine von Patienten präferierte und in der Literatur empfohlene Kommunikationsregel („best practice“) beinhaltet, dass ein vertrauter Arzt die Diagnose von Angesicht zu Angesicht, nicht über das Telefon, in einem privaten Raum sagen sollte [301-303].

Alle wichtigen Informationen sollten möglichst von dem Arzt mitgeteilt werden, zu dem der Patient und die Familie Vertrauen haben. Diese Informationen sollten nicht zwischen Tür und Angel, nicht im Beisein von Mitpatienten und auch nicht im Rahmen einer Visite gegeben werden. Eine bedrohliche Befundmitteilung sollte stets mit einer Handlungsperspektive (einem differenzierten Therapieversuch) verbunden werden. Zum Abschluss eines inhaltlich belastenden Gesprächs sollte die Möglichkeit eines weiteren Gesprächs angeboten werden. Jedes aufklärende Gespräch sollte immer die Möglichkeit für Hoffnung lassen. Es sollte keine zeitliche Angabe über Überlebensdauer gemacht werden. Ein schwerer Fehler wäre, zu sagen: „Ich kann nichts mehr für Sie tun!“ [304].

Zu den besonderen kommunikativen Aufgaben in der Metastasierungsphase gehören: innovative Behandlungsstrategien, wie z. B. klinische Studien zu erklären; Internetausdrucke und andere Medieninformationen zu kommentieren; den Wunsch nach „zweiten und weiteren Meinungen“ oder nach unkonventionellen Therapien zu erörtern; hoffnungsbesetzte Optionen von neu verfügbaren palliativen Zweit- und Drittlinientherapien realistisch zu vermitteln; den Übergang von einer krankheitsspezifischen zu einer symptomorientierten, palliativen Behandlung nachvollziehbar darzustellen und in terminalen Krankheitsstadien auch gegenüber Angehörigen immer wieder Einfühlung und Verständnis zu zeigen [234].

Melanompatienten sind trotz Mitteilung ungünstiger Befunde zufriedener mit der Kommunikation und zeigen geringere psychische Morbidität (Angst und Depression), wenn sie auf eine mögliche Krebsdiagnose vorbereitet werden; die Diagnose in Anwesenheit gewünschter Bezugspersonen mitgeteilt bekommen; so viele Informationen erhalten, wie sie es wünschen; schriftliche Informationen erhalten; die Informationen klar verständlich mitgeteilt bekommen; ihre Fragen am gleichen Tag noch besprochen werden; ihre Gefühle thematisiert werden; ihnen Mut gemacht wird [245, 303].

Melanompatienten reagieren weniger depressiv, wenn das Wort „Krebs“ verwendet wird, die Ernsthaftigkeit der Situation, die Lebenserwartung und die mögliche Beeinträchtigung des Lebensstils thematisiert werden und sie ermutigt werden, an den Behandlungsentscheidungen mitzuwirken. Die Verwendung einer klaren und eindeutigen Sprache bei der Vermittlung einer schlechten Nachricht (über ein Rezidiv, über Metastasen oder Behandlungsmisserfolge) löst zwar kurzfristig höhere Ängste aus, beeinflusst aber langfristig die Krankheitsverarbeitung günstig. Hierbei sind jedoch kulturelle Unterschiede zu berücksichtigen [245, 288, 305].

Eine einfühlsame, offene Kommunikation vermittelt selbst in einer unheilbaren Krankheitssituation Hoffnung, indem sie realistische Handlungsoptionen aufzeigt, empathisch begleitet und Autonomie respektiert. In der Phase der Progredienz gewinnen Beziehungselemente eine immer größere Bedeutung. Für todkranke onkologische Patienten und ihre Angehörigen schließt die Thematisierung des Sterbens keineswegs Hoffnung aus, sie gibt ihr lediglich einen Rahmen [234, 306].

In der Palliativsituation erwiesen sich Familien mit geringer Kommunikation, niedrigem emotionalem Zusammenhalt und hohem Konfliktpotenzial als hochgefährdet und nicht in der Lage, mit den Belastungen fertig zu werden. Empfohlen werden familientherapeutische Unterstützungen, in denen offen über die gefährdete Situation der Sterbenden gesprochen, die Notsituation jedes Beteiligten zur Sprache gebracht, existenzielle

und spirituelle Fragen aufgegriffen und die familiären Bewältigungsressourcen gestärkt werden. Die Fähigkeit zu offener und direkter Kommunikation erhöht auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Familie nach dem Tod ihres Kranken die neue Situation besser bewältigen kann [307-309].

Eine offene Kommunikation zwischen Patient und Angehörigen kann nur gelingen, wenn auch zwischen Patient, Familie und Ärzten eine direkte und offene Kommunikation praktiziert wird. Voraussetzung ist ein funktionsfähiges Team aufseiten der Ärzte mit geklärten Zuständigkeiten und guter Kommunikation zwischen ärztlichen und nicht ärztlichen Mitarbeitern. Sobald Spannungen zwischen Krankem, Familie und Ärzten spürbar werden, sollte ein Gespräch mit den Beteiligten zum Schutz des Kranken, zur Entlastung der Gesamtfamilie oder zur Bereinigung der Atmosphäre zwischen Familie und Ärzten durchgeführt werden. Konflikte sind direkt und offen anzusprechen, unerschwellige Probleme explizit zu machen [309].

Verschiedene Studien zeigen, dass mehr als ein Drittel der untersuchten Patienten unerfüllte Informations- bzw. Unterstützungsbedürfnisse angeben. Patienten sollten wiederholt über Unterstützungsangebote informiert und evtl. auch zu den jeweiligen Diensten überwiesen werden [288, 300, 310]. Hierzu gehört auch der Hinweis auf Selbsthilfegruppen, die man beispielsweise über das Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e.V. finden kann, und die auch überregional telefonisch und per E-Mail den Patienten in belastenden Situationen beistehen.

Die Nutzung des Internets zu Kommunikationszwecken bekommt eine zunehmende Bedeutung. Mit internetbasierter Krebsinformation und Online-Kommunikation (Internetplattformen, „virtuelle“ Selbsthilfegruppen und Patientenforen) lassen sich, so die Erfahrung in Deutschland wie in den angelsächsischen Ländern, Zielgruppen erreichen, die andere Angebotsformen (Telefondienste, Selbsthilfegruppen) wenig nutzen [311].

## 6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Therapieempfehlungen für Patienten ab Stadium III sollten im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen gegeben werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### A. Pflugfelder

Das Stadium der lokoregionalen Metastasierung (AJCC 2009 Stadium IIIA, IIIB und IIIC) umfasst eine klinisch und prognostisch sehr heterogene Patientengruppe. Das 5-Jahres-Überleben liegt zwischen 23 % und 87 % [226]. Die Mehrheit der Patienten entwickelt erst im Verlauf nach erfolgreicher Primärexzision Lymphknotenmakrometastasen oder In-transit-Metastasen. Aus retrospektiven Arbeiten gibt es Hinweise, dass diese Patienten eine bessere Prognose als Patienten mit initialem Stadium III aufweisen [312, 313].

Bei Auftreten von regionären Metastasen sollte die bestmögliche verfügbare Therapieoption nach einer sorgfältigen Ausbreitungsdiagnostik im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz für die Patienten individuell abgewogen werden, die Therapieintention ist im Stadium III in der Regel kurativ. Insbesondere können durch erfolgreiche Immuntherapien langanhaltende Remissionen erzielt werden [314].

Da im tumorfreien Stadium III ein großer Anteil der Patienten geheilt ist und weder für operative noch für medikamentöse adjuvanten Verfahren bisher ein sicherer Effekt auf das Überleben gezeigt werden konnte, muss der Einsatz von adjuvanten Therapien hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen für die Patienten sorgfältig abgewogen werden.

### 6.1. Ausbreitungsdiagnostik

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Patienten im Stadium IIC haben ein hohes Rezidivrisiko, dass mit dem einer Mikrometastasierung im Stadium III vergleichbar ist. Patienten im Stadium IIC sollen aus diesem Grund bezüglich ihres diagnostischen Vorgehens wie Patienten im Stadium III behandelt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### C. Kochs

Entsprechend der AJCC-Klassifikation von 1997 wurden Patienten mit malignem Melanom mit einer Tumordicke  $\geq 4$  mm auch ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen dem Stadium III zugeordnet.

Nachdem sich in der AJCC-Validierungsstudie die Ulzeration des Primärtumors als zweitwichtigster unabhängiger und prognostischer Faktor, nach der Tumordicke, erwiesen hat [315], fand sie Eingang in die AJCC-Klassifikation 2002. Es folgte eine Unterteilung der Tumorstadien nach Substadien [315, 316]. Das Stadium IIC nach der

aktuellen AJCC-Klassifikation 2009 ist definiert durch eine Tumordicke > 4 mm und Ulzeration des Primärtumors (pT4b).

Die Rezidivraten für Patienten im Stadium IIC werden in der Literatur mit 44,3 % angegeben [317], für Patienten im Stadium III mit 51 % [318]. Insgesamt weisen Patienten mit ulzerierten Melanomen niedrigere Überlebensraten auf als Patienten mit nicht ulzerierten Melanomen [8]. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Stadium IIC beträgt in der Studie von Balch et al. 53 %, die Überlebensraten von denen im Stadium III betragen 78 %, 59 % bzw. 40 % für Patienten im Stadium IIIA, IIIB bzw. IIIC [8].

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen miteinschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen.

**Tabelle 14: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III**

Empfehlungsnummer/ Untersuchungs- methode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung**	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
6.3. MRT Kopf	Ja	EK	-
6.4. Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf)*	Ja	B	1a
6.5. Röntgen-Thorax	Nein	B	2b
6.6. Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
6.7. Lymphknoten-Sonographie	Ja	A	1a
6.8. Tumormarker S100B	Ja	A	1a
6.9. Tumormarker LDH	Ja	0	1b
* PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper), ** Patienten Stadium IIC und III Konsensstärke: 100 %			

### 6.1.1. Abdomen-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Abdomen-Sonographie sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [123, 124]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer

Die Abdomen-Sonographie ist eine in der Praxis häufig durchgeführte Methode. Die Praktikabilität der Methode hinsichtlich Qualität, Reproduzierbarkeit und Kosten ist dabei vom Untersucher und von der untersuchten Körperregion abhängig. Technische Limitationen ergeben sich durch die geringe Eindringtiefe der Schallwellen und Schallschatten aufgrund abdomineller Luft und knöcherner Strukturen. Insbesondere Metastasen im Darm und dem Knochen können nicht frühzeitig detektiert werden. Häufige Limitationen von Studien zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft sind geringe Fallzahlen, eine Variation der diagnostischen Standards über die Zeit, eine uneinheitliche Festlegung des Goldstandards, eine fehlende histopathologische Korrelation und eine schwere Quantifizierbarkeit falsch negativer Befunde. Die Sonographie besitzt im Allgemeinen eine geringe Empfindlichkeit hinsichtlich der Detektion kleiner Metastasen.

### 6.1.2. Röntgen-Thorax bei lokoregionaler Metastasierung

6.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [123, 124, 126]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer

Die bislang publizierten Daten beziehen sich auf Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven und von geringem Evidenzlevel (2b–3b). Von besonderer Problematik ist die hohe Rate falsch positiver Befunde sowie die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer Befunde. Zudem ist der konventionelle Röntgen-Thorax nachgewiesenermaßen der CT zur Detektion pulmonaler Metastasen deutlich unterlegen. In einer retrospektiven Studie mit 994 Patienten und 1938 analysierten konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen von asymptomatischen Patienten konnte kein Überlebensvorteil für den Fall gefunden werden, dass ein positiver röntgenologischer Befund vorlag [126].

### 6.1.3. Lymphknoten-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung

6.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [120, 123, 128]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer

Eine Metaanalyse [128] von 12 Studien mit insgesamt 6642 Patienten im Stadium AJCC I-II (5 Studien), III (6 Studien) und IV (1 Studie) belegt, dass hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen die Lymphknoten-Sonographie der Palpation überlegen ist. Eine diagnostische Studie mit 100 konsekutiven Patienten [123] fand eine Sensitivität regionärer Lymphknotenmetastasen von nur 8 % bei einer Spezifität von 88 %. Bei neu aufgetretenen und palpablen Lymphknoten wurde mit einer Studie mit kleiner Fallzahl (52 Patienten) eine Genauigkeit von 89 % hinsichtlich der Detektion von Metastasen berichtet [319]. Wie Jimenez-Requena [147] bestätigten auch Xing et al., dass die Lymphknoten-Sonographie die höchste Treffsicherheit und höchste diagnostische Aussagekraft für das initiale Staging und die Rezidivdiagnostik der regionalen Lymphknoten besitzt [120].

Die Genauigkeit der Lymphknoten-Sonographie hängt von der Lokalisation der befallenen Lymphknoten ab. Zum Beispiel retroperitoneal oder intrathorakal gelegene Lymphknotenmetastasen können mit der Sonographie nicht erkannt werden, wofür die Durchführung einer CT, MRT oder PET/CT notwendig wäre. Bei Patienten im Stadium III mit potenziell kurativem Ansatz soll eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden.

### 6.1.4. Schnittbildgebung bei lokoregionaler Metastasierung

6.13.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence <b>1a</b>	Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET/CT in der Diagnostik den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.	
	De-novo-Recherche: [120]	
	Konsensstärke: 100%	

#### H.-P. Schlemmer

Xing et al. zeigte in einer Metaanalyse, dass die PET/CT das sensitivste und spezifischste Verfahren zur Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen ist [120]. Aus den Vergleichsstudien zur Detektion von extrazerebralen Metastasen beim malignen Melanom zwischen PET/CT versus Ganzkörper-MRT [320] und Ganzkörper-MRT versus Ganzkörper-CT [321] ist die PET/CT der Ganzkörper-MRT und die Ganzkörper-MRT der

Ganzkörper-CT überlegen. Für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung ist die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen, sodass alternativ zur PET/CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

### 6.1.5. Schädel-MRT bei lokoregionaler Metastasierung

6.14.	Konsensbasiertes Statement	2016
<b>EK</b>	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.	
	Konsensstärke: 100%	

#### H.-Schlemmer, M.-K. Ganten

Wie bereits ausgeführt ist die Schädel-MRT generell hinsichtlich der Detektion von zerebralen Metastasen empfindlicher als die CT und FDG-PET/CT. Die derzeit publizierten Studien bei Patienten mit malignem Melanom besitzen jedoch ein geringes Evidenzlevel mit inhomogenen Patientenkollektiven und legen die Durchführung einer Schädel-MRT nur bei Patienten im Stadium III-IV sowie bei Patienten, bei denen die Detektion von Hirnmetastasen das adjuvante Therapieregime verändern würde, nahe [121, 122].

### 6.1.6. S100B, LDH, MIA bei lokoregionaler Metastasierung

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [133, 322]	
	Konsensstärke: 100 %	

6.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	LDH kann als zusätzlicher prognostischer Marker bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung herangezogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [323]	
	Konsensstärke: 100 %	



6.17.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>2b-</b>	Die Bedeutung von MIA speziell bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung ist unklar.	
	De-novo-Recherche: [134, 137, 142]	
	Konsensstärke: 100 %	

### C. Kochs, D. Schadendorf

Zur Bewertung von Serumproteinen hinsichtlich ihrer Bedeutung als Tumormarker beim malignen Melanom wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, wobei sich insbesondere drei Marker als potenziell nützlich herausgestellt haben: S100B, MIA, LDH.

#### S100B

Eine Vielzahl von Studien konnte belegen, dass erhöhte Werte von S100B mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Eine Metaanalyse von Mocellin untersuchte den prognostischen Wert von S100B bei insgesamt 3393 Patienten in 22 Studien mit malignem Melanom im Stadium I-IV. Hierbei zeigte sich, dass positive Werte von S100B mit einem schlechteren Überleben verbunden sind (HR = 2,23,  $p > 0,0001$ ; in der Subgruppe der Patienten in den Stadien I-III: HR = 2,28,  $p < 0,0001$ ). In der Subgruppe der Patienten in den Stadien I-III wurde – im Gegensatz zu Studien mit Stadium-IV-Patienten – keine relevante Heterogenität nachgewiesen. Technische Parameter, wie z. B. ein geeigneter Cut-off, konnten in der Metaanalyse nicht identifiziert werden [133].

Eine gesonderte Auswertung von S100B im Stadium III erfolgte in der Metaanalyse nicht, stattdessen eine Auswertung der Stadien I-III bzw. I-IV zusammen. Nur wenige Studien, wie die von Kruijff et al., schließen ausschließlich Patienten im Stadium III ein. Untersucht wurde unter anderem der prognostische Wert von S100B bei Patienten mit klinischen und histologisch nachgewiesenen regionalen Lymphknotenmetastasen vor bzw. nach therapeutischer Lymphknotendissektion. Die multivariate Analyse ergab, dass präoperativ erhöhte S100B-Werte mit niedrigeren rezidivfreien Überlebensraten assoziiert sind (HR 2,6;  $p = 0,03$ ) [322]. Die Angaben zur Sensitivität von S100B im Melanom-Stadium III in der Literatur variieren: In einer Studie von Schultz et al. wird sie bei einem Cut-off von 0,3 µg/l mit 31 % (Stadium II 0 %, Stadium IV 69 %) angegeben; in einer prospektiven Studie von Brouard et al. findet sich eine Sensitivität von 46 % (86 % im Stadium IV) [324, 325]. In anderen Untersuchungen wurden die Tumorstadien III und IV zusammen ausgewertet. Ziel einer Studie von Kaskel et al. mit insgesamt 570 Melanompatienten im Stadium I-IV war es, einen geeigneten Schwellenwert für S100B zu finden, um Patienten mit neu aufgetretenen Lymphknoten-, Organ- und Hirnmetastasen von Patienten ohne Metastasen abzugrenzen. Abhängig vom Cut-off ergab sich eine Sensitivität für S100B von 94 % (Cut-off 0,114 µg/l) bzw. 92 % (Cut-off 0,2 µg/l) [326]. In einer Studie von Krahn wurden verschiedene Tumormarker miteinander bei 373 Melanompatienten (284 Stadium I/II, 89 Stadium III/IV) verglichen. S100B zeigte sich als Tumormarker im peripheren Blut bei Patienten mit neu aufgetretenen Metastasen verlässlicher als MIA, Albumin oder LDH. Die Sensitivität für neu aufgetretene Metastasen (kutane Filiae ausgeschlossen) lag bei 86 % (80 % für MIA, 48 % für LDH und 15 % für Albumin) [137].

Unter Berücksichtigung, dass erhöhte S100B-Werte mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert sind, empfiehlt es sich, S100B bei Patienten mit lokoregionaler Metastasierung zu bestimmen.

### LDH

LDH ist ein unspezifischer Serummarker, der in der Praxis beim malignen Melanom häufig neben S100B als Tumormarker herangezogen wird.

Um den prognostischen Wert von LDH bei Patienten im Melanom-Stadium III vor Lymphknotendissektion ging es u. a. in einer retrospektiven Studie mit 255 Patienten von Nowecki et al. In der univariaten Analyse gingen präoperativ erhöhte LDH-Level bei Patienten mit Makrometastasen mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher. Bei Patienten mit Mikrometastasen zeigte sich dieses hingegen nicht. Die multivariate Analyse bestätigte, dass erhöhte Serum-LDH-Spiegel bei Patienten mit Makrometastasen einen unabhängigen Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben darstellen ( $p = 0,01$ ,  $HR = 1,6$ ) [323].

Die Sensitivität von LDH liegt unterhalb der von S100B. Patienten im Melanom-Stadium III/IV wiesen höhere LDH-Spiegel auf als Patienten im Stadium I/II [137, 144].

Unter Zugrundelegung der nicht einheitlichen Studienergebnisse eignet sich LDH nicht als sensitiver Tumormarker für die Detektion von neu aufgetretenen Melanometastasen. Als zusätzlicher prognostischer Parameter kann LDH bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionalen Metastasen herangezogen werden.

### MIA

Ähnlich wie bei LDH liegen derzeit keine einheitlichen Ergebnisse zu melanoma inhibitory activity (MIA) vor. Die Bestimmung von MIA erfolgt nicht routinemäßig.

Bosserhoff et al. untersuchten, ob sich MIA als bedeutsamer Parameter bei malignem Melanom eignet. Alle 50 Patienten mit metastatischer Melanomerkrankung hatten erhöhte MIA-Werte. Allerdings befanden sich nur sechs Patienten im Melanom-Stadium III. Auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen wie bspw. Ovarial-, Pankreas- und Mammakarzinom wurden erhöhte Werte beobachtet [134].

In der bereits oben erwähnten Studie von Krahn et al. zeigten sich erhöhte MIA-Werte in 6 von 19 tumorfreien Patienten im Stadium III bzw. IV und in 16 von 20 Patienten mit neu aufgetretenen Metastasen. Die Sensitivität für neu aufgetretene Lymphknoten-, Organ- und Hirnmetastasen (Hautmetastasen ausgenommen) von MIA liegt bei 80 % (S100B 86 %) und bei bereits bestehenden Metastasen bei 62 % [137].

Tas et al. beschrieben in einem Kollektiv von 48 Patienten eine statistisch signifikante Korrelation von MIA-Spiegeln mit dem klinischen Tumorstadium, im Cox-Modell jedoch keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Outcomes der Patienten [142]. Auch Stahlecker und Guba et al. wiesen bei Patienten im Stadium III und IV höhere MIA-Konzentrationen nach als bei Patienten im Stadium I und II [327]: 326 Melanompatienten; [328]: 70 Patienten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Anteil an Melanompatienten im Stadium III und IV in der Studie von Stahlecker et al. nur sehr klein war (5 Patienten im Stadium 3, 19 im Stadium IV). In der Studie von Guba et al. zeigte sich keine Signifikanz hinsichtlich kürzerer Überlebenszeiten von Patienten mit erhöhten MIA-Leveln im Stadium III und IV. Die Spezifität bei einem Cut-off  $> 8,8$  ng/l wurde mit 95 % angegeben. Eine ähnliche Korrelation zwischen den beiden Markern S100B und MIA beschrieb Juergensen in einer Studie mit 378 Patientenseren von 50 Stadium III-

und -IV-Patienten, Spezifität: 81,7 % für MIA bzw. 80,3 % für S100B. Die Überlebenskurven zeigten Korrelation zwischen Serumspiegeln und Überleben (für MIA  $p < 0,0001$  und für S100B  $p = 0,0015$ ) [143]. In einem Cox-Regressionsmodell mit Daten aus einer prospektiven diagnostischen Studie mit 170 Melanompatienten wurden S100B und MIA als zwei Überlebens-Prediktoren identifiziert und auch hier konnte eine hohe Korrelation zwischen S100B und MIA dargestellt werden [144].

Die derzeitig publizierten Untersuchungen bezüglich des Biomarkers MIA beinhalten meist kleine Patientenkollektive bei niedrigem Evidenzlevel. Welche Bedeutung MIA bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionalen Metastasen hat, ist unklar. Eine generelle Empfehlung kann daher nicht ausgesprochen werden.

## 6.2. Lymphadenektomie

Die Begriffe Lymphadenektomie und Lymphknotendisektion werden in dieser Leitlinie synonym verwendet.

### 6.2.1. Elektive Lymphadenektomie

6.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie ist beim malignen Melanom nicht empfohlen, unabhängig von der Breslow-Dicke des Primärtumors.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [33]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### C. Czeschik, E. Dippel

Bei allen Patienten mit invasivem malignem Melanom besteht das Risiko einer lymphogenen Metastasierung. Daher ist für die initiale Ausbreitungsdiagnostik und das Nachsorgeprotokoll die Untersuchung der Lymphknotenstationen dieser Patienten wichtig.

Das Risiko, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, korreliert mit der Tumordicke nach Breslow des primären Melanoms [329].

Bei zum Zeitpunkt der Primärdiagnose klinisch unauffälligen Lymphknoten stellt sich die Frage, ob eine Lymphadenektomie (LAD) indiziert ist. Randomisierte kontrollierte Studien konnten zeigen, dass eine LAD in dieser Situation im Vergleich zur therapeutischen LAD nicht zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil führt [329].

Deshalb kann eine elektive LAD bei Patienten mit invasivem malignem Melanom nicht empfohlen werden.

Diese Empfehlung bezieht sich auf Patienten mit negativem Befund in der Wächterlymphknoten -Biopsie oder Patienten, bei denen keine Sentinel-Biopsie durchgeführt wurde und die keine klinischen Hinweise auf Lymphknotenbefall haben.

## 6.2.2. Therapeutische Lymphadenektomie

6.19.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
<b>EK</b>	Die therapeutische LAD soll beim klinischen Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknoten-Sonographie, CT, PET/CT) ohne Hinweis auf Fernmetastasen durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

6.20.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv in einem bereits operierten Lymphabflussgebiet ohne Hinweis auf Fernmetastasen sollte je nach chirurgisch-technischer Möglichkeit die Lymphknotendissektion oder Resektion von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### P. Hohenberger

Die Indikation für eine therapeutische Lymphadenektomie wird für Patienten mit zytologischer oder histologischer Sicherung der Metastasierung durch z. B. Feinnadelpunktion oder nach chirurgischer LK-Exstirpation gestellt. Bei Patienten mit klinisch eindeutigen Hinweisen auf Lymphknotenmetastasen soll eine Lymphknotendissektion des betreffenden Abflussgebietes vorgenommen werden (Stadium IIIB und IIIC). Als klinisch eindeutige Hinweise gelten:

- die klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt/Ärztin, die den Befund derber, vergrößerter oder sich vergrößernder LK ergibt
- und
- die Sonographie der Lymphknotenstationen mit dem begründeten Verdacht auf Metastasierung auf Basis sonomorphologischer Kriterien durch einen in der Ultraschalluntersuchung erfahrenen Arzt/Ärztin
- und/oder
- der Nachweis von Lymphknotenmetastasen in CT, MRT oder PET.

Es gibt keine Studien, die die Frage beantworten können, ob das langfristige Überleben von Patienten, die eine therapeutische LAD erhalten haben, verlängert wird. Es wurden zwar vielfach Daten zum krankheitsfreien oder Gesamtüberleben nach LAD publiziert. Die Studien vergleichen meist frühzeitige versus verzögerte Lymphadenektomie.

Die radikale LAD ist ein relativ schwieriger operativer Eingriff, der nur von spezifisch trainierten Operateuren durchgeführt werden soll. Es besteht ein beträchtliches Risiko eines Tumorrezidivs bei Patienten mit klinisch befallenen Lymphknoten, das nur durch eine sorgfältige, formale Dissektion des Abflussgebietes kontrolliert werden kann. Bei adäquater Durchführung kann jedoch Tumorfreiheit erreicht werden – es handelt sich um einen potenziell kurativen Eingriff.

Insbesondere im Fall von Melanomen im Kopf-Hals-Bereich bestehen sehr variable Lymphabflussmuster, die zu unterschiedlichen Dissektionsgebieten führen können. Die Rezidivhäufigkeit in diesen dissezierten Lymphabflussgebieten (neck dissection) ist insgesamt deutlich höher als im Axilla- oder Leistenbereich [330].

Es besteht kein therapeutischer Vorteil einer prophylaktischen Lymphknotendisektion, d. h. die Durchführung ohne Hinweis auf einen Tumorbefall durch klinische, bildgebende und/oder zytologisch/histologische Verfahren im Vergleich zur Dissektion beim Nachweis von LK-Metastasen (Metaanalyse von 3 Studien mit 1533 Patienten [329]).

Es besteht Einigkeit in der Literatur und den vorliegenden Leitlinien, dass beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen die LAD indiziert ist [331], um regionale Rezidive zu vermeiden und einen kurativen Ansatz zu verfolgen. Hinsichtlich der Indikationsstellung, gestützt auf nicht Wächterlymphknoten-basierten Befunden, ist der regionale Ultraschall des erfahrenen Untersuchers der rein klinischen Untersuchung mittels Palpation in der Darstellung verdächtiger Lymphknoten überlegen. Beide Methoden sind jedoch in ihrer Sensitivität und Spezifität der Wächterlymphknoten-Biopsie unterlegen. Eine Fernmetastasierung soll vor der LAD ausgeschlossen werden [123, 124, 128, 332, 333].

Die Abgabe des Dissektionspräparates der LAD sollte eine Orientierung an anatomischen Strukturen und den dissezierten Lymphknotenleveln der Lymphadenektomie ermöglichen. Der histopathologische Bericht soll die Gesamtzahl dissezierter Lymphknoten und die Zahl der befallenen Lymphknoten innerhalb des LAD-Präparates auflisten. Er soll auch Angaben über eine extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen machen.

Die Indikation zur Lymphknotendisektion beim Lymphknotenrezidiv in einer voroperierten Lymphknotenstation sollte geprüft werden, wenn dies die einzige Tumormanifestation darstellt. Nach vorhergehender einfacher Lymphknotenentfernung kann eine den Qualitätskriterien folgende radikale LAD noch einen kurativen Ansatz bieten.

Für den Fall eines isolierten Lymphknotenrezidivs in einem bereits adäquat dissezierten Gebiet kann in Abhängigkeit von den anatomischen Gegebenheiten ein erweiterter Eingriff mit Gefäßrekonstruktion und/oder plastisch-chirurgischer Defektdeckung in Betracht gezogen werden.

### 6.2.3. Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten

6.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit einem maximalen Metastasendurchmesser <0.1 mm oder Einzelzellen im Wächterlymphknoten kann auf eine komplettierende Lymphknotendissektion verzichtet werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [8, 210, 226, 233, 334-336]	
	Konsensstärke: 100%	

6.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei einem maximalen Metastasendurchmesser zwischen 0.1 und 1 mm kann eine komplettierende Lymphknotendissektion angeboten werden, hier sind weitere Risikofaktoren gemäß 6.24. in Betracht zu ziehen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [8, 210, 226, 230, 233, 334-337]	
	Konsensstärke: 100%	

6.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einem maximalen Metastasendurchmesser >1 mm sollte eine komplettierende Lymphknotendissektion angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [8, 210, 226, 230, 233, 334-336]	
	Konsensstärke: 100%	

6.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Gewichtete Scores unter Einbezug mehrerer histologischer und/oder klinischer Risikofaktoren können verwendet werden, um das Risiko von Metastasen in Nicht-Wächterlymphknoten einzugrenzen, bedürfen aber weiterer klinischer Validierung vor einer generellen Anwendungsempfehlung.  Zu den relevanten Parametern zählen insbesondere der maximale Metastasendurchmesser, die Kapselinfiltration und die Tiefenausdehnung im WLK, die Anzahl der betroffenen WLK, die Dicke und Ulzeration des Primärtumors.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [208, 210, 230, 334]	
Konsensstärke: 100%		

### B. Frerich, R. Gutzmer

Angesichts der aktuellen Datenlage ist die Indikation zu einer komplettierenden Lymphknotendissektion (CLND) nach positiver Wächterlymphknotenbiopsie (WLK) differenziert zu betrachten. Zwar führt die CLND nach positiver WLK in etwa 20% der Fälle zur Entdeckung weiterer Mikrometastasen in Non-Sentinel-LK (N-WLK) [336].

In zahlreichen retrospektiven Studien wurde allerdings gezeigt, dass diese Rate erheblich von der Tumorlast im WLK abhängt [334]. Es wurde deshalb eine Reihe von Tumorlastparametern beschrieben, um Patienten mit niedrigem Risiko zusätzlicher Metastasen zu identifizieren, denen die CLND erspart werden kann. Belegt ist die Abhängigkeit der Zahl zusätzlich befallener N-WLK vom maximalen Durchmesser und der Lokalisation der Metastase im Wächterlymphknoten [207, 210, 222, 228, 338], der Metastasen„fläche“ im histologischen Schnitt [207, 222, 229], der Tiefe der Invasion gemessen vom Kapselrand aus (Starz- Klassifikation) [207, 210, 222], der Zahl positiver WLK [210], der mikroanatomischen Lage in Bezug auf die Lymphknotenkapsel („Dewar-Kriterium“) und einer Kapselinfiltration [207, 210, 222] (Übersichten bei [230, 233]).

In einem direkten Vergleich dieser mikroskopischen Tumorlastparameter an WLK-Präparaten des SM Trials [339] erwiesen sich der maximale Metastasendurchmesser (bei einem cut-off von 1,0 mm) und die Metastasenfläche (bei einem cut-off von 0,1 mm<sup>2</sup>) als zuverlässigste Prädiktoren für Mikrometastasen an N-WLK. Auch bei [340] war die Metastasenfläche der zuverlässigste Prädiktor, gefolgt u.a. vom Metastasendurchmesser: Keiner der Patienten mit einem maximalen Tumordurchmesser von 0.1 mm hatte einen positiven N-WLK, bei 0.1-1.0mm waren es 13% und bei >1mm 20.9%. Bei kombinierter Betrachtung von Größenkriterium und Dewar-Klassifikation konnte die Gruppe subkapsulär gelegener Metastasen <0,1 mm mit einem niedrigen Risiko von 5,5 % zusätzlich befallener N-WLK identifiziert werden, bei 0.1-1mm großen subkapsulären Metastasen lag es bei 11% und bei >1mm großen Metastasen bei 26% [336]. In einer Metaanalyse wurden drei Faktoren herausgearbeitet, die mit negativen N-WLK assoziiert waren: subkapsuläre Lokalisation, Durchmesser <0.1mm und Eindringtiefe <0.1mm [334].

In weiteren Studien wurden Alter, Tumordicke, Tumorregression, Ulzeration, Zahl positiver WLK, Gefäß- und Lymphinvasion, perinodales Wachstum, Lokalisation Kopf-Hals als ebenfalls prädiktiv für das Risiko zusätzlicher positiver N-WLK befunden [221, 228, 230, 231, 339], sodass vor Beendigung prospektiver Studien Patienten mit diesen

Risikoprofilen grundsätzlich Kandidaten für eine CLND bleiben [230]. Die Mitoserate wurde nicht immer untersucht und war in vorhandenen Daten nicht signifikant prädikativ für den N-WLK-Status, sollte aber vor dem Hintergrund der o.g. Prognosedaten ebenfalls Berücksichtigung finden.

Dementsprechend sind auf der Basis retrospektiver Daten Scores zur Risikostratifizierung entwickelt worden, z. B. „N-SNORE“ [221], der zusätzlich zum maximalen Durchmesser des größten Tumordeposits auf klinische Parameter (Geschlecht, Anteil der befallenen WLK) und andere histopathologische Parameter (Regression, perinodale lymphatische Invasion) zurückgreift, für die es aber bislang keine prospektiven Daten gibt und für die somit dieselben Empfehlungen wie für die Histomorphometrie-basierten Scores gelten.

In einer retrospektiven matched-pair-Analyse von Patienten mit geringer Tumorlast im WLK (<0.1 mm Durchmesser), zeigte sich kein Unterschied im rezidivfreien und im Gesamt-Überleben zwischen Patienten, die eine CLND erhalten hatten bzw. nicht erhalten hatten [335]. Eine multizentrische retrospektive Analyse der EORTC Melanoma Group fand nach positivem Wächterlymphknoten (in 74% Metastasendurchmesser im WLK <1 mm) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im DSS, weder in der Gesamtbeurteilung, noch in einer matched-pair-Analyse [337]. Auch in einer retrospektiven Analyse von 495 Patienten des MSKCC war das DSS nach Observation nicht signifikant unterschiedlich zur CLND-Gruppe [341].

Kürzlich wurde die 3-Jahres Nachbeobachtung der ADO-WLK-Studie publiziert, in der Patienten mit positiven WLK prospektiv in eine Gruppe mit und ohne CLND randomisiert wurden. Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie hatte einen Metastasendurchmesser <1 mm im WLK [342]. Zwar wurde auch hier die Probandenzahl für den statistischen Nachweis der Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht, jedoch sind nach drei Jahren metastasenfreies Überleben, Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben komplett identisch. Darüber hinaus müssen laufende prospektive Multicenter-Studien abgewartet werden, die sich mit der Frage von Observation nach Wächterlymphknoten-Biopsie befassen (i. e. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II [MSLT-II] [343] und die EORTC MINITUB-Studie) [230].

Nicht ganz widerspruchsfrei lassen sich die Ergebnisse der Auswertung von SEER-Daten zur CLND bei Kopf-Hals-Melanomen einordnen [344, 345]. Paradoxerweise ergibt sich daraus, dass jüngere Patienten < 60 Jahre mit niedrigem Risiko von positiven N-WLK von einer komplettierenden Neck dissection profitieren, Patienten mit höherem Risiko hingegen nicht. Nicht ganz auszuschliessen ist, dass es Subgruppen von Kopf-Hals-Melanomen gibt, die bei niedriger Tumorlast im WLK von der CLND profitieren. Eine Sonderrolle des Kopf-Hals-Bereichs ergibt sich insofern sowieso, als bei insgesamt schlechterer Prognose die Rate positiver WLK niedriger als in den anderen Regionen ist [346, 347], evtl. im Zusammenhang mit einer höheren Rate falsch-negativer WLK.

Separat betrachtet werden sollten isolierte immunhistochemisch positive Tumorzellen (IPC) (definiert als isolierte pigmentierte Zellen, maximal 2 zusammenhängende Zellen) im WLK. In einer retrospektiven Aufarbeitung von [232] hatte die Gruppe dieser Patienten dieselbe Überlebensprognose wie Wächterlymphknoten-negative Patienten, so dass fraglich ist, ob IPC eine prognostische Bedeutung haben. Eine Indikation zur CLND muss unter diesen Gesichtspunkten mit dem Patienten abgesprochen werden. Die Resultate des PCR-basierten „WLK-Ultrastagings“ sind uneinheitlich, sodass diese Diagnostik nur im Rahmen von klinischen Prüfungen empfohlen werden kann.



Zusammengefasst wird aus dieser Reihe an Studienergebnissen klar, dass bei geringer Tumorlast im WLK das Risiko zusätzlicher positiver N-WLK vergleichsweise niedrig ist, und dass nach derzeitiger Datenlage Patienten mit niedriger Tumorlast nicht von einer CLND profitieren. Unklar ist bislang, wo genau die Grenzwerte liegen und wie diese zu messen sind. Zum jetzigen Zeit kann man jedoch feststellen, dass bei Einzelzellen oder sehr kleinen Zellgruppen <0.1mm Durchmesser eine CLND keinen Vorteil bringen wird. In dem Graubereich von 0.1-1mm ist die Notwendigkeit einer CLND kritisch zu prüfen, und sind ggf. weitere Kriterien heranzuziehen, wie die Anzahl der betroffenen WLK, die Eindringtiefe der Zellen im WLK oder das Vorliegen einer Kapselinfiltration, die Dicke und das Vorliegen einer Ulzeration des Primärtumors. Ab einem Metastasendurchmesser von 1mm ist das Risiko von betroffenen NSLN >20%, so dass eine CLND angeraten werden sollte. Wie sich die CLND oder der Verzicht auf eine CLND auf die Gesamt-Überlebenszeit und die Fernmetastasen-freie Überlebenszeit auswirken ist derzeit unklar, hier bleiben Langzeit- Nachbeobachtungen der ADO-WLK-Studie [342] und Ergebnisse weiterer Studien wie dem MSLT-II [343] abzuwarten.

#### 6.2.4. Ausdehnung der Lymphknotendisektion

6.25.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
<b>EK</b>	<p>Vor einer Lymphknotendisektion soll eine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik erfolgen. Die Lymphknotenmetastasierung soll bildgebend oder histologisch abgesichert sein.</p> <p>Im Vorfeld einer Operation kann ggf. eine Lymphabflussszintigraphie zur OP-Planung durchgeführt werden. Aufgrund des erheblichen Risikos eines Rezidivs der Lymphknotenregion soll eine systematische (radikale) Lymphknotendisektion durchgeführt werden. Dies gilt für die triangulären Lymphknoten der Leistenregion. Im Bereich der Axilla sollte die Dissektion der typischen Lymphknotenstationen Level I-III nur für Primärtumoren vorgenommen werden, die ihren Lymphabfluss in diesem Stromgebiet haben. Im Kopf-Hals-Bereich ist ein differenziertes Vorgehen auf Basis der anatomischen Abflusswege und der präoperativen Diagnostik erforderlich.</p>	
Konsensstärke: 100 %		

##### B. Frerich, A. Krause-Bergmann, T. Dettenborn

Die Entfernung der Lymphknoten einer Lymphknotenregion (Lymphknotendisektion, LND) erfolgt bei einer Metastasierung der regionalen Lymphknoten, unabhängig, ob eine Mikro- oder Makrometastasierung vorliegt. Die Frage, inwieweit eine Lymphknotendisektion (LND) nach positivem Wächterlymphknoten das Überleben verbessert, wird noch in derzeit laufenden Studien überprüft. Die Ausdehnung der Eingriffe wird ebenfalls von den Begleiterkrankungen der Patient(inn)en beeinflusst.

Die Angaben zur Morbidität und den therapeutischen Ergebnissen variieren aufgrund der unterschiedlichen Techniken der Eingriffe und unterschiedlichen Ausdehnung der chirurgischen Maßnahmen [348-350].

Aufgrund des stark erhöhten Risikos eines Rezidives nach Dissektion sollte die regionale radikale Lymphknotendisektion nur von einer/einem für diese Operation geschulten Chirurgin/Chirurgen durchgeführt werden, da diese/r auch die prognoserelevant höchste Lymphknotenanzahl zuverlässig entfernen kann [351].

Die Komplikationen einer Dissektion sind v. a. Entstehen eines Lymphödems oder eines Seroms bzw. im Kopf-Hals-Bereich die Chylusfistel Neuss, Reetz [352]. Wegen der hohen Rezidivneigung einer Metastasierung in den genannten Lymphknotenregionen (Lymphknoten- und/oder Weichgewebismetastasen) werden die Komplikationen dieser Operation und eine erhöhte Morbidität in Kauf genommen. Da die LND beim malignen Melanom Stadium III radikal durchgeführt werden soll, wird diese im Folgenden beschrieben und konsensbasiert festgelegt.

Gebiet	Ausdehnung	Erweiterung
Kopf-Hals-Bereich	Selektive neck dissection (SND) je nach Lage des Primärtumors bzw. betroffenen LK-Basins	Modifiziert radikale Neck dissection Superfizielle (laterale, nerverhaltende) Parotidektomie Radikale Neck dissection
Axillär (obere Extremität, Stamm)	Level I-III, je nach Lage des Primärtumors	
Inguinal (untere Extremität, Stamm)	Femorale trianguläre Lymphknoten	Lymphknoten iliakal und obturatorisch

### Kopf-Hals-Bereich

Der häufigste Sitz von Lymphknotenmanifestationen metastasierender Kopf-Hals-Melanome sind die Lymphknotengruppen der Glandula parotis und die zervikalen Lymphknotengruppen. Der Zuschnitt der Halslymphknotenausräumung („neck dissection“) und die Frage der Notwendigkeit einer lateralen Parotidektomie wird neben der Vorgabe durch die anatomische Lage der metastatischen Manifestationen durch die Lage des Primärtumors bestimmt [330, 353-355]. Melanome der parietalen/frontalen Kopfhaut, Schläfe, des seitlichen Stirnbereichs, Wange oder Ohrmuschel, die anterior einer virtuellen Ebene durch den äußeren Gehörgang gelegen sind, drainieren via Parotis- und/oder Fazialislymphknoten (am Unterkieferrand) zu den zervikalen Lymphknoten-Basins. Melanome mit Sitz dorsal der o.g. Ebene drainieren hingegen eher in den Bereich der retroaurikulären und okzipitalen Lymphknoten [353, 356]. Vom mittleren Stirn- und Glabellabereich sowie vom zentralen Gesichtsbereich erfolgt die Drainage bilateral über die Fazialis-Lymphknoten (am Unterkieferrand) nach zervikal [357]. Die Drainagewege sind heutzutage auch durch die Auswertung größerer Kollektive von Sentinelbiopsien gut bekannt [357, 358].

Allgemeinverbindliche Grundlage der Ausräumungsgrenzen und der Definition der verschiedenen Ausräumungsformen ist die Klassifikation der Ausräumungsetagen („Level“) am Hals („Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology“) [359, 360]. Das Basisverfahren für die therapeutische Lymphknotendissektion am Hals ist die modifiziert radikale neck dissection (MRND) als vollständige Ausräumung der Level I-V zwischen Unterkieferrand und Klavikula bei Erhalt wichtiger nicht lymphatischer Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna, N. accessorius) [350]. Retrospektive Untersuchungen der letzten Jahre haben aber gezeigt, dass die selektiven Formen der Neck dissection, mit Ausräumung der von Metastasierung betroffenen und der im unmittelbaren Abflussgebiet liegenden Level der klassischen MRND hinsichtlich Rezidivrate und Überleben gleichwertig sind [361, 362] bei niedrigerer Morbidität. Wenn regionale Rezidive nach Neck dissection auftreten, liegen sie mehrheitlich im

ausgeräumten Metastasengebiet [362], was dieses Vorgehen unterstützt. Zudem ist das spätere Ausräumen weiterer Level nach SND nicht erschwert. Eine Resektion von V. jugularis, N. accessorius und/oder M. sternocleidomastoideus im Sinne der klassischen radikalen neck dissection (RND) sollte heute nur noch bei direkter Infiltration dieser Strukturen durchgeführt werden, im Falle anders nicht entfernbare großer Metastasen oder nach Voroperationen, z. B. bei Re-Dissektionen [350, 353, 356]. Gemäß einer Empfehlung der American Head and Neck Society sollten die Präparate nach Leveln separiert zur pathohistologischen Untersuchung eingesandt werden, um eine klare Levelzuordnung zu gewährleisten [363].

Das Standardverfahren für die Ausräumung der Parotisregion ist die konservative (Fazialis-erhaltende) laterale (= superfizielle) Parotidektomie. Der tief (medial der N. fazialis-Ebene) liegende Anteil der Drüse enthält in der Regel keine Lymphknoten mit Drainagefunktion für die Gesichts- und Kopfhaut. Re-Eingriffe an der Gl. parotis sind mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Fazialisschädigung verbunden. Der Ersteingriff an der Parotis sollte daher möglichst definitiv sein.

### **Vorgehen in Abhängigkeit von der Lokalisation**

Die Empfehlungen im Folgenden basieren auf retrospektiven Analysen zervikaler therapeutischer Dissektionen mit begrenzten Fallzahlen [361, 362]. Unterlegt werden sie durch die von O'Brien beschriebenen und durch das Datenmaterial von Sentinelbiopsien und Lymphszintigraphien präzisiertere Kenntnis der Drainagemuster [357, 358, 364]. Sie müssen im individuellen Fall je nach Ausdehnung der Metastasierung angepasst werden. Die Mitnahme eines klinisch/bildgebend freien Levels in zentraler Abflussrichtung wird nach Möglichkeit angestrebt, um potentielle okkulte Erkrankung zu erfassen.

Empfehlung für die therapeutische Dissektion bei Melanomen mit Primärsitz frontale/parietale Kopfhaut, Schläfe, seitlicher Stirnbereich und, Wange (ventral der o. g. Ebene) ist die laterale Parotidektomie in Kombination mit einer MRND SND II-III oder II-IV). Bei Lokalisation Wange und seitlicher Stirnbereich sowie bei jedem Metastasenverdacht sollte der Level I miteinbezogen werden.

Für Melanome im Kinn- und Halsbereich ist eine Parotidektomie meist nicht erforderlich und die MRND bzw. SND I-IV ist Methode der Wahl.

Okzipitale Melanome und Melanome der Parietalregion dorsal der o. g. Ebene erfordern eine posterolaterale neck dissection [353, 356]. Dabei werden ausgeräumt: retroaurikuläre und subokzipitale Lymphknoten sowie seitliches Halsdreieck bis zu V. jugularis (Robbins-Level).

Bei Melanomen der Mittellinienregion (Stirnmitte, Glabellaregion, zentraler Gesichtsbereich) können bilateral drainieren. Der Umfang der therapeutischen Ausräumung richtet sich nach der Metastasenmanifestation richten. Primär betroffen sind die Level I und II beidseits, einschließlich der Fazialis-Lymphknoten. Bei diesen, aber auch allen anderen Kopf-Hals-Melanomen kann eine Lymphszintigraphie Aufschluss über das genaue Drainagemuster geben. Studienergebnisse liegen bislang nicht vor.

### **Ausdehnung der LND Axilla**

Primärtumoren der oberen Extremität/Körperstamm werden einer Axilladisektion zugeführt.

Axilläre Metastasen entstehen aus Tumoren folgender Bereiche:

- Arm- und Schulterbereich
- Stamm

Die Axilladisektion wird in der Ausdehnung ihrer Durchführung mit den Levels I bis III nach Berg angegeben [350]. Hierbei ist der M. pectoralis minor die Struktur, durch die die Level definiert werden (Level I lateral des M. pectoralis minor, Level II hinter diesem Muskel und Level III medial und kranial der V. axillaris). Die Ausräumung des Levels III ist mit erhöhten Komplikationen verbunden. Es ist eine offene Frage, ob diese Level-Einteilung bei Tumoren im Schulterbereich bzw. der oberen Extremitäten Bestand hat. Studien zur Modifikation von radikalen LND der Axilla stehen aus. Diese Einteilung basiert auf den Erkenntnissen der Lymphabflusswege der Mammakarzinome und kann in einigen Fällen nicht ohne Erweiterung angewandt werden. Bei metastatischem Befall mehrerer Lymphknotenregionen infolge eines Primärtumors am Stamm oder Arm-Schulter-Bereich muss ggf. ein kombiniertes Verfahren gewählt werden, wie z. B. die Durchführung einer axillären Lymphadenektomie mit selektiver neck dissection oder mit einer erweiterten radikalen neck dissection. Bei Tumoren mit unbekannter Primärlokalisation und sog. Midlinetumoren wird zum jetzigen Zeitpunkt keine Unterscheidung im Vorgehen zu denen aus dem Stamm- oder aus dem Arm- und Schulterbereich gemacht.

Bei befallenen Lymphknoten oberhalb der V. axillaris empfiehlt sich die Wegnahme dieser Lymphknoten sowie die Skelettierung der V. axillaris [365], Lymphknotengruppen wie z. B. epitrochleare oder in der Ellenbeuge liegende werden nur im Einzelfall entfernt [366, 367].

Die Faszie aller umgebenden Muskeln kann bei der axillären Lymphadenektomie in der Regel erhalten werden [368].

### **Ausdehnung der LND Inguinofemoral-Region**

Primärtumoren der unteren Extremität/Körperstamm werden einer Leistendisektion zugeführt.

Inguinofemorale Metastasen entstehen aus Tumoren folgender Bereiche:

- Bein- und Hüftbereich
- Stamm

Die Tiefe der Ausdehnung der inguinofemorale LND wird anhand der Oberschenkel-faszie definiert. Die in der Literatur beschriebene Ausräumung oberflächlicher Lymphknoten inguinofemoral endet oberhalb dieser Faszie. Eine Entfernung tief gelegener Lymphknoten erfordert die Ausräumung unterhalb der Oberschenkel-faszie sowie ein Eröffnen des Leistenbandes. Ob die tiefe LND prognostisch einen Vorteil erbringt, bleibt derzeit unklar [369]. Eine Ausnahme stellt eine Rezidivoperation dar.

Die Ausräumung der Lymphknoten in der Leistenregion umfasst das gesamte Trigonum femorale unterhalb des Leistenbandes. Die Spina iliaca anterior superior stellt dabei den am weitesten proximal gelegenen häutigen Resektionspunkt

eingeschlossenen subkutanen Fettgewebes dar. Es erfolgt immer ein Einschließen der Vena saphena magna ab distalem Oberschenkel bis zum Venenstern.

Bei ungünstiger weichgeweblicher Deckung der Leistengefäße sollte die Durchführung einer Sartorius-Muskellappen-Plastik in Betracht gezogen werden.

Bei Lymphknotenbefall proximal des Leistenbandes soll die iliakale Lymphadenektomie und Ausräumung der Obturator-Region von einem in dieser Region erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden [370].

Eine Entfernung der Lymphknotengruppen in der Fossa poplitea wird nicht regelhaft durchgeführt. Auch Lymphknoten medial des Pecten ossis pubis werden nur in Einzelfällen bei nachweislichem Befall entfernt.

### 6.3. Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 befallene Lymphknoten,</li> <li>• Kapseldurchbruch,</li> <li>• Lymphknotenmetastase &gt; 3 cm,</li> <li>• Lymphogenes Rezidiv</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-Novo-Recherche: [371-385]	
	Konsensstärke: 76%	

6.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8-2,5 Gy/Woche) erfolgen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [371-379]	
	Konsensstärke: 100%	

6.28.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1b</b>	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [371-385]	
	Konsensstärke: 100%	

### O. Kölbl

Zwei randomisierte kontrollierte Studien [373, 383] bestätigen 11 retrospektive Kohortenstudien [371, 372, 374, 375, 377, 379-382, 384, 385] und zeigen eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregion erhalten. Bei Henderson et al. erlitten 39 der 127 Patienten (36%) ohne Strahlentherapie ein Rezidiv der lokoregionalen Lymphknotenstation, während in der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie 23 Patienten (21%) ein Rezidiv im Lymphknotenfeld erlitten. Dieser Unterschied war signifikant (HR 0,56, CI 0,32–0,98,  $p = 0,023$ ). Das allgemeine rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden jedoch durch die adjuvante Radiotherapie nicht beeinflusst [383]. Bei Creagean et al. [373] wurde das mediane rezidivfreie Überleben durch eine postoperative Radiotherapie von 9 Monaten auf 20 Monate verlängert. Obgleich fünf Kohortenstudien [371, 372, 375, 377, 379] die Effektivität einer postoperativen Bestrahlung bestätigen, widersprechen zwei weitere Kohortenstudien und eine Fallstudie diesem Ergebnis [376, 378, 386]. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund methodischer Mängel reduziert. So waren bei Moncrieff et al. [376] signifikant häufiger Patienten mit makroskopischem Resttumor in der postoperativ bestrahlten Gruppe als in der alleinig operierten, bei Shen et al. [378] unterschieden sich die Gruppengrößen, 196 Patienten waren alleinig operiert und nur 21 zusätzlich bestrahlt worden.

Bei sieben der Studien waren Patienten sowohl mit zervikalen, axillären als auch inguinalen Lymphknotenmetastasen [371-373, 380, 385-387] eingeschlossen worden. Lediglich drei dieser Kohortenstudien differenzierten in der weiteren Auswertung der Lokalrezidivrate nach Lymphknotenregion. Bei Agrawal et al. [371] betrug die lokale Kontrollrate in der zervikalen Lymphknotenregion nach 5 Jahren 43 % ohne und 93 % mit Bestrahlung, bzw. in der axillären Lymphknotenregion 48 % ohne und 91 % mit Bestrahlung. Für die inguinale Lymphknotenregion fand sich mit jeweils 69 % Kontrollrate kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Bibault et al. betrug die lokale Kontrollrate jeweils mit und ohne postoperative Bestrahlung zervikal 85 %/50 %, axillär 90 %/70 % und inguinal 80 %/72 % [372]. Vier Kohortenstudien inkludierten Patienten mit ausschließlich zervikalen Lymphknotenmetastasen. Diese zeigen bei Vorliegen von Risikofaktoren auch eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate durch eine postoperative Bestrahlung der zervikalen Lymphknotenregion [375, 377, 379]. Gerade die Kohortenstudien weisen ein signifikantes Ungleichgewicht der Risikofaktoren innerhalb der Behandlungsarme auf [375-377]. So waren bei Hamming-Vrieze in der postoperativ bestrahlten Gruppe bei 85 % der Patienten mindestens zwei Lymphknoten befallen, bei 35 % lag ein Kapseldurchbruch vor, in der alleinig operierten Gruppe waren bei 37 % mehr als 2 Lymphknoten befallen, bei 8 % ein Kapseldurchbruch vorhanden [375].

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv der regionären Lymphknotenstation gelten ein Kapseldurchbruch, die Anzahl befallener Lymphknoten und die Größe der

Lymphknotenmetastasen [371-375, 377-379]. Bibault et al. berichten nicht nur von einem signifikanten Einfluss eines Kapseldurchbruchs auf die regionale Rezidivrate, sondern auch auf das Überleben. Die Überlebensrate der Patienten mit Kapseldurchbruch betrug nach 2 Jahren 55 %, ohne 71 % [372]. Bei Agrawal et al. lag die lokoregionale Rezidivrate über alle Lymphknotenregionen (zervikal, axillär, inguinal) bei den Patienten mit 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen bei 26 %, bei denen mit 3 oder weniger Lymphknotenmetastasen bei 15 % [371]. Ausschließlich für den zervikalen Bereich geben Strojjan et al. bei 3 oder mehr Lymphknotenmetastasen eine Rezidivrate von 65 %, bei 2 oder weniger Lymphknotenmetastasen eine Rezidivrate von 17 % an [379]. In der prospektiven kontrollierten Studie von Henderson et al. wurde als Risikofaktor eine Lymphknotenmetastasenengröße von 3 cm (zervikal, axillär) bzw. 4 cm (inguinal) definiert [387] und empfiehlt in dieser Situation eine postoperative Radiotherapie.

Die postoperative Strahlentherapie der Lymphknotenregionen soll mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 × 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen. Bibault et al. zeigten, dass die lokale Kontrollrate bei den Patienten, die mit einer Dosis unter 50 Gy bestrahlt worden waren, signifikant geringer war als die der Patienten, die mit 50 Gy oder mehr bestrahlt worden waren (35 % vs. 80 %). Auch Strojjan et al. berichten für Bestrahlungsdosen unter 50 Gy von einer mit 50 % deutlich erhöhten Lokalrezidivrate. Bei einer konventionellen Fraktionierungsweise war durch eine postoperative Radiotherapie die therapieinduzierte Toxizität im zervikalen und inguinalen Bereich nicht, in der Axilla leicht erhöht, ohne dass sich schwere Nebenwirkungen fanden [372, 379].

In einer prospektiv randomisierten Studie mit allerdings kleinen Patientenzahlen betrug die mediane Überlebenszeit nach Operation und postoperativer Radiotherapie einer Lymphknotenregion 33 Monate gegenüber 22 Monaten nach alleiniger Operation [373]. In der Kohortenstudie von Agrawal et al. lag das krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren mit Operation und Bestrahlung bei 48 %, nach alleiniger Operation bei 40 % [371]. Weitere Kohortenstudien konnten den positiven Effekt einer postoperativen Bestrahlung nach Operation von Lymphknotenmetastasen nicht bestätigen [375-377]. Da in diesen Studien allerdings nicht nach Risikofaktoren stratifiziert worden war, befinden sich in den Behandlungsarmen mit Bestrahlung mehr Patienten mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren. Insgesamt reichen die Studienergebnisse nicht aus, einen positiven Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit zu postulieren.

Zusammenfassend kann eine postoperative Strahlentherapie der Lymphknotenstation die regionale Tumorkontrolle verbessern und sollte daher bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt werden, um die Symptombefreiheit und damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern. Eine Lebensverlängerung konnte durch eine postoperative Strahlentherapie nicht gezeigt werden.

## 6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

6.29.	Evidenzbasierte Statement	neu 2018
Level of Evidence <b>1a</b>	In der adjuvanten Therapie ist der relevante Endpunkt für eine Nutzenbewertung das Gesamtüberleben.  De-novo-Recherche: [388-395]	
	Konsensstärke: 81 %	

### 6.4.1. Adjuvante Chemotherapie

6.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dacarbazin soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [213, 396]	
	Konsensstärke: 100 %	

6.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Poly-Chemo-Immuntherapie mit Dacarbazin, Cisplatin, Vinblastin, Interleukin-2, IFN alfa-2b und Granulocyten Kolonie-Stimulierungs-Faktor sollte in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De novo Recherche: [397]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### P. Mohr

Insgesamt wurden 9 randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie ausgewertet. Zwei Studien haben Dacarbazin versus Beobachtung verglichen [398, 399], eine Studie hat Dacarbazin gegen Placebo verglichen [400] und eine Studie hat Dacarbazin in Kombination mit BCG versus Beobachtung evaluiert [401].

Eine weitere Studie evaluierte Methyl-CCNU [402] gegenüber Beobachtung und eine Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Poly-Chemo-Immun Therapie mit Dacarbazine, Cisplatin, Vinblastin, Interleukin-2, IFN alfa-2b und Granulocyten Kolonie-Stimulierungs-Faktor versus einer Hoch-Dosis Interferontherapie (HDI) [397].

Die Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI) hat 2009 eine Metaanalyse mit sieben randomisierten Studien, die drei der bereits erwähnten Studien enthält, überarbeitet, die ursprünglich 1997 bereits veröffentlicht wurde [403]. Diese



Metaanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Sterberate nach drei Jahren (Risk Ratio 0,94; 95 % CI 0,84–1,06;  $p=0.3$ ) [399-406]. Die Studie von Fisher et al., die Methyl-CCNU versus Beobachtung verglichen hat, fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen [402]. Eine der umfangreichsten Untersuchungen der Central Oncology Group (COG) aus den USA weist sogar schlechtere Überlebensraten in der Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen auf [398].

Eine weitere randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Vindesine versus Beobachtung bei der adjuvanten Therapie des Melanoms [407]. Die Auswertung zeigte im Gegensatz zu einer früheren retrospektiv durchgeführten Studie [408] keine signifikanten Unterschiede, weder für das rezidivfreie noch für das gesamte Überleben, sodass für keine adjuvante Chemotherapie bis dato ein Vorteil nachgewiesen werden konnte.

Die Studie zur Poly-Chemo-Immuntherapie versus HDI mit 432 eingeschlossenen Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für das rezidiv-freie Überleben (HR, 0,75; 95% CI, 0,58- 0,97;  $P=0,015$ ) [397]. Das mediane Überleben wies keinen Unterschied (HR, 0,98; 95% CI, 0,74-1,31;  $P=0.55$ ), jedoch war die Poly-Chemo-Immuntherapie deutlich toxischer als die HDI (Grade 3 und 4 Nebenwirkungen 57% und 7% für HDI Patienten versus 36% und 40% für Poly-Chemo-Immuntherapie Patienten).

Zusammenfassend ergab die systemische adjuvante Therapie mit Zytostatika in einer Reihe von prospektiv randomisierten Studien keinen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten. Eine adjuvante Chemotherapie sollte daher nicht verabreicht werden.

## 6.4.2. Adjuvante Vakzinationstherapie

6.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Vakzinationstherapie soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms außerhalb von klinischen Studien nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [213]	
	Konsensstärke: 100 %	

### A. Mackensen, P. Mohr

Insgesamt wurden 9 randomisierte Studien ausgewertet. In einer Studie wurde BCG versus Beobachtung versus BCG + allogene Melanomvakzine versus CCNU evaluiert [402]. Vier Studien untersuchten unterschiedliche Melanomzell-Impfstoffe bestehend aus allo-genen Melanomzell-Lysaten oder bestrahlten Melanomzell-Linien, zwei dieser Studien verglichen den Impfstoff versus Beobachtung [409-411], zwei Studien evaluierten den Impfstoff gegen Placebo [412-414], eine Studie verglich die Kombination einer alloge-nen Melanomvakzine plus BCG versus BCG alleine [415]. In zwei weiteren Studien wurde eine adjuvante Vakzinierung mit Gangliosid GM2-KLH21 untersucht, in einer die-ser Studien wurde GM2-KLH21 gegen Hochdosis-IFN- $\alpha$ 2b [416], in der anderen versus Beobachtung [417] verglichen. Eine weiter dreiar-mige Studie verglich HLA-A2-positive

Patienten die mit GM-CSF, einer Peptid Vakzinierung oder Placebo behandelt wurden [418].

Eine Studie, die BCG in Kombination mit einer allogenen Melanomvakzine untersucht hat, konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben bzw. auf das Gesamtüberleben zeigen [402].

Keine der adjuvanten Melanomzell-Vakzinierungen konnte einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben bzw. auf das Gesamtüberleben zeigen [402, 409, 412-415]. In einer Studie war das Follow-up für eine Analyse des Gesamtüberlebens nicht ausreichend [410]. Eine prospektive Subgruppenanalyse in der SOGT-9035-Studie zeigte ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben in der Impfstoff-Gruppe für die Patienten, die  $\geq 2$  von 5 definierten HLA-Klasse-I-Molekülen exprimierten, wobei HLA-A2 und HLA-C3 die für diesen Effekt entscheidenden Antigene waren [411]. In der drei-armigen Studie konnte weder für GM-CSF noch für die Peptid-Vakzine ein signifikanter Vorteil für das Krankheitsfreie- oder Gesamtüberleben bei HLA-A2 positiven Patienten gezeigt werden [418].

Je eine adjuvante Studie im Stadium III bzw. IV von Morton et al. zeigten, dass mit einer allogenen Melanomvakzine (Canvaxin) weder das krankheitsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben im Vergleich zu BCG verbessert wird. Im Stadium III kam es überraschenderweise allerdings zu einem signifikant geringeren Gesamtüberleben für die mit der Vakzine behandelten Patienten [415].

Beide Studien, die die Vakzinierungen mit Gangliosid GM2-KLH21 untersucht haben, zeigten sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben keinen Vorteil für die Vakzine im Vergleich zu Hochdosis-IFN- $\alpha$ 2b [416] bzw. Beobachtung [417].

Zusammenfassend ergab die adjuvante Vakzinationstherapie in einer Reihe von prospektiv randomisierten Studien keinen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten oder mit CCNU, Hochdosis-IFN- $\alpha$ 2b bzw. IL-2 behandelten Patienten. Eine adjuvante Vakzinationstherapie sollte daher außerhalb von klinischen Studien nicht verabreicht werden.

### 6.4.3. Adjuvante Extremitätenperfusion

6.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [213]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### A. Hauschild

Die zumeist in Hyperthermie durchgeführte Extremitätenperfusion mit Zytostatika wurde in zwei verschiedenen Szenarien verwendet: in der adjuvanten (prophylaktischen) Situation nach Entfernung von Mittel- und Hochrisiko-Melanom-Primärtumoren sowie bei nicht resektablen Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen.

Zur adjuvanten Therapie mittels hyperthermer Extremitätenperfusion mit Melphalan liegen zwei prospektiv randomisierte Phase-III-Studien vor. Eine relativ kleine, deutsche Studie verglich Patienten mit einer regionalen Lymphknotendisektion in Kombination mit einer hyperthermen (bei 42 °C durchgeführten) Extremitätenperfusion mit Melphalan mit Patienten, die ausschließlich eine weite Exzision des Primärtumors sowie regionale Lymphknotendisektion erhielten. Die Studie wurde nach der Rekrutierung von insgesamt 107 Patienten abgebrochen, da sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren und 11 Monaten 26 Rezidive im Kontrollarm, aber nur 6 Rezidive im Perfusionsarm zeigten ( $p < 0,001$ ). Eine retrospektive Subgruppenanalyse zeigte insbesondere bei Primärtumoren mit mehr als 3 mm Tumordicke mit 4/28 Rezidiven (14,3 %) in der Perfusionsgruppe bzw. 16/29 Rezidiven (55,2 %) in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede für das rezidivfreie Überleben. 11 Patienten in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu 3 Patienten in der Perfusionsgruppe verstarben zum Zeitpunkt der finalen Publikation im Jahre 1990. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse ihrer Studie wie bereits in einer vorherigen Publikation als klaren Beweis des Benefits einer adjuvanten hyperthermen Extremitätenperfusion mit Melphalan im Vergleich zu Standardoperationsverfahren [419, 420].

Im Jahre 1998 wurde eine große prospektiv randomisierte Studie der EORTC-MG (Trial 18832), der WHO-Melanomgruppe (Trial 15) sowie der North American Perfusion Group Southwest Oncology Group (Trial 8593) publiziert. In diese Studie wurden Patienten mit primären kutanen Melanomen von mindestens 1,5 mm Tumordicke eingeschlossen. Insgesamt wurden 832 auswertbare Patienten in 16 Zentren weltweit rekrutiert. Die eine Patientengruppe erhielt eine weite Exzision des Primärtumors, die anderen eine weite Exzision des Primärtumors in Kombination mit einer adjuvanten Extremitätenperfusion mit Melphalan in milder Hyperthermie. Das mediane Alter der Patienten betrug 50 Jahre. 68 % der Patienten hatten ein weibliches Geschlecht, 79 % der Melanome waren an der unteren Extremität lokalisiert. 47 % der Patienten wiesen eine Tumordicke von  $\geq 3$  mm auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der Publikation betrug 6,4 Jahre.

In der Auswertung zeigte sich ein Trend (aber keine statistische Signifikanz) für ein verlängertes krankheitsfreies Überleben mit etwas weniger In-transit-Metastasen (3,3

versus 6,6 %) sowie regionären Lymphknotenmetastasen (12,6 versus 16,7 %). Es zeigte sich aber kein Unterschied in der Zeit bis zur Fernmetastasierung oder beim Gesamtüberleben. Die Nebenwirkungen bei den Patienten mit adjuvanter Chemotherapieperfusion der Extremitäten waren ausgeprägter als bei den Patienten, die ausschließlich operativ versorgt wurden. Es kam zu zwei therapiebedingten Amputationen der Extremität nach der hyperthermen Extremitätenperfusion.

Die Autoren dieser kooperativen Studiengruppe kommen zu dem Schluss, dass eine prophylaktische, isolierte Extremitätenperfusion mit Melphalan nicht als Standardtherapie für Hochrisiko-Primärmelanome der Extremitäten empfohlen werden kann [421].

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass die adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan nicht empfohlen werden kann. Es ist allenfalls von einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle an der Extremität auszugehen, Hinweise für eine Verlängerung des fernmetastasenfreien oder Gesamtüberlebens gibt es hingegen nicht. Aus diesem Grund wird dieses Therapieverfahren in keiner publizierten Leitlinie zur Behandlung von Melanompatienten empfohlen.

#### 6.4.4. Adjuvante Immunstimulation

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz Levamisol soll nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [213, 422]	
	Konsensstärke: 100 %	

6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz BCG soll nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [213, 422]	
	Konsensstärke: 95 %	

##### A. Pflugfelder

**Levamisol** ist ein Anthelminthikum, das aufgrund seiner immunstimulatorischen Eigenschaften in der adjuvanten Therapie des Melanoms untersucht wurde. Es liegen vier randomisierte Studien vor, davon enthielten drei Studien einen Placeboarm. Die erste placebokontrollierte randomisierte Studie von Spitler et al. konnte bei insgesamt 203 Patienten keinen Effekt für Levamisol auf das krankheitsfreie Intervall, die Zeit bis zum Auftreten von viszeralen Metastasen sowie das Überleben zeigen. Ein Langzeit-Follow-up bestätigte die negativen Ergebnisse [423]. Zwei weitere placebokontrollierte Studien

mit insgesamt 156 und 325 Patienten zeigten ebenfalls keinen Benefit für Levamisol [400, 424]. In der vierten, nicht placebokontrollierten Studie des NCIC (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) wurde Levamisol vs. Levamisol + BCG vs. BCG vs. Beobachtung verglichen. Für die 135 Patienten im Levamisol-Arm konnte ein signifikanter Benefit bezogen auf das Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 74 % vs. 62 % ( $p = 0,0268$ ) gezeigt werden [425]. Eine Metaanalyse der 5-Jahres-Überlebensdaten aus den 4 Studien ergab keinen signifikanten Benefit für Levamisol bezogen auf das Mortalitätsrisiko (RR 0,94 (95 % CI 0,75–1,20;  $p = 0,6$ )) [422].

**BCG (Bacillus-Calmette-Guérin)** wurde Anfang des 20. Jahrhunderts als Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose entwickelt. Aufgrund der Induktion einer unspezifischen Immunantwort wird BCG bei verschiedenen Tumorentitäten eingesetzt. Beim Melanom wurde BCG neben der adjuvanten Therapie auch im fernmetastasierten Stadium sowie zur Behandlung von In-transit-Metastasen untersucht. Zur adjuvanten Therapie liegen 3 randomisierte, nicht placebokontrollierte Studien vor. Die erste Studie schloss zwischen 1974 und 1980 insgesamt 761 Patienten ein, die in 4 Therapiearme (Beobachtung vs. DTIC vs. BCG vs. BCG + DTIC) randomisiert wurden. Mit einem 3-Jahres-Überleben von 48,7 % versus 41,6 % konnte für Patienten im BCG-Arm kein signifikanter Benefit verglichen mit Beobachtung gezeigt werden [399]. In der oben bereits erwähnten Studie des NCIC fand sich für die 136 Patienten im BCG-Arm ebenfalls kein Benefit (5-Jahres-Überleben 59 % vs. 62 %) gegenüber Beobachtung [425]. In einer weiteren Studie mit 4 Therapiearmen (Beobachtung vs. BCG; BCG vs. BCG + DTIC) wurden zwischen 1974 und 1978 insgesamt 734 Patienten eingeschlossen. Für die 267 Patienten im BCG-Arm konnte mit einem 5-Jahres-Überleben von 67 % versus 62 % kein signifikanter Benefit gezeigt werden [426].

#### 6.4.5. Adjuvante Misteltherapie

6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [427-430]	
	Konsensstärke: 95 %	

##### J. Hübner

Die Misteltherapie wird in Deutschland auf sehr unterschiedliche Weise durchgeführt. Die vorwiegend anthroposophischen Präparate enthalten Mistellektine in stark unterschiedlicher Konzentration. Einen Vergleich der einzelnen Präparate in gezielten klinischen Studien gibt es nicht.

Unter einer Misteltherapie kommt es zu immunologischen Veränderungen, die je nach Fragestellung differieren. Verschiedene Komponenten der Mistelextrakte stimulieren in vitro und in vivo immunologisch relevante zelluläre (Makrophagen, dendritische Riesenzellen, T-Zellen) und humorale (Interleukin 2, Interleukin 6) Aktivitäten, deren Nutzen umstritten ist. Ein negativer Trend für das Überleben, der sich durch eine einjährige adjuvante Misteltherapie andeutet [430], könnte Folge einer Makrophagen- und

Interleukin-Stimulation am und im Tumorgewebe sein, die als ungünstige Prognoseparameter bekannt sind.

Sowohl eine systematische Literaturübersicht [431], eine Metaanalyse [432] und eine Cochrane-Analyse [433] kommen zu der Schlussfolgerung, dass die meisten der bisher veröffentlichten Studien zur Misteltherapie bei unterschiedlichen Tumorarten nicht von ausreichender Qualität sind. Methodisch gut durchgeführte Studien zeigen eher geringe oder keine Effekte einer Misteltherapie in Bezug auf Überlebenszeit oder Lebensqualität.

Zur Frage, ob die Misteltherapie beim Melanom einen positiven Effekt hat, wurden vier klinische Studien gefunden.

In einer großen prospektiven randomisierten EORTC-Phase-III-Studie wurde kein positives Ergebnis gesehen. Es ergab sich ein tendenziell, aber nicht signifikant erhöhtes Risiko für einen Progress und Metastasierung der Erkrankung [430].

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden aus einem Kollektiv von insgesamt 1288 Patienten mit Melanom 273 Patienten, welche im Rahmen ihrer Behandlung an der Universitätsklinik Freiburg eine Misteltherapie bekommen hatten, mit 819 Melanomkontrollen aus dem nationalen Register verglichen [427]. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist durch eine ungleiche Verteilung von Altersgruppen und insbesondere den höheren Clark-Level in der Kontrollgruppe eingeschränkt.

Die Studie von Grossarth-Maticsek fasst zwei Studien, eine nicht randomisierte und eine als randomisiert beschriebene, zusammen. In der nicht randomisierten vergleichenden Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Misteltherapie und Kontrollarm. In der randomisierten Studie wurde nicht zwischen Mistel und Kontrolle randomisiert, sondern zwischen einer Empfehlung zu einer (durch den Hausarzt durchzuführenden) Misteltherapie und keiner Empfehlung. Die Studie stellt also keine therapeutische Vergleichsstudie zweier durchgeführter Therapien dar. Aus diesem Grund ist die Wirkung der Misteltherapie auf das Überleben nicht bewertbar [429].

Die Studie von Augustin wird als retrospektive Kohortenstudie beschrieben – und entspricht einer retrospektiven Kohorte [428]. Es wurden nur Patienten aus Kliniken rekrutiert, die die Präparate eines bestimmten Mistelherstellers benutzen (obwohl die Autoren eine zufällige Auswahl der Kliniken beschreiben).

Die beiden Studien von Stumpf und Schuppli wurden aufgrund der schlechten methodischen Qualität nicht in die Bewertung einbezogen [434, 435].

In der zusammenfassenden Bewertung muss bei fehlendem Nachweis einer positiven Wirkung und bei begründetem Verdacht auf negative Folgeerscheinungen (u. a. Tumorprogress) die Sicherheit des Patienten in den Vordergrund gestellt werden.

### 6.4.6. Adjuvante Therapie mit Bevacizumab

6.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium IIB/C und III A-C soll keine adjuvante Bevacizumab Therapie angeboten werden	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [436]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### P. Mohr

Bisher wurde zu dieser Frage die Interims Analyse einer randomisierten klinischen Studie mit Bevacizumab publiziert [436].

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo kontrollierte Phase III Studie, die bei Patienten im Stadium IIB, IIC, and III (AJCC) mit kutanem Melanom an 48 Zentren im United Kingdom durchgeführt wurde. Bevacizumab 7.5 mg/kg oder ein Placebo wurden alle drei Wochen für ein Jahr i.v. appliziert. Als primärer Endpunkt wurde das gesamt Überleben gewählt. Die sekundären Endpunkte beinhalteten das progressions-freie Intervall, das fernmetastasierungs-freien Intervall und die Lebensqualität der Patienten. Es zeigte sich für die Bevacizumab behandelte Gruppe keinen Überlebensvorteil [HR] 0.97, 95% CI 0.78–1.22;  $p=0.76$ ). Das progressions-freie Intervall war signifikant verlängert (HR 0.83, 95% CI 0.70–0.98,  $p=0.03$ ), aber es wurde kein Unterschied für das fern-metastasierungs-freien Intervall (HR 0.88, 95% CI 0.73–1.06,  $p=0.18$ ) ermittelt. Die Nebenwirkungsrate für Bevacizumab (15% Grade 3 und 4) war relativ gering. Die adjuvante Therapie mit Bevacizumab zeigt keinen Überlebensvorteil in der Interims-Analyse. Da das Überleben jedoch den primären Endpunkt darstellt, wird die Studie aufgrund der bisher publizierten Daten als negativ bewertet. Somit liegt auch bisher keine Zulassung für diese adjuvante Behandlung vor.

Zusammenfassend zeigt die große und gut konzipierte Phase-III-Studie mit Bevacizumab (1343 randomisierten Patienten) ein akzeptables Nebenwirkungsprofil, jedoch keinen Vorteil beim Gesamtüberleben und fern-metastasierungs-freien Intervall. Lediglich das progressions-freie Intervall ist verlängert. Damit kann das Überleben der Patienten in der adjuvanten Situation mit dieser Therapie nicht verbessert werden. Die finale Analyse der Bevacizumab Studie mit 5-Jahres Landmark Analysen steht noch aus.

### 6.4.7. Adjuvante Therapie mit Ipilimumab

6.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium III A-C kann eine adjuvante Ipilimumab-Therapie angeboten werden. Hierbei sollen die schwerwiegenden Nebenwirkungen in die Abwägung der Therapieentscheidung mit einbezogen werden. <sup>4</sup>	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [394, 395]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### P. Mohr

Bisher wurden zu dieser Frage die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie mit Ipilimumab publiziert [394, 395].

Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo kontrollierte Phase-III-Studie, die bei Patienten im Stadium IIIA-C (AJCC) mit kutanem Melanom durchgeführt wurde. Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknoten im Stadium IIIA-B konnten ab einem maximalen Tumordurchmesser im Lymphknoten von > 1mm eingeschlossen werden. Ipilimumab 10 mg/kg oder ein Placebo wurde 4-mal im Abstand von 3 Wochen i.v. appliziert. Anschließend wurde die Therapie alle drei Monate bis zu einem Maximum von drei Jahren weitergeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressions-freie Überleben. Die sekundären Endpunkte beinhalteten das gesamt Überleben, das fern-metastasierungs-freien Intervall und die Analyse der Nebenwirkungen bei den Patienten. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5.3 Jahren zeigten die mit Ipilimumab behandelten Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil (HR 0.72; 95% Konfidenz Intervall [CI], 0.58-0.88; P=0.001), ein verbessertes fern-metastasierungs-freies Intervall (HR 0.76; 95.8% CI, 0.64-0.92; P=0.002) und auch ein verbessertes progressions-freies Intervall (HR 0.76; CI, 0.64-0.89; P<0.001). Die 5 Jahres Überlebensrate verbesserte sich von 54.4% (Placebo) auf 65.4% (Ipilimumab). Der Unterschied für das fern-metastasierungs-freie Intervall betrug 38.9% (Placebo) zu 48.3% (Ipilimumab) und für das progressions-freie

<sup>4</sup> Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz (Januar 2017) lag keine Zulassung für Ipilimumab zur adjuvanten Therapie von Melanomen vor. Der Einsatz dieses Medikaments ist daher "off-label". Für die Anwendung müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

Ein „off label use“ ist nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.



Überleben 30.3% (Placebo) zu 40.8% (Ipilimumab). Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für eine Subgruppe gegenüber anderen mit Ipilimumab behandelten Patienten Gruppen ermittelt werden.

Die Nebenwirkungsrate für schwere Nebenwirkungen in der mit Ipilimumab behandelten Gruppe (Grad 3 und 4) war mit 54,1% gegenüber 26,2% in der Placebogruppe sehr hoch. Immunologische Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) wurden bei 41,6% der Patienten in der Ipilimumab Gruppe beobachtet. 5 Patienten in der Ipilimumab Gruppe verstarben an immunvermittelten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen bei dieser adjuvanten Therapie waren höher als die Nebenwirkungen mit der gleichen Ipilimumab Dosis bei Patienten im fernmetastasierten Stadium.

Diese adjuvante Studie zeigt für alle Wirksamkeitsparameter einen statistisch signifikanten Vorteil von ca. 10% für die mit Ipilimumab behandelten Patienten. Da die Dosierung mit 10mg/KG aber über der für das fernmetastasierte Melanom zugelassenen Dosierung (3mg/KG) liegt und da schwere Nebenwirkungen in der adjuvanten Behandlung vergleichsweise sehr häufig auftraten, entsteht eine komplexe Datenlage die dazu geführt hat, dass - anders als in den USA - keine Zulassung für Ipilimumab in der adjuvanten Therapie vorliegt.

Zusammenfassend zeigt diese Phase III Studie mit 951 randomisierten Patienten einen statistisch signifikanten Vorteil für Ipilimumab behandelte Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben, das fernmetastasierungsfreie Intervall und das progressionsfreie Intervall. Das Nebenwirkungsprofil von Ipilimumab (10mg/Kg) in der adjuvanten Therapie ist mit vielen schweren Nebenwirkungen und auch mit einigen Todesfällen belastet. Die Therapie stellt aber eine Behandlung dar, die unabhängig von den nachfolgenden Therapien, ein ca. 10% Überlebensvorteil gegenüber der Placebo Gruppe zeigt. Damit sollte die Behandlungsmöglichkeit Patienten prinzipiell zugänglich gemacht werden. Eine Therapieentscheidung sollte in Abhängigkeit von Co-Morbidität und Compliance zusammen nach ausreichender Aufklärung mit dem Patienten im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung gefällt werden.

Durch den signifikanten Vorteil in allen Wirksamkeitsanalysen stellt Ipilimumab eine alternative zur Interferonbehandlung dar.

### 6.4.8. Adjuvante Interferontherapie

<b>6.39.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC-2009 Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [388, 390-393, 437]	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>6.40.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [438, 439]	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>6.41.</b>	<b>Konsensusbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>EK</b>	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>6.42.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Level of Evidence <b>1b</b>	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III, nicht aber das Gesamtüberleben <sup>5</sup> .	
	De-novo-Recherche: [440]	
	Konsensstärke: 90 %	

<b>6.43.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Hochrisiko-Melanomen sollte die Möglichkeit einer Teilnahme an einer klinischen Studie überprüft werden.	
	Konsensstärke: 93 %	

<b>6.44.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor die adjuvanten Therapiemöglichkeiten diskutiert wurden.	
Level of Evidence <b>1a-</b>	De-novo-Recherche: [388, 390-394, 437]	
	Konsensstärke: 93 %	

#### **P. Mohr, C. Sunderkötter, M. Schiller, A. Hauschild**

In den letzten 19 Jahren wurden insgesamt 21 randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die Interferon alpha in unterschiedlichen Dosierungen, verschiedenen Therapiedauern und Applikationen (i.v. und s.c.) gegenüber Beobachtung verglichen haben. Einige Studien wurde lediglich als Abstrakt veröffentlicht und geht nicht in die

<sup>5</sup> Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz (Januar 2017) lag keine Zulassung für pegyliertes Interferon zur adjuvanten Therapie von Melanomen vor. Der Einsatz dieses Medikaments ist daher „off-label“. Für die Anwendung müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

Ein „off label use“ ist nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

Bewertung ein. Placebo kontrollierte Studien liegen nicht vor. In zwei Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [441, 442], in sechs Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [438-443] gezeigt werden.

Insgesamt liegen neun systematische Reviews vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogenen Studien, übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [389, 390, 444].

Für das rezidivfreie Überleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. von 2013 eine Hazard-Ration von 0.83 (95% CI 0.78-0.87,  $P < 0.00001$ ; 17 RCTs beurteilbar) und für das Gesamtüberleben von 0.91 (95% CI 0.85-0.97;  $P = 0.003$ ; 15 RCTs beurteilbar) ermittelt [389]. In der Arbeit von Mocellin von 2013 wurde eine Number needed to treat von 35 Patienten (CI 21-108 Patienten) berechnet um bei einem Patienten das Versterben am Melanom zu verhindern. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 2,9% (CI 5,1 – 0,8%).

Weder für eine bestimmte Dosierung, Behandlungsdauer noch für den Einsatz in verschiedenen Tumorstadien konnte innerhalb der Metaanalysen eine statistisch signifikante Überlegenheit herausgearbeitet werden.

In einer dreiarmligen Studie wurde eine Hochdosistherapie gegen Niedrigdosistherapie gegen Beobachtung untersucht. Hier zeigten sich für Hoch- und Niedrigdosistherapie nahezu identische Kurven bezüglich des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens, bei jedoch signifikant höheren Toxizitätsraten unter Hochdosistherapie. Gegenüber Beobachtung konnte bezüglich des Gesamtüberlebens für beide Therapiearme kein signifikanter Unterschied gezeigt werden [445]. Für das progressionsfreie Überleben war nur die Hochdosistherapie dem Beobachtungsarm signifikant überlegen.

In einer Studie mit der Standard-Hochdosistherapie vs. der Hochdosis-Induktion über nur einen Monat gegeben zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben für die Standard-Hochdosistherapie [446]. Eine nur einmonatige Hochdosistherapie, die deutlich weniger Toxizität als die Standard-Hochdosistherapie aufweist, kann somit nicht empfohlen werden.

In den Metaanalysen von Wheatley et al. und Mocellin et al. ist das progressionsfreie Überleben für die Hochdosistherapie mit 26% bzw. 25% gegenüber der Niedrigdosistherapie mit 15% deutlich höher [390, 392]. In der Metaanalyse (Mocellin et al. 2013) wird dieser Unterschied nicht als signifikant angesehen [389].

Im Stadium III zeigen alle Hochdosistherapiestudien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und eine von zwei Studien ein verbessertes Überleben. Für die Niedrigdosistherapie im Stadium III zeigt nur eine von vier Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebens [441, 445, 447, 448]. In der statistischen Analyse tragen die niedrig dosierten Interferon alpha Studien jedoch signifikant zum Überlebensvorteil der gesamten Patienten Population bei. Ein Einsatz der Hochdosistherapie im Stadium IIIB und C scheint trotz höherer Toxizität gerechtfertigt.

In nahezu allen Studien wurde nach Subgruppen gesucht, um Patienten identifizieren zu können die von einer Interferontherapie profitieren. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Daten reichen nicht zu einer klaren Empfehlung aus. In der Metaanalyse von Wheatley et al. [392], einer Analyse des Sunbelt trials [449] und einer aktuellen Zusammenfassung zweier EORTC Studien [450] wird ein Vorteil für Patienten mit ulzeriertem Primärtumor sowie in den letzteren Arbeiten auch für Patienten mit mikrometastatischem Lymphknotenbefall postuliert. Die Publikation von der skandinavischen Melanomgruppe [443] konnte diesen Effekt nicht zeigen. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen läuft derzeit eine randomisierte Studie der EORTC.

Die Pegylierung von Interferon alpha bewirkt bei gleicher biologischer Aktivität eine längere Halbwertszeit und ermöglicht damit eine nur wöchentliche Medikamentengabe im Vergleich zu konventionellem Interferon alpha. Erstmals wurde pegyliertes Interferon alpha in der EORTC 18991 Studie gegen Beobachtung untersucht. Nach 7 Jahren waren signifikant mehr Patienten im Therapiearm (39% versus 35%) ohne Rezidiv. Das Gesamtüberleben wurde durch die Therapie nicht beeinflusst [440, 451].

In der EADO Studie von Grob et al. wurde pegyliertes Interferon alpha direkt mit konventionellem Interferon alpha bei 898 Patienten verglichen. Es fanden sich nach 5 Jahren nahezu identische Überlebensraten in beiden Therapiearmen mit 65,9% versus 64,8% für das progressionsfreie Überleben und 71,1% versus 72,6% für das Gesamtüberleben. Unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha traten dagegen signifikant mehr Nebenwirkungen auf (Fatigue, Gewichtsverlust, Laborparameter). Eine Überlegenheit von pegyliertem Interferon alpha konnte nicht gezeigt werden [452]. In einer weiteren Studie der ADO, in der bei 903 randomisierten Patienten pegyliertes Interferon gegen „low-dose“ Interferon verglichen wurde, konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen gezeigt werden (5-Jahres fernmetastasierungs-freies Überleben [PEG-IFN 61.0% vs IFN 67.3%; HR 1.16, P=0.21], 5-Jahres Überleben (PEG-IFN 73.2% vs IFN 75.2%; HR 1.05, P=0.70) und 5-Jahres progressionsfreies Überleben (PEG-IFN 57.3% vs IFN 60.9%; HR 1.09, P=0.40) [453].

Bezüglich der Fragestellung nach einer Studienteilnahme oder lediglich der Nachbeobachtung von Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko muss an dieser Stelle auf die Studie zur adjuvanten Therapie mit Ipilimumab verwiesen werden [394]. Diese Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Ipilimumab behandelte Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben, das fernmetastasierungs-freie Intervall und das progressionsfreie Intervall. Das Nebenwirkungsprofil von Ipilimumab (10mg/kg) war mit vielen schweren Nebenwirkungen und auch mit einigen Todesfällen belastet. Die Therapie stellt aber eine Behandlung dar, die unabhängig von den nachfolgenden Therapien, ein ca. 10% Überlebensvorteil gegenüber der Placebo Gruppe zeigt. Damit sollte die Behandlungsmöglichkeit Patienten prinzipiell zugänglich gemacht werden.

Zusammenfassend zeigen alle Interferon-alpha Studien zusammen bei einer Patientenzahl von über 10000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferon Schema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen Interferon Schema gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in bestimmten Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadium IIA nicht sinnvoll.

Bei den behandelten Patienten ist mit Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen, in höherem Maße unter einer Hochdosistherapie zu rechnen. Dies ist insbesondere in der adjuvanten Situation relevant, da ein großer Anteil der Patienten auch ohne

Therapie rezidivfrei bleibt oder der Verlauf der Erkrankung von der Interferontherapie nicht beeinflusst werden kann. Derzeit ist die adjuvante Interferontherapie für Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko jedoch die einzige zugelassene, wirksame systemische Behandlung. Der Einsatz von Interferon alpha soll deshalb mit den Patienten besprochen und abgewogen werden.

Die Therapie mit Ipilimumab ist derzeit noch nicht zugelassen, sollte aber als Behandlungsmöglichkeit Patienten prinzipiell zugänglich gemacht werden

**Tabelle 15: Übersicht randomisierte Studien zu Interferon-alpha in unterschiedlichen Dosierungen**

Studie	Pat.	Gesamt-überleben	P	Rezidivfreies Überleben	p
<b>Niedrigdosis-IFN-alpha</b>					
Pehamberger, AMCG, 1998	311	nicht sign., HR n.r.	-	sign., HR n.r.	< 0,2
Garbe, DeCOG, 2008	444	sign., HR = 0,62	0,0045	sign., HR = 0,69	0,018
Kleeberg, EORTC 18871, 2004	484	nicht sign., HR = 0,96	0,72	nicht sign., HR = 1,04	0,71
Hancock, UKCCCR, 2004	674	nicht sign., OR = 0,94	0,6	nicht sign., OR = 0,91	0,3
Cascinelli, WHO, 2001	444	nicht sign., HR n.r.	0,72	nicht sign., HR n.r.	0,5
Cameron, SMG, 2001	95	nicht sign., HR n.r.	> 0,2	nicht sign., HR n.r.	-
Kirkwood, E1690, 2000	642	nicht sign., HR = 1,04 <sup>§</sup>	0,813	nicht sign., HR = 1,19 <sup>§</sup>	0,171
Grob, FCGM, 1998	489	nicht sign., HR n.r.	0,059	sign., HR n.r.	0,035
<b>Mittlere Dosis IFN-alpha</b>					
Hansson, Nordic trial, 2011	855	nicht sign., HR = 0,91	0,642	sign., HR = 0,80	0,030
Eggermont, EORTC 18952, 2005	832	nicht sign. HR = 1,00	0,96	nicht sign. HR = 0,95*	0,59
	835	HR = 0,85	0,11	HR = 0,83*	0,05
<b>Hochdosis-IFN-alpha</b>					
Kirkwood, E1690, 2000	642	nicht sign., HR = 1,0 <sup>§</sup>	0,995	nicht sign., HR = 1,28 <sup>§</sup>	0,054
Kirkwood, E1684, 1996/2004	287	Update: nicht sign., HR = 1,22 <sup>§</sup> Initial: sign., HR n.r.	0,18 0,0237	Update: sign., HR = 1,38 <sup>§</sup> Initial: sign., HR n.r.	0,02 0,0023
Creagan, NCCTG, 1995	262	nicht sign., HR = 0,9	0,53	nicht sign., HR = 0,83	0,37
<b>Pegyliertes IFN alpha</b>					
Eggermont, EORTC 18991, 2008	1256	nicht sign., HR = 0,98	0,78	sign., HR = 0,82	0,01

sign. = signifikant (= Studie zeigte einen signifikanten Vorteil für Interferon-alpha), n.r.= not reported, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio

\*Eggermont et al. 2005: 3 Behandlungsarme: 13 Monate und 25 Monate Interferon-alpha versus Beobachtung; HR bezieht sich in Spalte „rezidivfreies Überleben“ auf das Überleben ohne Fernmetastasen.

§Kirkwood et al.: HR > 1 = IFN-alpha überlegen; Risiko, Ereignis nicht zu erleiden, liegt zugrunde (im Gegensatz zu den anderen Studien HR <1 = IFN-alpha überlegen; Risiko, Ereignis zu erleiden, liegt zugrunde).

**Tabelle 16: Vergleich Auftreten von Grad-3- und -4-Toxizität Hochdosis versus Niedrigdosis versus Beobachtung in der E1690-Studie [Kirkwood et al. 2000]**

Toxizität	HDI (n = 212)				LDI (n = 214)				Obs (n = 207)			
	Grad 3		Grad 4		Grad 3		Grad 4		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%
Granulozytopenie	85	40	9	4	12	6	-	-	-	-	-	-
Lebertoxizität	61	29	-	-	8	4	1	0,05	6	3	-	-
Fatigue	49	23	2	1	7	3	-	-	-	-	-	-
Neurologie	42	20	-	-	14	6	-	-	2	1	-	-
Myalgie	35	16	2	1	18	8	-	-	-	-	-	-
Leukopenie	30	14	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-
Übelkeit	19	9	-	-	5	2	-	-	2	1	-	-
Neuropsychiatrische Symptome	18	8	2	1	5	2	-	-	-	-	-	-
Neuromotorische Symptome	12	6	1	0,05	2	1	-	-	-	-	-	-
Erbrechen	11	5	1	0,05	3	1	-	-	2	1	-	-

HDI = high dose Interferon-alpha, LDI = low dose Interferon-alpha, Obs = Observation



## 6.5. Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

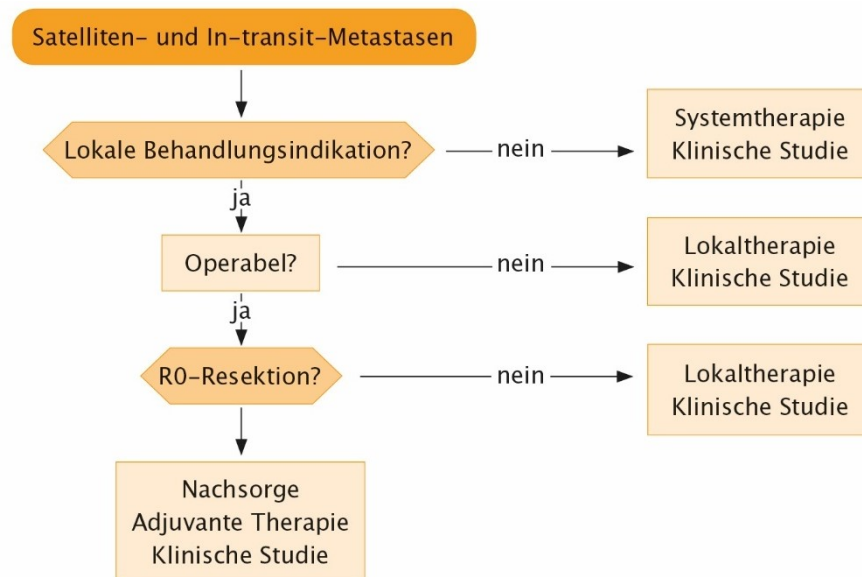


Abbildung 2: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

## 6.6. Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen

6.45.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Die chirurgische Therapie lokoregionaler Metastasen soll durchgeführt werden, wenn – bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung – dadurch perspektivisch eine makroskopische und mikroskopische vollständige Entfernung (R0-Resektion) der Metastasen möglich ist.	
	Konsensstärke: 100 %	

### E. Dippel

Begriffsklärung: Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf kutane und subkutane lokoregionale Metastasen (In-transit- und Satellitenmetastasen).

Kutane und subkutane regionale Metastasen gehören mit den regionalen Lymphknotenmetastasen zu den häufigsten initialen Metastasen. 21 % aller metastasierten Patienten zeigen zunächst In-transit- oder Satellitenmetastasen [454]. Insgesamt spricht das Auftreten von In-transit-Metastasen für eine ungünstige Prognose. Bei Primärmelanomen mit In-transit- und Satellitenmetastasen wird in 41 % auch ein positiver Wächterlymphknoten beobachtet [455]. Dennoch überleben in Abhängigkeit von der primären Tumordicke 12–60 % der Patienten mehr als 5 Jahre.

Im Falle von solitären oder wenigen Hautmetastasen auf der In-transit-Strecke ist das therapeutische Ziel kurativ. Deshalb sollte eine Exzision mit histologischer Schnitttrandkontrolle durchgeführt werden, wenn damit eine R0-Situation erreicht werden kann (makroskopisch und mikroskopisch vollständige Entfernung aller Metastasen). Exzisionen von multiplen Hautmetastasen sollten kritisch abgewogen werden, wenn eine

vollständige Exzision wenig wahrscheinlich ist. Liegen inoperable multiple lokoregionale Hautmetastasen im Bereich einer Extremität vor, kommt eine regionale Chemotherapie als isolierte Extremitätenperfusion in Betracht [456]. Dies ist im Allgemeinen eine palliative Maßnahme, wenngleich eine Subgruppe von Patienten ein langfristiges (> 1 Jahr) tumorfreies Überleben erreicht. Metastasen, die nicht im Perfusionsgebiet liegen, können durch lokale Applikationen von immunmodulatorischen oder zytostatischen Substanzen behandelt werden. Zur lokalen Tumorkontrolle können auch andere Verfahren wie Strahlentherapie, Elektrochemotherapie, Kryochirurgie oder Laserdestruktion zur Anwendung kommen. Eine prinzipielle Überlegenheit des einen gegenüber dem anderen Verfahren ist nicht erwiesen. Der Einsatz hängt von patientenindividuellen Faktoren ab.

## 6.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

6.46.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [457-461]	
	Konsensstärke: 100 %	

### P. Feyer

Die vorliegenden Studiendaten zum malignen Melanom zeigen ein gutes Ansprechen von Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Einsatz der lokalen Radiotherapie [457, 459]. In-transit- und Satellitenmetastasen können eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie darstellen. Eine palliative dosisadaptierte Strahlentherapie führt zu einer Verkleinerung der Befunde, wobei kleinere Läsionen bessere Ansprechraten und länger andauernde Remissionen zeigen [462-464]. Bei oberflächlichen Tumoren bietet sich eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen an. Tiefer gelegene Tumoren werden nach CT-gestützter 3-D-Planung mit Photonen bestrahlt. Die Dosierung wird prognoseabhängig mit  $5 \times 4$  Gy,  $10 \times 3$  Gy oder 20- bis 25-mal 2 Gy gewählt [461]. Durch zusätzliche Anwendung der Hyperthermie können die „Complete-Response“-Raten bis auf 62 % gesteigert werden [459]. In ausgewählten Fällen findet die Brachytherapie im HDR-Verfahren Anwendung [457].

## 6.8. Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

6.47.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
<b>EK</b>	Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

6.48.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt werden, wobei die höchsten Ansprechraten für die intratumorale Injektion von Interleukin 2 und die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin beschrieben sind. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) kann als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b> (T-VEC) <b>2a</b> (Sonstige)	De-novo-Recherche: [465-477]	
	Konsensstärke: 100%	

### J. Hassel

Als Satellitenmetastasen werden kutane/subkutane Metastasen bis 2 cm vom Primärtumor/Exzisionsnarbe entfernt eingeordnet, als In-transit-Metastasen werden kutane/subkutane Metastasen im Verlauf der Lymphgefäße vor der regionären Abflussstation bezeichnet. Diese Metastasen treten oft multipel auf und stellen ein therapeutisches Problem dar. Einzelne Metastasen können operativ entfernt werden, die operative Entfernung ist die Therapie der ersten Wahl.

Sobald die Zahl der Satelliten- und In-transit-Metastasen 5–10 überschreitet, ist eine operative Entfernung schwierig und andere Verfahren zur lokalen Kontrolle der Metastasen werden angewandt. Hier können lokale Behandlungen wie Kryotherapie und Strahlentherapie erwogen werden. Studien zum Ansprechen und zu den Langzeitergebnissen liegen für diese lokalen Therapieformen nicht vor. Auch medikamentöse Therapieverfahren kommen in Betracht. Am besten untersucht ist die intratumorale Behandlung mit Interleukin 2, für die eine hohe Rate an kompletten Remissionen beschrieben wurde. Topische Behandlungen mit Imiquimod und mit obligaten Kontaktallergenen wie Dinitrochlorobenzol (DNCB) oder Diphencyprone (DCP) sind ebenfalls wirksam. Zudem gibt es die Möglichkeit der Elektrochemotherapie (ECT).

In einer Meta-Analyse wurden Haut-gerichtete Therapieverfahren aus 47 Studien miteinander verglichen [465]. In diesen Studien wurden 915 Patienten mit 4.313 Metastasen mit unterschiedlichen Therapien wie der ECT, der photodynamischen Therapie, Radiotherapie, intraläsionalen und topischen Therapie behandelt. Dabei fand sich eine

komplette Remissionsrate von 35,5% sowie ein Gesamtansprechen bei 60,2% bezogen auf die einzelnen Metastasen. Die Rezidivrate lag bei 9,2%.

Wenn mit lokalen oder topischen Therapien eine Tumorkontrolle bei multiplen und größeren In-transit- oder Satellitenmetastasen nicht mehr möglich ist, kommt die hypertherme Extremitätenperfusion in Betracht. Dieses Verfahren ist aufwendig und auch mit größeren Risiken für den Patienten verbunden, die bis zur Notwendigkeit der Amputation einer perfundierten Extremität reichen können. Zudem sollte insbesondere bei Versagen der Lokalthérapien auch an die Option einer systemischen Therapie insbesondere mit Immuncheckpointblockern gedacht werden, da bekannt ist, dass z.B. Ipilimumab insbesondere bei Patienten mit niedriger Tumormast erfolgreich sein kann [478].

### **Immuntherapie**

Vorteil einer lokalen Immuntherapie sind mögliche systemische Effekte. Allerdings sind oft systemische Nebenwirkungen mit Grippe-ähnlichen Symptomen zu erwarten.

Die intratumorale Therapie mit IL-2 ist eine sehr wirksame lokale Immuntherapie, bei der Ansprechraten von über 80 % bei Applikation 2- bis 3-mal in der Woche über 2-57 Wochen (3-18 MIU/Sitzung) berichtet wurden. Weide et al. behandelten 51 Patienten mit insgesamt 917 In-transit-Metastasen und erreichten eine lokale „Complete Response“ (CR) in 69 %, bezogen auf die injizierten Metastasen waren es 79 % CR und 1 % „Partial Response“ (PR) [479]. Eine mögliche systemische Wirkung von intratumoralem IL 2 legt eine nachfolgende Auswertung nahe, die ein unerwartet langes Überleben und ein unerwartetes gutes Ansprechen auf eine nachfolgende Chemotherapie gezeigt hat [479]. Hassan et al. konnten zeigen, dass eine komplette Remission mit einem besseren progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert war [480, 481]. Ansprechende Metastasen zeichneten sich durch eine höhere Rate an CD8+ Tumorf infiltrierenden Lymphozyten aus. In einem systemischen Review wurden 6 Publikationen ausgewertet, die ausreichende Gütekriterien (Phase 2/3, die klinisches Ansprechen evaluierten) aufwiesen [482]. In diese gingen 140 Patienten mit 2.182 Metastasen ein. Dabei variierten die Studien in der verwendeten IL-2 Dosis und den Behandlungsintervallen. Bezogen auf die Metastasen fand sich ein komplettes Ansprechen bei 78%, bezogen auf die Patienten bei 50%. Die Behandlung wurde insgesamt gut vertragen, mit lokalem Schmerz/Schwellung und milden grippe-ähnlichen Symptomen.

Ein systematisches Review zur lokalen Monotherapie mit Imiquimod bei kutanen Melanommetastasen analysierte 11 Fallserien mit insgesamt 17 Patienten [466]. Dabei variierte die Ansprechrate, in der gepoolten Analyse wurden komplette Remissionen in 82,3% der Patienten gesehen - unabhängig von der angewendeten Frequenz der Applikation. Allerdings handelte es sich nur um eine Auswertung von Fallserien, die sicherlich eine Positivselektion darstellen, so dass die Daten mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Ein neues Therapieverfahren, das sich in Deutschland im Zulassungsverfahren befindet, ist die intraläsionale Applikation von Talimogene Laherparepvec (T-VEC). Hierbei handelt es sich um eine onkolytische Immuntherapie mit einem transgenen Herpesvirus Typ 1, das selektiv im Tumor repliziert und dabei GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) produziert. In einer randomisierten Phase 3 Studie gegen GM-CSF Monotherapie fand sich das beste anhaltende Ansprechen (DRR= durable response rate, primärer Endpunkt) in Patienten mit Stadium IIIB/C oder IV M1a Melanom ohne systemische Vorbehandlung [477]. Dabei ist die Therapie relativ gut

verträglich, mit Müdigkeit, Fieber und Schüttelfrost als den häufigsten Nebenwirkungen. Allerdings ist bislang unklar, wie aufwendig das Anbieten dieser Therapieoption nach Zulassung für Patienten sein wird, aktuelle Studien dürfen nur unter S2-Bedingungen durchgeführt werden.

Ein weiterer Ansatz ist das Stimulieren einer Immunreaktion durch das Auslösen einer obligaten Kontaktallergie durch Dinitrochlorobenzol (DNCB) oder Diphenylcypron (DCP). Strobbe et al. [483] kombinierten die 4-wöchige lokale DNCB-Applikation mit 2%iger Lösung mit einer anschließenden Chemotherapie mit DTIC bei 59 Patienten. Dies führte in 37 % der Patienten zu einem lokalen Ansprechen der Therapie. In einer retrospektiven Analyse von 72 Patienten, die mit DNCB in Kombination mit DTIC i.v. behandelt wurden, fanden Terheyden et al. [484] eine Ansprechrate von 62 % bei Stadium-III-Patienten, allerdings bloß 9 % bei Stadium-IV-Patienten, was der Ansprechrate von DTIC alleine nicht überlegen ist.

### **Elektrochemotherapie**

Die Elektrochemotherapie (ECT) hat sich als effektive und verträgliche Therapieoption von In-transit-Metastasen erwiesen, allerdings ist sie technisch aufwendig. Die ECT sollte aufgrund unangenehm empfundener Muskelkontraktionen durch die Stromimpulse unter Sedierung oder Allgemein-/Regionalanästhesie durchgeführt werden. Die ECT ist eine Kombinationstherapie aus einer (lokalen) zytostatischen Therapie mit Cisplatin oder Bleomycin und elektrischer Impulse, die durch einen intraläsionalen Applikator gesetzt werden. Durch die elektrischen Impulse werden die Zellmembranen für Chemotherapeutika durchlässig, was eine erhöhte Aufnahme der Zytostatika bedeutet.

Sersa et al. [475] verglichen die intratumorale Applikation von Cisplatin mit und ohne anschließende Elektroporation. In dieser Studie konnten durch die Elektroporation die objektiven Remissionen von 38 % in der Cisplatin-Gruppe (27 Metastasen) auf 78 % in der Kombinationsgruppe (82 Metastasen) gesteigert werden. Darüber hinaus war die lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren mit 77 % in der Kombinationsgruppe gegenüber 19 % in der Cisplatin-Gruppe deutlich verbessert ( $p < 0,0001$ ). Unter Anwendung einer intratumoralen Bleomycin-Applikation wurden Ansprechraten zwischen 77 und 87 % erreicht [468, 471], wobei Byrne et al. nach einmaliger Behandlung bei 54 Metastasen von 19 Patienten sogar in 72 % komplette Remissionen erzielten. In einer systematischen Suche in 16 bibliographischen Datenbanken haben [467] die Daten aus 44 Studien mit insgesamt 431 Patienten und 1.894 Metastasen gepoolt. Das Gesamtansprechen einzelner Metastasen lag beim Melanom bei 80,6%, komplette Remissionen traten in 56,8% der Fälle auf. Auch wenn in der klinischen Routine in der Regel eine intravenöse Bleomycin-Therapie angewandt wird, zeigen die Daten eine höhere Ansprechrate bei der intraläsionalen Injektion ( $p < 0,001$  für komplette Remissionen,  $p = 0,028$  für das Gesamtansprechen). Ein Ansprechen nicht behandelter Metastasen im Sinne eines abskopalen Effektes tritt in der Regel nicht auf [485].

### **Intratumorale zytotoxische Therapie**

Intratumoral injiziertes Bengalrosa, ein Fluoreszeinderivat, hat eine Ansprechrate von 48 % bei 11 Patienten mit großen Metastasen gezeigt [486]. Aktuell rekrutieren mehrere klinische Studien, u.a. auch in Kombination mit einem PD-1 Antikörper. Die Anwendung von Bengalrosa ist in Deutschland derzeit problematisch, da Bengalrosa nicht im Europäischen Arzneimittelbuch monographiert und nur als Chemikalie erhältlich ist. Bengalrosa ist damit nicht zur Anwendung am Menschen bestimmt und die Reinheit des Präparates nicht gesichert.

### Historische Verfahren

Bei den Interferonen wurden Interferon-alpha, -beta und auch -gamma intratumoral eingesetzt. Interferon-alpha 3-mal/Woche intratumoral erreichte bei 51 Patienten eine Ansprechrate von 47 % lokal und 17,5 % systemisch für nicht injizierte Metastasen [487]. Bei Beta-Interferon, das sich gegenüber Interferon-alpha durch eine hohe Gewebegängigkeit auszeichnet, lag die Ansprechrate bei 10 Patienten bei 50 % [488], bei deutlich geringeren Nebenwirkungen. Khorana et al. [489] führten bei 11 Patienten eine intratumorale Therapie mit Adeno-Interferon-gamma (TG1041) durch, einem transgenen Adenovirus als Vektor für eine lokale Interferon-gamma-Produktion, allerdings ohne nennenswerte klinische Effektivität. Vergleichende Studien der verschiedenen Substanzen fehlen.

Eine intratumorale Immuntherapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) wurde in mehreren Fallserien versucht. Dabei konnten je nach Ansatz Ansprechraten zwischen 45 % [Nathanson et al. 1979] und 74 % [490] erreicht werden. In einer Metaanalyse mit Daten aus 15 kleinen, nicht kontrollierten Studien von 1966–1992 mit BCG fanden Tan und Ho [491] in 19 % eine CR und in 26 % eine PR.

## 6.9. Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen

6.49.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit multiplen, rasch rezidivierenden Haut- und subkutanen Metastasen (Satellitosis, In-transit-Metastasen, lokale Metastasen), die auf Arm oder Bein beschränkt sind, sollte die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion überprüft werden, wenn durch andere Maßnahmen (z. B. wiederholte Exzision, CO <sub>2</sub> -Laserablation) die Metastasen nicht zu kontrollieren sind.	
Konsensstärke: 79 %		

### P. Hohenberger

Das Behandlungsziel im Falle des Eintretens des beschriebenen Metastasierungstyps ist die lokale Kontrolle. Es besteht ein sehr unterschiedliches individuelles Ausbreitungsmuster der Metastasen und eine unterschiedlich rasche Progression. Rezidivierende Metastasen können durch eine Vielzahl von Methoden wie Resektion, CO<sub>2</sub>-Laserablation, Kryotherapie, intraläsionale Injektionen, regionale medikamentöse Therapie oder immunmodulatorisch wirksame Substanzen oder Bestrahlung behandelt werden [471, 492]. Es besteht keine Evidenz, dass eine Methode der anderen überlegen ist oder bessere Ergebnisse erbringt als die Resektion von Metastasen, wenn dies technisch als R0-Resektion möglich ist [102]. Das Management dieser Patienten hängt stark von der anatomischen Lokalisation der Metastasen ab.

Die isolierte Extremitätenperfusion ist eine Standardbehandlung. Das technisch aufwendige Verfahren hat die chirurgische, vaskuläre Isolierung der Extremität mit Etablierung eines gesonderten Kreislaufs unter Vollnarkose zum Ziel. Innerhalb des Perfusionskreislaufs wird eine milde Gewebethermie von 39–40 °C induziert und durch nuklearmedizinische Verfahren sichergestellt, dass keine Leckage zum systemischen Kreislauf besteht. Im Perfusionskreislauf wird dann 10 mg Melphalan/Liter perfundiertem Extremitätenvolumen, ggf. in Kombination mit 3–4 mg rhTNF-alpha („recombinant

human necrosis factor alpha“) über 90 Minuten appliziert. Andere zur Anwendung kommende Substanzen sind Cisplatin oder Dacarbazin. Postoperative Komplikationen wie Rötung, Überwärmung, Blasenbildung und Desquamation der Hornhaut sind typisch. Eine Rhabdomyolyse bis hin zum Kompartmentsyndrom sowie eine kardiale Belastung bei Applikation von rhTNF-alpha können auftreten.

Die vor allem in Australien zur Anwendung kommende isolierte Extremitäteninfusionstherapie („isolated limb infusion“, ILI) [493] ist weniger invasiv, benötigt keine Vollnarkose und kann ggf. wiederholt appliziert werden [494], ist jedoch hinsichtlich der medikamentösen Therapie limitiert (kein TNF-Einsatz).

Eine isolierte Extremitätenperfusion mit rhTNF-alpha kann nur an akkreditierten Zentren durchgeführt werden.

### **Klinische Aspekte zur Indikationsstellung**

Die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion („isolated limb perfusion“, ILP) kann prinzipiell in den Stadien IIIB, IIIC und IV gestellt werden. Sie sollte auf jeden Fall vor einer Gliedmaßenamputation (z. B. wegen Exulzeration eines Melanomrezidivs) geprüft werden [492, 495].

Patienten mit In-transit-Metastasen weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 25 % auf [8]. Eine isolierte Extremitätenperfusion oder die isolierte Extremitäteninfusionstherapie ermöglicht eine Rate an kompletten oder partiellen, dauerhaften Remissionen.

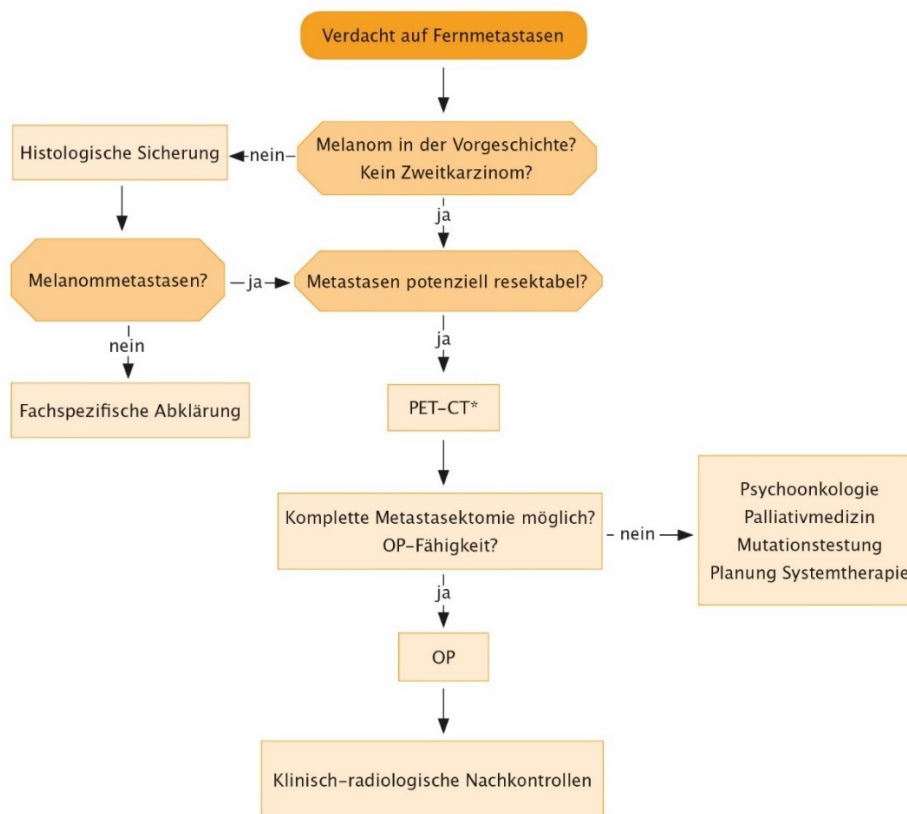
In einem systematischen Review von 22 Studien mit 2018 analysierten Patienten mit nahezu ausschließlich Beobachtungsstudien [495] wurden die Ergebnisse der Extremitätenperfusion mit einer medianen kompletten Remissionsrate (CR) von 58 % und einer Ansprechrate (PR + CR) von 90 % berichtet. Die Ansprechrate für eine ILP mit Melphalan alleine liegt niedriger als bei Anwendung von Melphalan und rhTNF-alpha (46 % vs. 69 %). In einer randomisierten Studie, die die alleinige ILP mit Melphalan mit der Therapie von Melphalan und rhTNF-alpha verglich [496], konnte kein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gefunden werden. Allerdings wurde die Studie auf Anraten des DSMB abgebrochen. Die Rate kompletter Remissionen im TNF/Melphalan-Arm betrug 42 % gegenüber 20 % im Melphalan-Arm ( $p = 0,1$ ). Prädiktive Parameter des Ansprechens insbesondere für eine CR sind das Stadium, die Zahl der In-transit Metastasen ( $< 10$ ) und ein maximaler Tumordurchmesser von  $< 4$  cm [495, 497]. Es gibt Hinweise, dass bei großvolumigen Melanommetastasen („bulky disease“) eine ILP mit TNF effektiver sein kann als eine ILP mit Melphalan alleine [497, 498].

Die Rezidivrate nach Erreichen einer CR durch ILP wird nicht in allen Studien evaluiert. Die mediane rezidivfreie Zeit beträgt 10,5 Monate [495].

Die Langzeitergebnisse der Extremitätenperfusion sind stadienabhängig. So berichten Deroose et al. für das Stadium IIIB eine 10-Jahres-Überlebensrate von 31 %. Bei Patienten, bei denen eine ILP im Stadium IIIC vorgenommen wird, muss mit einer relativ raschen systemischen Progression (mediane systemische progressionsfreie Zeit 11 Monate gegenüber 55 Monaten bei ILP) im Stadium IIIB gerechnet werden. Patienten mit einer kompletten Remission nach ILP weisen ein erkrankungsspezifisches medianes Überleben von median 44 Monaten auf [497]. Die Extremitätenperfusion stellt bei Patienten mit multiplen In-transit-Metastasen, Satellitosis und Weichgewebemetastasen eines Melanoms eine effektive, aber aufwendige Behandlungsmöglichkeit dar, wenn andere lokaltherapeutische Maßnahmen nicht zur Tumorkontrolle führen.

## 7. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium<sup>6</sup>

### 7.1. Algorithmus initiales Stadium IV



\*alternativ andere Ganzkörperdiagnostik mittels Schnittbildgebung, falls kein PET/CT verfügbar

Abbildung 3: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen.

### 7.2. Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IV

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen miteinschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen.

<sup>6</sup> An dieser Stelle sei auf die allgemeinen Richtlinien hingewiesen, wie sie in der im Mai 2015 erschienenen ‚S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung‘ (AWMF-Registernummer: 128/001OL) ausführlich beschrieben werden ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128001OLI\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2015-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128001OLI_S3_Palliativmedizin_2015-04.pdf)). Dort finden sich auch wesentliche Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin mit einem Behandlungspfad für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.



Tabelle 17: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV

Empfehlungsnummer/ Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
7.1. MRT Kopf	Ja	EK	
7.2. Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf)*	Ja	B	1a
7.3. Abdomen-Sonographie	Ja	0	3b
7.4. Lymphknoten-Sonographie	Ja	0	1a
7.5. Skelettszintigraphie	Ja	EK	
7.6. Tumormarker S100B	Ja	A	1a
7.7. Tumormarker LDH	Ja	A	1b
Konsensstärke: 100%			
*PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper)			

### 7.2.1. Abdomen-Sonographie bei Fernmetastasierung

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Abdomen-Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen durchgeführt werden. Die Methode ist allerdings hinsichtlich der Detektion von Fernmetastasen der MRT, CT und PET bzw. PET/CT unterlegen.	
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [499-501]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer

Die Abdomen-Sonographie ist eine in der Praxis häufig durchgeführte Methode. Die Praktikabilität der Methode hinsichtlich Qualität, Reproduzierbarkeit und Kosten ist dabei vom Untersucher und von der untersuchten Körperregion abhängig. Technische Limitationen ergeben sich durch die geringe Eindringtiefe der Schallwellen und Schallschatten aufgrund abdomineller Luft und knöcherner Strukturen. Insbesondere Metastasen im Darm und dem Knochen können nicht frühzeitig detektiert werden. Häufige Limitationen von Studien zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft sind geringe Fallzahlen, eine Variation der diagnostischen Standards über die Zeit, eine uneinheitliche Festlegung des Goldstandards, eine fehlende histopathologische Korrelation und eine schwere Quantifizierbarkeit falsch negativer Befunde. Die Sonographie besitzt im

Allgemeinen eine geringe Empfindlichkeit hinsichtlich der Detektion kleiner Metastasen und ist der MRT, der CT und der PET, bzw. der PET/CT unterlegen.

### 7.2.2. Lymphknoten-Sonographie bei Fernmetastasierung

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen eines malignen Melanoms durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [120, 128]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H.-P. Schlemmer

Die Lymphknoten-Sonographie ist eine in der Praxis häufig durchgeführte Methode. Oberflächlich gelegene Lymphknoten, wie z.B. zervikal, axillär und inguinal, können verlässlicher detektiert und beurteilt werden als abdominelle Lymphknoten. Technische Limitationen ergeben sich durch die geringe Eindringtiefe der Schallwellen und Schallschatten aufgrund abdomineller Luft und knöcherner Strukturen. Die vorliegenden Studien besitzen ein geringes Evidenzlevel. Häufige Limitationen von Studien zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft sind geringe Fallzahlen, eine Variation der diagnostischen Standards über die Zeit, eine uneinheitliche Festlegung des Goldstandards, eine fehlende histopathologische Korrelation und eine schwere Quantifizierbarkeit falsch negativer Befunde. Die Sonographie besitzt im Allgemeinen eine geringe Empfindlichkeit hinsichtlich der Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen.

Eine Metaanalyse [128] von 12 Studien mit insgesamt 6642 Patienten im Stadium AJCC I-II (5 Studien), III (6 Studien) und IV (1 Studie) belegt, dass hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen die Lymphknoten-Sonographie der Palpation überlegen ist. Eine diagnostische Studie mit 100 konsekutiven Patienten [123] fand eine Sensitivität regionärer Lymphknotenmetastasen von nur 8 % bei einer Spezifität von 88 %. Bei neu aufgetretenen und palpablen Lymphknoten wurde mit einer Studie mit kleiner Fallzahl (52 Patienten) eine Genauigkeit von 89 % hinsichtlich der Detektion von Metastasen berichtet [319]. Wie Jimenez-Requena [147] bestätigten auch Xing et al., dass die Lymphknoten-Sonographie die höchste Treffsicherheit und höchste diagnostische Aussagekraft für das initiale Staging und die Rezidivdiagnostik der regionalen Lymphknoten besitzt [120].

Die Genauigkeit der Lymphknoten-Sonographie hängt von der Lokalisation der betroffenen Lymphknoten ab. Z. B. retroperitoneal oder intrathorakal gelegene Lymphknotenmetastasen können mit der Sonographie nicht erkannt werden, wofür die Durchführung einer CT, MRT oder PET/CT notwendig wäre. Bei Patienten im Stadium III mit potenziell kurativem Ansatz soll eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden. Bei Patienten im Stadium IV kann sie durchgeführt werden, wobei die Indikation in besonderem Maße von dem individuellen Krankheitsbild und den möglichen therapeutischen Ansätzen des Patienten abhängt.

Bei Patienten im Stadium IV kann meist kein kurativer Ansatz verfolgt werden, daher ist die Empfehlung zur Durchführung der Sonographie, je nach therapeutischer Konsequenz, im Stadium IV eine „Kann“-Empfehlung.

### 7.2.3. Schnittbildgebung bei Fernmetastasierung

7.10.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence <b>1a</b>	Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET/CT den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.	
	De-novo-Recherche: [120]	
	Konsensstärke: 100%	

#### H.-P. Schlemmer

Xing et al. zeigte in einer Metaanalyse, dass die PET/CT das sensitivste und spezifischste Verfahren zu Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen ist [120]. Aus den Vergleichsstudien zur Detektion von extrazerebralen Metastasen beim malignen Melanom im fernmetastasierten Stadium zwischen PET/CT versus Ganzkörper-MRT und Ganzkörper-MRT versus Ganzkörper-CT ist die PET/CT der Ganzkörper-MRT und die Ganzkörper-MRT der Ganzkörper-CT überlegen [320]. Dies gilt jedoch für spezialisierte Zentren. Für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung ist die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen, sodass alternativ zur PET/CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

Schnittbildgebende Untersuchungen bei Melanompatienten im Stadium IV unter Therapie sollten in regelmäßigen Abständen, d. h. je nach Therapeutikum alle 6–12 Wochen, wiederholt werden.

### 7.2.4. MRT Kopf bei Fernmetastasierung

7.11.	Konsensbasiertes Statement	2016
<b>EK</b>	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.	
	Konsensstärke: 100 %	

#### H. Schlemmer, M. Ganten

Wie bereits ausgeführt, ist die Schädel-MRT generell hinsichtlich der Detektion von zerebralen Metastasen empfindlicher als die CT und FDG-PET/CT. Die derzeit publizierten Studien bei Patienten mit malignem Melanom besitzen jedoch ein geringes Evidenzlevel mit inhomogenen Patientenkollektiven und legen die Durchführung einer Schädel-MRT nur bei Patienten im Stadium III–IV sowie bei Patienten, bei denen die Detektion von Hirnmetastasen das adjuvante Therapieregime verändern würde, nahe [121, 122].

### 7.2.5. Skelettszintigraphie bei Fernmetastasierung

7.12.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit Knochenschmerzen kann eine Skelettszintigraphie zusätzlich zur Abklärung einer Skelettmetastasierung eingesetzt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

#### S. Reske

Für die Skelettszintigraphie liegt im Rahmen der De-novo-Recherche für das Melanom keine belastbare Literaturevidenz vor.

In einer Übersichtsarbeit wurde die Sensitivität der Skelettszintigraphie über verschiedene Tumore hinweg zwischen 70-91,2% und die Spezitivität mit 54-78% angegeben [502]. In Zukunft werden möglicherweise andere diagnostische Verfahren, wie das PET-CT, PET-MRT oder die Ganzkörper-Einzelphotonen-Emissions-CT, die klassische Szintigraphie ablösen.

### 7.2.6. S100B und LDH bei Fernmetastasierung

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [133, 503]	
	Konsensstärke: 100 %	

7.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	LDH soll als Teil der aktuellen AJCC-Klassifikation bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [8, 504, 505]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### C. Kochs, D. Schadendorf

#### S100B

Die Metaanalyse von Mocellin konnte zeigen, dass S100B-Positivität bei Patienten mit malignem Melanom (Stadium I-IV) ein signifikant erhöhtes Risiko für ein schlechteres

Überleben darstellt (HR = 2,23;  $p > 0,0001$ ). Bei den Studien mit Melanompatienten im Stadium IV wurde – im Gegensatz zu Studien mit Patienten im Stadium I–III – eine relevante Heterogenität beobachtet. Das Meta-Risiko war jedoch, unabhängig von der Subgruppe, immer signifikant höher bei Patienten, die S100B-positiv getestet waren [133]. Eine positive Korrelation zwischen TNM-Stadium und Positivität des Serummarkers wurde bestätigt. Der Anteil der Patienten, die positiv für S100B getestet wurden, steigt signifikant an, vergleicht man Studien mit Patienten im Stadium I–III (13,4 %), Stadium I–IV (28,3 %) bzw. Stadium IV (41,8 %) alleine ( $p < 0,0001$ ). Eine signifikante Korrelation von S100B-Werten und Tumorstadium zeigte auch Paschen et al. in einer prognostischen Studie an 208 Patienten (54 im Stadium III, 129 im Stadium IV) ( $p < 0,0001$ ) [503]. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Sensitivität von S100B im Stadium IV: In einer diagnostischen und prognostischen Studie, in der Blutproben von 90 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Melanometastasen untersucht wurden, betrug sie 94,1 %. In einer vorherigen Studie lag sie bei 89,4 %, die Spezifität bei 84,8 % [506]. Schultz et al. zeigten eine Sensitivität von S100B von 69 % bei einem Cut-off von 0,3 µg/l [325], Brouard et al. eine von 86 % [507].

Bei nachgewiesener Korrelation mit dem Erkrankungsstadium soll S100B bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Hinweis von Fernmetastasen bestimmt werden.

### LDH

Verschiedene Studien konnten die Bedeutung von LDH als prognostischem Parameter bei fortgeschrittener Melanomerkrankung nachweisen.

Nach der aktuellen AJCC-Klassifikation [8, 10] ist LDH regelhaft bei Eintritt in das Stadium IV zu bestimmen. Anhand der Daten der AJCC Melanoma Staging Database 2008 wurde ein erhöhter LDH-Spiegel bei Patienten im Stadium IV als hochsignifikanter und unabhängiger Prognoseparameter für das Überleben identifiziert. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten für Stadium-IV-Patienten mit normalen Serum-LDH-Spiegeln zum Zeitpunkt der Diagnose betragen 65 % bzw. 40 % verglichen mit 32 % bzw. 18 % für Patienten mit erhöhten Serum-LDH-Leveln ( $p < 0,0001$ ).

Ein Zusammenhang zwischen ansteigenden Serum-LDH-Leveln (selbst wenn diese im Normbereich lagen) und schlechterem Überleben konnte auch in einer Auswertung von zwei großen randomisierten Studien mit Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkrankung (Oblimersen GM301 (n = 760), EORTC 18951 (n = 325)) nachgewiesen werden [504].

Deichmann et al. [505] untersuchten Serumspiegel verschiedener Tumormarker hinsichtlich ihres Potenzials, zwischen progressiver und nicht progressiver Melanomerkrankungen zu unterscheiden. Ausgewertet wurden die Daten von 71 konsekutiven Patienten im Stadium IV. Für LDH ergab sich bei progressiver Erkrankung eine Sensitivität von 79 % (S100B 91 %) und eine Spezifität von 92 % (S100B 76 %). In der Regressionsanalyse zeigte sich LDH als einziger statistisch signifikanter Marker für eine progressive Erkrankung [505].

## 7.3. Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom

7.15.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei Nachweis von Haut-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen bei unbekanntem Primärmelanom wird eine Suche nach einem extrakutanen Primärmelanom nicht empfohlen.	
Konsensstärke: 100 %		

### S. Reske

„Patienten mit okkultem primärem Melanom haben meistens einen Nodalbefall, eine Weichteilmetastase oder einen disseminierten systemischen Befall. Bei Fehlen eines Primärtumors wird die Diagnose durch histopathologische Untersuchung des Lymphknotens oder der Metastase gestellt, die die Merkmale eines Melanoms aufweist. Eine klinische, ophthalmologische, otorhinologische [...] und koloskopische Untersuchung auf der Suche nach einem Primärtumor des Auges, des Innenohrs oder möglicherweise des Darmtraktes ergeben in der Regel keinen Tumornachweis [508]. Die nachweisbaren Lymphknoten oder Metastasen sollten unabhängig von der fehlenden Nachweisbarkeit eines Primärtumors sachgerecht<sup>7</sup> den Leitlinien entsprechend behandelt werden. Auch eine vorangehende **Ausbreitungsdiagnostik folgt den Standards beim Melanom im Stadium III bzw. IV** [509-511].

„Bei einigen Patienten kann der Primärtumor in einer nicht kutanen Lokalisation wie im Auge, im Ohr, im Darmtrakt verborgen sein, bei der Mehrzahl der Patienten jedoch ist es wahrscheinlich, dass der Primärtumor durch das Immunsystem des Wirtes durch aktivierte Lymphozyten zerstört wurde [509, 511]. Es ist wahrscheinlich, dass eine komplette Regression in 10–20 % der Melanome erfolgt, obwohl nur diejenigen Tumorerkrankungen diagnostizierbar sind, bei denen der Primärtumor Metastasen gebildet hatte (ungefähr 5 % der Melanome).“<sup>5</sup> Zwei Studien konnten für Patienten mit okkultem Melanom eine bessere 5- [512] bzw. 1-Jahres-Überlebensrate [513] nachweisen als für Patienten mit bekanntem Primarius. „Dies lässt auf eine intrinsisch vorteilhaftere Wirts-/Tumorinteraktion bei Patienten mit okkultem Primärtumor schließen.“<sup>5</sup> FDG-PET/CT detektiert beim Staging von Patienten mit okkultem Primärtumor in ca. 30 % der Patienten zusätzliche Melanommetastasen, die Rate falsch positiver PET/CT-Befunde beträgt ca. 5 % [514].

<sup>7</sup> 33. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working, P., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008. S. 141

## 7.4. Molekularpathologische Diagnostik

7.16.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
<b>EK</b>	<p>Ab Stadium IIIB sollte auf Mutationen (BRAF, NRAS bei BRAF wildtype, c-kit bei ALM und Schleimhautmelanom) getestet werden.</p> <p>Beim Nachweis von BRAF-, NRAS- und c-kit-Mutationen stehen therapeutisch spezifische Inhibitoren zur Verfügung.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

### C. Rose

Zunehmend kommen neue, wirksame Medikamente in der Therapie des metastasierten Melanoms zum Einsatz, die gezielt die Mutation aktivierender Onkogene inhibieren. Voraussetzung vor Gabe dieser Medikamente ist der molekularbiologische Nachweis einer entsprechenden Mutation, der am Paraffinmaterial durchgeführt werden kann. Da diese Medikamente z. Zt. im Stadium der Fernmetastasierung oder bei chirurgisch nicht mehr resektablen Tumoren zum Einsatz kommen, soll eine Testung erst bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden [388]. Die Testung wird am besten am Gewebe aktueller Metastasen durchgeführt, um sicherzustellen, dass der zu behandelnde Tumor auch die Mutation aufweist.

Das bei malignen Melanomen am häufigsten mutierte Onkogen ist BRAF. Es ist bei etwa 50 % der Primärmelanome nachweisbar [515].

Bei ca. 15% der malignen Melanome lässt sich eine aktivierende NRAS-Mutation nachweisen. Zur Behandlung dieser Patienten können MEK-Inhibitoren eingesetzt werden.<sup>8</sup> Eine BRAF-Positivität schließt eine NRAS-Mutation aus, so dass im Rahmen einer Stufendiagnostik BRAF negative Patienten, dann anschließend auf eine NRAS-Mutation getestet werden sollten [516].

Bei ca. 5 % der akralen und mukosalen Melanome findet sich eine aktivierende kit-Mutation. Eine Testung auf die entsprechende Mutation soll sich auf die Subgruppe dieser Melanome beschränken [517, 518].

<sup>8</sup> Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz (Januar 2017) lag weder eine Zulassung von MEK-Inhibitoren zur Therapie von NRAS mutierten Melanomen noch eine Zulassung von KIT-Inhibitoren zur Therapie von c-KIT mutierten Melanomen vor. Der Einsatz dieser Medikamente ist daher „off-label“. Für die Anwendung müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

Ein „off label use“ ist nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

## 7.5. Operative Therapie von Fernmetastasen

7.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar ist und <ul style="list-style-type: none"> <li>kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt</li> <li>positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfren Intervalls)</li> <li>andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind</li> </ul>	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [519-521]	
	Konsensstärke: 100 %	

### P. Hohenberger, L. Swoboda

Für die chirurgische Therapie von Fernmetastasen bei malignem Melanom liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Bevor man die Indikation für einen chirurgischen Eingriff stellt, sollte Klarheit über das Ausmaß der Tumorausbreitung bestehen, z. B. durch bildgebende Verfahren im zeitlichen Verlauf [520, 522-524].

Prospektive Daten wurden in adjuvanten Therapiestudien gewonnen, bei denen Patienten wegen neu aufgetretener Fernmetastasen operiert werden mussten [415]. In der Sammelanalyse der systemischen Therapie von Fernmetastasen zeigt sich, dass Patienten mit Haut- und Subkutanmetastasen ein günstigeres Überleben haben als solche mit Lungen- oder viszerale Metastasen [525]. Darüber hinaus liegen die Daten retrospektiver Fallsammlungen vor, die die Metastasenresektion für Patienten mit Fernmetastasen in der Haut, den Weichgeweben, des Abdomens (Dünndarm und Leber), der Nebenniere, der Lunge evaluierten. Für Lungenmetastasen können die Langzeitdaten des „International Registry of Lung Metastases“ (5206 Patienten, darunter 328 mit einem malignen Melanom) herangezogen werden [520].

Auch bei anderen Metastasenlokalisationen sollte die Indikation zur Operation nach den gleichen Voraussetzungen getroffen werden.

In allen analysierten Metastasenlokalisationen (Lunge, Nebenniere, Dünndarm, Leber, Gehirn) zeigte sich, dass neben der Dauer des metastasenfren Intervalls die Metastasenzahl sowie das initiale Tumorstadium prognoserelevant waren [519, 521]. Diese Surrogatparameter der Tumorbiologie sind nützliche Informationen, die in die Entscheidungsfindung der Indikationsstellung zur Metastasenresektion einfließen.

Es kann auch eine initial abwartende Haltung oder zunächst eine systemische Chemotherapie vorgenommen werden, wenn sie dazu dient zu unterscheiden, ob eine initial solitäre Metastasenlokalisation die einzige oder nur die erste von vielen Lokalisationen darstellt.

Für die nachfolgenden Metastasen-Lokalisationen finden sich umfangreichere Daten:



### **Lungenmetastasen**

Bei ca. 13 % bis 19 % aller Patienten mit einem malignen Melanom sind 5 Jahre nach Diagnosestellung Lungenmetastasen nachweisbar [524, 526]. Die Überlebensraten nach 2 Jahren betragen 14 %, nach 5 Jahren lebten noch 6 % der Patienten [524]. Retrospektive Studien zeigten, dass bei Patienten mit vollständiger Resektion (R0) pulmonaler Melanommetastasen 5-Jahres-Überlebensraten von 21 % [524] bzw. bis zu 33 % [520, 527, 528] erreicht werden konnten. Hingegen bestanden bei inkompletter Resektion (R1, R2) 5-Jahres-Überlebensraten von nur 13 % [524] bzw. 0 % [520]. Auch Wiederholungseingriffe sind sinnvoll, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann [524].

### **Viszerale Metastasen**

Die Häufigkeit von viszeralen Metastasen beträgt bis zu 28 % bei Patienten im Stadium IV. Der Test auf okkultes Blut war bei dieser Patientengruppe bei der Metastasensuche hilfreich [529]. Bei einer intestinalen Metastasierung kann bei bis zu 63 % der Fälle eine potenziell kurative Resektion erfolgen mit geringer Morbidität. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit R0-Resektion beträgt bis zu 24 Monaten und die mediane erkrankungsfreie Zeit bis zu 13,1 Monaten [521, 530]. Für die Entscheidung zur Resektion ist die erwartete Komplexität des Eingriffs und potenzielle Morbidität von großer Bedeutung. In retrospektiven Studien zeigte sich, dass Patienten, die einer Resektion unterzogen wurden, eine bessere Überlebenszeit hatten als diejenigen, die im Rahmen systemischer Behandlungsprotokolle therapiert wurden [531, 532].

### **Hirnmetastasen**

Für Patienten mit Hirnmetastasen eines Melanoms wird die Indikation zur Resektion beim Nachweis einzelner Hirnmetastasen und dem gleichzeitigen Fehlen einer extrakraniellen Erkrankung sowie gutem Allgemeinzustand befürwortet.

### **Weitere Metastasenlokalisationen**

Nach Resektion von Lebermetastasen beim malignen Melanom wurden bei entsprechender Indikationsstellung mediane Überlebenszeiten von 28 Monaten berichtet [533]. Ein Langzeitüberleben von mehr als 5 Jahren wurde wiederholt beobachtet. In einer Analyse von Patienten mit solitären Metastasen der Nebenniere ließ sich ein mittleres Überleben von 60 Monaten erzielen [534].

In einer palliativen Situation kann von den in der Empfehlung genannten Voraussetzungen abgewichen werden, wenn der Eingriff auf eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität abzielt.

## 7.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

### 7.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

7.18.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	geprüft 2018
<b>EK</b>	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

#### F. Meier, C. Garbe

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV wurde noch vor wenigen Jahren auf 8 Monate ( $\pm$  2 Monate) geschätzt [8], wobei eine große interindividuelle Variation besteht. Es besteht allgemeiner Konsens, dass für Melanommetastasen die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist. Für eine adjuvante Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion im Stadium IV liegen keine Daten vor. Ein Einschluss in eine klinische Studie sollte geprüft werden, empfohlen werden engmaschige klinische und radiologische Nachkontrollen.

### 7.6.2. Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitor)

#### F. Meier, T. Eigentler

Bei 40–60 % der Melanome werden Mutationen in BRAF detektiert [535]. 90 % dieser Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (BRAFFV600E). Seltener sind andere BRAF-Inhibitor-sensitive Mutationen wie BRAFV600K. Dies führt zu einer konstitutiven Aktivierung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges, der relevant ist für die Tumorentwicklung und -progression des Melanoms.

7.19.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	2016
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden.  Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [536-538]	
	Konsensstärke: 100%	

Zur BRAF- oder/und MEK-Inhibition bei Patienten mit BRAFFV600-mutiertem, inoperablem Stadium IIIc oder IV Melanom lagen bis September 2015 die Ergebnisse von sieben Phase-III-Studien in Vollpublikation vor.

In einer Phase-III-Studie wurden 423 therapienaive Patienten mit BRAF-V600E-/ V600K-mutiertem metastasiertem Melanomen mit Dabrafenib plus Trametinib oder mit Dabrafenib plus Placebo behandelt [536]. Die Kombinationstherapie war der Monotherapie überlegen mit einer Ansprechrate von 69% vs. 53%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 11 Monaten vs. 8,8 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 25,1 Monaten vs. 18,7 Monaten. Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen (NCI-CTCAE) traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf (32% vs. 31%), mit Ausnahme der Pyrexie, die sich vorrangig unter Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu Dabrafenib plus Placebo zeigte (52% vs. 25%). Unter der Kombination Dabrafenib plus Trametinib traten im Vergleich zu Dabrafenib plus Placebo seltener Hyperkeratosen, Plattenepithelkarzinome, neue Primärmelanome und andere Malignome auf.

Im Rahmen einer weiteren Phase-III-Studie [537] erhielten 704 therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom entweder Dabrafenib (150mg 2x täglich oral) plus Trametinib (2 mg 1x täglich oral) oder Vemurafenib (960mg 2x täglich oral). Dabei erzielte die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate (64% vs. 51%), des medianen progressionsfreien Überlebens (11,4 Monate vs. 7,3 Monate) und der Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten (72% vs. 65%). Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Behandlungsarmen mit 13% und 12% ähnlich. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Therapieabbruch führten waren Pyrexie (3%) und verminderte Auswurfraction (3%) unter Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib bzw. Arthralgie (2%) unter Therapie mit Vemurafenib. Unter der Kombination des BRAF- und MEK-Inhibitors im Vergleich zur BRAF-Inhibitor-Monotherapie traten seltener Keratoakanthome beziehungsweise Plattenepithelkarzinome auf (1% vs. 18%).

Ebenfalls in einer Phase-III-Studie [538] erhielten 495 Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom ohne Vortherapie eine Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib oder Vemurafenib plus Placebo. Hierbei zeigte sich die Kombinationstherapie ebenfalls der Monotherapie überlegen – mit einer Ansprechrate von 68% vs. 45% und einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 Monaten vs. 6,20 Monaten. Die 9-Monats-Überlebensrate betrug 81% für die Kombinationstherapie vs. 73% für die Monotherapie. Die Kombinationstherapie war mit einer nicht signifikant höheren Inzidenz von Grad 3-4 Nebenwirkungen (NCI-CTCAE) assoziiert, wobei es keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Therapieabbrüche gab. Unter Vemurafenib plus Cobimetinib traten im Vergleich zu Vemurafenib alleine folgende Nebenwirkungen häufiger auf: Diarrhoen (56% vs. 28%), Übelkeit (40% vs. 24%), Erhöhung der Kreatinkinase (31% vs. 3%), Photosensitivität (28% vs. 15%), Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (22% vs. 12%), Erbrechen (21% vs. 13%), Retinopathie (12% vs. <1%) und verminderte Ejektionsfraktionsrate (8% vs. 3%). Seltener zeigten sich unter der Kombinationstherapie Arthralgien (32% vs. 40%), Alopezie (15% vs. 30%), Hyperkeratosen (10% vs. 29%), Papillome der Haut (4% vs. 11%), Plattenepithelkarzinome (3% vs. 11%) und Keratoakanthome (1% vs. 10%).

Ein Update dieser Studie nach einer *medianen* Nachbeobachtungszeit von 14,2 Monaten ergab ein medianes progressionsfreies Überleben von 12,3 Monaten für die Kombinationstherapie mit Vemurafenib und Cobimetinib vs. 7,2 Monaten für die Monotherapie mit Vemurafenib [538]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,3 Monate für die Kombinationstherapie vs. 17,4 Monate für die Monotherapie. Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien mit BRAF- oder/und MEK-Inhibitoren bestätigt die Überlegenheit der Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor [539]. Die Kombination BRAF-Inhibitor plus MEK-Inhibitor verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren (HR: 0,67, 95%CI: 0,56-0,81,  $P < 0,0001$ ) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,29, 95%CI: 0,22-0,37,  $P < 0,0001$ ) sowie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren (HR: 0,58, 95%CI: 0,51-0,67,  $P < 0,0001$ ) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,48, 95%CI: 0,36-0,65,  $P < 0,0001$ ). Ebenso war die Ansprechrate der Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor (OR: 2,00, 95%CI: 1,66-2,44,  $P < 0,0001$ ) oder einem MEK-Inhibitor (OR: 20,66, 95%CI: 12,22-35,47,  $P < 0,0001$ ) überlegen.

**Tabelle 18: Übersicht randomisierte Studie zu BRAF-/MEK-Inhibitoren**

Studie	Design	Therapie- arme	Patienten (n)	Gesamt- überleben	medianaes progres- sionsfreies Überle- ben	Ansprech- rate*	Mediane An- sprech- dauer
Hauschild et al. 2012 [540]	RCT, open-label	Dabrafenib Dacarbazin	187 63	HR 0,61 (95 % CI 0,25-1,48)	5,1 Monate vs. 2,7 Monate HR 0,30 (95 % CI 0,18-0,51; $p < 0,0001$ )	50 % vs. 7 %	5,5 Monate vs. noch nicht bestimmbar
Flaherty et al. 2012 [541]	RCT, open-label	Trametinib Dacarbazin oder Paclitaxel	214 108	HR 0,54 (95 % CI 0,32-0,92; $P < 0,01$ )	4,8 Monate vs. 1,5 Monate HR 0,45 (95 % CI 0,33-0,63; $p < 0,001$ )	22 % vs. 8 %	5,5 Monate vs. noch nicht bestimmbar
McArthur et al. 2014 [542]	RCT, open-label	Vemurafenib Dacarbazin	337 338	13,6 Monate vs. 9,7 Monate HR 0,70 (95 % CI 0,57-0,87; $P = 0,0008$ )	6,9 Monate vs. 1,6 Monate HR 0,38 (95 % CI 0,32-0,46; $p < 0,0001$ )	57% vs. 9%	N/A
Long et al., 2015 [536]	RCT, placebo-controlled	Dabrafenib plus Trametinib Dabrafenib plus Placebo	211 212	25,1 Monate vs. 18,7 Monate HR 0,71 (95 % CI 0,55-0,92; $P = 0,0107$ )	11 Monate vs. 8,8 Monate HR 0,67 (95 % CI 0,53-0,84; $P = 0,0004$ )	69% vs. 53%	12,9 Monate vs. 10,6 Monate
Robert et al., 2015 [537]	RCT, open-label	Dabrafenib plus Trametinib Vemurafenib	352 352	Rate nach 12 Monaten: 72 % vs. 65 % HR 0,69 (95 % CI 0,53-0,89; $p = 0,005$ )	11,4 Monate vs. 7,3 Monate HR 0,56 (95 % CI 0,46-0,69; $P < 0,001$ )	64% vs. 51%	13,8 Monate vs. 7,5 Monate
Larkin et al., 2014 [538]	RCT, placebo-controlled	Vemurafenib plus Cobimetinib Vemurafenib plus Placebo	247 248	Rate nach 9 Monaten: 81% vs. 73 % HR 0,65 (95 % CI 0,42-1,00; $p = 0,046$ )	9,9 Monate vs. 6,2 Monate HR 0,51 (95 % CI 0,39-0,68; $P < 0,001$ )	68% vs. 45%	Noch nicht bestimmbar vs. 7,3 Monate
Ascierto et al., 2016 [543]	RCT, placebo-controlled	Vemurafenib plus Cobimetinib	247	22,3 Monate vs. 17,4 Monate	12,3 Monate vs. 7,2 Monate HR 0,58	68% vs. 45%	13,0 Monate (95% CI 11,1-16,6)

Studie	Design	Therapie- arme	Patienten (n)	Gesamt- überleben	medianes progres- sionsfreies Überle- ben	Ansprech- rate*	Mediane An- sprech- dauer
Update von Larkin et al., 2014		Vemurafenib plus Placebo	248	HR 0,70 (95 % CI 0,55-0,90; P=0,005)	(95 % CI 0,46-0,72; P < 0,0001)		vs. 9,2 Monate (95% CI 7,5-12,8)

RCT = randomized clinical trial, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, vs. = vs., N/A = not available  
 \*Ansprechrate: Komplette Remissionen plus partielle Remissionen (= Verkleinerung der Summe der Längsdurchmesser aller messbaren Metastasen um mehr als 30 %). (Hinweis: Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte in der Studie von Chapman et al. durch die Untersucher selbst, nicht verblindet.)

### 7.6.3. Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)

7.20.	Konsensbasiertes Statement	2016
<b>EK</b>	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor <sup>9</sup> eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.	
	Konsensstärke: 92%	

#### F. Meier, T. Eigentler

Bisherige Beobachtungen aus Phase-II-Studien sprechen dafür, dass Patienten mit c-KIT-Aberration auf eine Behandlung mit einem c-KIT-Kinaseinhibitor ansprechen können [517, 518]. Patienten mit einer c-KIT-Mutation in Exon 11 bzw. in Exon 13 sprachen am besten auf Imatinib (400 mg/d) an. Eine c-KIT-Mutation findet sich insgesamt selten, am ehesten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ödeme, Fatigue, Diarrhö, Appetitlosigkeit, Nausea, Neutropenie und Leberenzymerrhöhung. Insgesamt sind die Nebenwirkungen in der Regel mild bis moderat.

In Anbetracht der Seltenheit therapierelevanter c-KIT-Mutationen und der Zulassung von zwei PD-1-Antikörpern wird die Therapie mit c-KIT-Kinaseinhibitoren in Zukunft wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle spielen.

<sup>9</sup> Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz (Januar 2017) lag keine Zulassung von KIT-Inhibitoren zur Therapie von c-KIT mutierter Melanome vor. Der Einsatz dieser Medikamente ist daher "off-label". Für die Anwendung müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

Ein „off label use“ ist nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

## 7.6.4. Immuntherapie im Stadium IV

7.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD-1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen.  Zudem sind PD-1-Antikörper in der Monotherapie Ipilimumab im Gesamtüberleben überlegen.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [544-548]	
	Konsensstärke: 96%	

### B. Schilling, B. Weide

Ipilimumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen (CTLA-4) auf der T-Zelle blockiert, welches zuvor aktivierte T-Zellen negativ reguliert. Durch die Blockade von CTLA4 wird die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, Autoimmunität und die Antitumor-Immunität augmentiert. In einer Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III-IV mit Ipilimumab (3 mg/kg KG), einer Vakzine (gp100) oder mit Ipilimumab + gp100 behandelt [544]. Die Studie ergab eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für den Ipilimumab-Arm und Kombinations-Arm von 10,1 bzw. 10,0 Monaten im Vergleich zum Vakzine-Arm mit 6,4 Monaten. Schwere (Grad 3 oder 4) immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei 10–15 % der Ipilimumab-behandelten Patienten bzw. bei 3 % der Vakzine-behandelten Patienten beobachtet. In einer weiteren Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem nicht vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III-IV mit Ipilimumab (10 mg/kg KG) plus Dacarbazin oder mit Dacarbazin behandelt [545]. Auch diese Studie zeigte für Ipilimumab plus Dacarbazin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (11,2 Monate) im Vergleich zur Monochemotherapie mit Dacarbazin (9,1 Monate). Schwere (Grad 3 oder 4) Nebenwirkungen wurden bei 56,3 % der mit Ipilimumab plus Dacarbazin behandelten Patienten bzw. bei 27,5 % der mit Dacarbazin behandelten Patienten beobachtet. Es werden vier Zyklen mit Ipilimumab 3 mg/kg KG p.i. über 90 Min. alle 3 Wochen empfohlen. Da Ipilimumab schwere immunvermittelte Nebenwirkungen induzieren kann, ist die Compliance des Patienten unabdingbar. Es treten insbesondere kutane (Exantheme), gastrointestinale (Colitis), hepatische (Hepatitis), endokrine (Hypophysitis) und neurologische Nebenwirkungen auf. Für das Nebenwirkungsmanagement wurden dezidierte Leitlinien ausgearbeitet, die u. a. in der Fachinformation eingesehen werden können. Da das Ansprechen auf Ipilimumab verzögert bis zu 12 Wochen und sogar Monate nach Therapiebeginn eintreten kann, wird die Beurteilung des Tumoransprechens auf Ipilimumab erst nach Abschluss der vier Applikationen empfohlen.

Tabelle 19: Übersicht randomisierte Studien zu Ipilimumab

Studie	Design	Therapie- arme	Patienten (n)	Gesamt- überleben (median)	Ansprech- rate*	Ansprech- dauer
Hodi et al. 2010 [544]	RCT, doppel blind	Ipi + gp100 Ipi gp100	403 137 136	10,0 Monate vs. 10,1 Monate vs. 6,4 Monate, sign., HR 0,68; p < 0,001	5,7 % (n = 23) vs. 11 % (n = 15) vs. 1,5 % (n = 2), sign., p = 0,04	11,5 (5,4-NR) vs. NR (28,1-NR) vs. NR (2,0-NR) Monate therapiebed. Todesfälle: n = 14
Robert et al. 2011 [545]	RCT, doppel blind	Ipi + DTIC Placebo + DTIC	250 252	11,2 Monate (95 % CI 9,4–13,6) vs. 9,1 Monate (95 % CI 7,8–10,5) HR 0,72; p < 0,001	15,2 % vs. 10,3 %, n.s., p = 0,09	19,3 Monate (95 % CI 12,1–26,1) vs. 8,1 Monate (95 % CI 5,19–19,8), p = 0,03
Hersh et al. 2011 [549]	RCT, open label	Ipi Ipi + DTIC	37 35	11,4 Monate (95 % CI 6,1–15,6) vs. 14,3 Monate (95 % CI 10,2–18,8), n.s.	5,4 % (95 % CI 0,7–18,2) vs. 14,3 % (95 % CI 4,8–30,3), n.s.	n = 2 (1,6+/1,85+ Jahre) vs. n = 2 (1,73+/1,76+ Jahre)

RCT = randomized clinical trial, Ipi = Ipilimumab, gp100 = Vakzine, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, vs. = versus, sign. = signifikant, NR = not reached, therapiebed. = therapiebedingte

\*Ansprechrate: Komplette Remissionen plus partielle Remissionen (= Verkleinerung der Summe der Längsdurchmesser aller messbaren Metastasen um mehr als 30 %).

Für Ipilimumab liegen zwischenzeitlich Updates hinsichtlich des Langzeitüberlebens aus 2 randomisierten Phase III Studien, die initial 2010 und 2011 veröffentlicht wurden vor. Die 5-Jahres Überlebensrate nach Erstlinienbehandlung mit 10mg/kg Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin (Initialveröffentlichung [545]) betrug 18.2% im Gegensatz zu 8.8% bei Patienten des Kontrollarms, die lediglich eine Monotherapie mit Dacarbazin erhielten [550]. In der zweiten Studie wurden vorbehandelte Patienten eingeschlossen (Initialveröffentlichung [544]). Die 3-Jahres Überlebensrate nach Behandlung mit Ipilimumab Monotherapie war 25%, im Gegensatz zu 15% bei Patienten, die Ipilimumab in Kombination mit gp100 Peptidvakzin erhielten und 10% bei Patienten nach alleinigem Peptidvakzin [551]. In einer gepoolten Analyse von insgesamt 4846 Patienten und Nachbeobachtungszeiten von zum Teil mehr als 10 Jahren bestätigte sich, dass kaum noch Melanom-bedingte Todesfälle mehr als 3 Jahre nach Therapiestart beobachtet wurden (Plateaubildung in der Überlebenskurve). Diese Patienten mit Langzeitüberleben nach Ipilimumab-Behandlung bilden einen Anteil von über 20% am Gesamtkollektiv [552].

Neben Ipilimumab stehen nun zwei weitere Immuntherapeutika, Nivolumab und Pembrolizumab, zur Behandlung des nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. Die gemeinsame Zielstruktur dieser monoklonalen Antikörper ist der Rezeptor Programmed Death 1 (PD-1) ist. PD-1 reguliert T-Zellen bei Interaktion mit seinen Liganden, insbesondere PD-L1, negativ, so dass die Blockade von PD-1 die Antitumor-Immunität enthemmen und Autoimmunität verursachen kann.

Es konnte in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer wild-typ-Sequenz in BRAF in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) der Vergleichssubstanz Dacarbazine

(1000mg/m<sup>2</sup>, q21) in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR für Tod 0.42; 99.79% CI, 0.25-0.73; p<0.001, medianes Gesamtüberleben nicht erreicht) und Ansprechrate (40.0% (95% CI, 33.3-47.0) für Nivolumab vs. 13.9% (95% CI, 9.5-19.4) für DTIC, P<0.001) signifikant überlegen ist [547]. Die Überlegenheit von Nivolumab war in PD-L1 positiven und negativen Patienten nachweisbar.

In Patienten mit Ipilimumab-Vortherapie, und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch einer Vortherapie mit einer zielgerichteten Therapie, konnte in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) im Vergleich zu einer Chemotherapie (Auswahl durch Prüfer: Dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> q21 oder Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Carboplatin AUC6 q21) eine höhere Ansprechrate (Nivolumab: 31.7%, 95% CI 23.5–40.8 vs. ICC: 10.6%, 3.5–23.1) [553]. Daten zum Koprimären Endpunkt Gesamtüberleben wurden nicht berichtet. In Patienten die Nivolumab erhielten kam es zu weniger Grad 3/4 Toxizität (9% der mit Nivolumab-behandelten Patienten, 31% in der ICC-Kohorte).

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde bei Ipilimumab-naiven Patienten mit maximal einer Vorbehandlung in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie untersucht [548]. In dieser dreiarmligen Studie wurden Pembrolizumab 10mg/kg q14 und Pembrolizumab 10mg/kg q21 mit Ipilimumab 3mg/m<sup>2</sup> q21 (4 Zyklen) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das PFS für beide Pembrolizumab-Arme signifikant länger war als für Ipilimumab (HR für Krankheitsprogress, 0.58; p<0.001 für beide Pembrolizumab-Arme vs ipilimumab; 95% CI, 0.46-0.72 und 0.47-0.72).

Auch für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für jene Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. (Pembrolizumab 2-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.63; p=0.0005; Pembrolizumab 3-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.69; p=0.0036).

Eine erste prospektive, randomisierte Phase 3 Studie (CA209-067) untersuchte die duale Immun-Checkpoint Blockade mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab in Therapie-naiven Patient mit und ohne Nachweis einer BRAF Mutation [546]. In Bezug auf den ersten ko-primären Endpunkt PFS zeigte sich eine signifikante Verlängerung in den Nivolumab-Armen im Vergleich zu Ipilimumab (medianes PFS: 11.5 Monate (95% CI, 8.9-16.7) bei Nivolumab plus Ipilimumab, vs. 2.9 Monate (95% CI, 2.8-3.4) bei Ipilimumab (HR für Tod oder Krankheitsprogress: 0.42; 99.5% CI, 0.31-0.57; p<0.001), sowie 6.9 Monate (95% CI, 4.3-9.5) für Nivolumab (HR im Vergleich zu Ipilimumab, 0.57; 99.5% CI, 0.43-0.76; p<0.001). Daten zum zweiten, ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden bisher nicht berichtet. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für PD-L1 positive (5% und 1% cut-off) für beide Nivolumabarme ein medianes PFS von 14 Monaten. In Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren war das PFS für die Kombinationstherapie länger als für Nivolumab (11.2 Monate [95% CI, 8.0-NR] vs. 5.3 Monate [95% CI, 2.8-7.1]). In der CA209-067 Studie zeigten sich Therapie-bedingte Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) in 16.3% Patienten der Nivolumab-Gruppe, in 55.0% der Patienten der Ipilimumab plus Nivolumab Gruppe und in 27.3% der mit Ipilimumab-behandelten Patienten.

Talimogene Laherparepvec (T-VEC) ist ein modifiziertes, replikationsfähiges Herpes simplex I Virus. Die Applikation erfolgt intratumoral in 3- bzw. 2-wöchentlichen Abständen. Durch genetische Veränderungen, unter anderem durch Einbau des GM-CSF-Gens, soll einerseits die Induktion von anti-Tumor Immunantworten und andererseits die onkolytische Wirkung des Virus nach Tumorzellbefall verstärkt werden. T-VEC wurde im Rahmen einer randomisierten Phase III Studie an Patienten mit unreseziertem



Melanom im Stadium IIIB bis IV getestet. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 16.3% der T-VEC behandelten Patienten beobachtet gegenüber 2.1% bei Patienten des Kontrollarm, die GM-CSF subkutan erhielten. Auch die Gesamtansprechrates war nach T-VEC Behandlung signifikant besser (26.4% vs. 5.7%). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren nicht signifikant [477].

Zur spezifischen Immuntherapie im metastasierten Stadium liegen 2 randomisierte Studien vor. In einer Phase-III-Studie konnte für eine Vakzinierung mit Peptid-gepulsten dendritischen Zellen weder eine Verbesserung des Ansprechens noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber DTIC gezeigt werden [554]. In einer aktuellen Phase-III-Studie mit Hochdosis-IL-2-Therapie mit oder ohne Peptidvakzine (gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51) wurde bei der Kombinationstherapie eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrates und des progressionsfreien Überlebens beobachtet [555]. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde nicht beobachtet ( $p=0.06$ ).

Die Kombination von Interferon-alpha mit Dacarbazin oder Temozolomid (Chemoimmuntherapie) wurde in 6 randomisierten Studien untersucht [556-560]. In einer älteren Studie von 1991 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates und des Gesamtüberlebens für 30 mit DTIC plus Interferon-alpha behandelte Patienten, allerdings waren in der Kontrollgruppe mehr männliche Patienten mit einer schlechteren Prognose [557]. Alle anderen Studien konnten keinen Überlebensvorteil bei jedoch höherer Toxizität zeigen. Eine Chemoimmuntherapie sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden.

In den USA steht alternativ die Hochdosistherapie mit IL-2 auf der Basis von Phase-II-Studien zur Verfügung. In Europa wird dieses Therapieschema aufgrund der hohen Toxizität und fehlender Daten aus Phase-III-Studien nicht angewandt.

7.22.	Konsensbasiertes Statement	neu 2018
<b>EK</b>	Eine palliative Therapie mit Mistelpräparaten sollte während einer immunologischen Therapie nicht verabreicht werden.	
	Konsensstärke: 92%	

#### J. Hübner

Es gibt weder zum Melanom noch zu einer anderen Tumorentität präklinische oder klinische Daten zur Kombination einer Misteltherapie mit modernen immunologischen Therapeutika.

Aufgrund der nachgewiesenen immunstimulierenden Wirkung der Mistelextrakte ist eine Interaktion mit immunologisch wirkenden Medikamenten denkbar. Insbesondere die immunologisch bedingten Nebenwirkungen könnten verstärkt werden. Eine Auslösung oder Verstärkung dieser Nebenwirkungen kann zu für den Patienten lebensbedrohlichen und/oder einen Therapieabbruch erzwingenden Folgen führen.

Bei fehlendem Nachweis einer günstigen Wirkung der Misteltherapie überwiegen somit die potentiellen Risiken.

### 7.6.5. Monochemotherapie

7.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [540, 541, 545, 547, 554, 557, 558, 560-575]	
	Konsensstärke: 96%	

#### C. Garbe, F. Meier, T. Eigentler

In randomisierten klinischen Studien wurden die Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Vindesin, Detorubicin und Fotemustin als Einzelsubstanzen untersucht, jedoch ohne Placebokontrollarm. Für keine der Substanzen konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden. Das alkylierende Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) wurde bisher am meisten verwendet und gilt als Standard- bzw. Referenztherapeutikum für Patienten mit metastasiertem Melanom. Ein objektives Ansprechen wurde bei 5–12 % der Patienten in aktuellen Phase-III-Studien beschrieben, wobei nur einzelne Patienten dauerhaft ansprechen. Temozolomid ist ein orales alkylierendes Zytostatikum mit dem gleichen aktiven Metaboliten und ähnlichem günstigem Nebenwirkungsprofil wie Dacarbazin. In Phase-III-Studien haben Temozolomid und Dacarbazin äquivalente Wirksamkeit gezeigt [568, 570]. Häufige Nebenwirkungen von Dacarbazin und Temozolomid sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. In einer Phase-III-Studie war Fotemustin hinsichtlich Überleben und Ansprechen gleichwertig zu Dacarbazin [561]. In einer Phase-III-Studie wurden 529 Patienten mit metastasiertem Melanom Stadium IV mit nab-Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> (Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen) oder mit Dacarbazin (1000 mg/m<sup>2</sup>, alle 3 Wochen) behandelt. Nab-Paclitaxel verbesserte signifikant die Krankheitskontrollrate und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Dacarbazin bei handhabbaren Nebenwirkungen [576].

Neuere Studien zeigen eine Überlegenheit hinsichtlich des Ansprechens, des progressionsfreien und Gesamtüberlebens von BRAF- und MEK-Inhibitoren gegenüber einer Therapie mit DTIC bei Patienten mit BRAFV600E/K Mutation [540-542]. Zudem konnten neuere Studiendaten belegen, dass PD1-Antikörper bei Patienten mit BRAF-Wildtype ebenfalls zu einer Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens führen [547].

## 7.6.6. Polychemotherapie

7.24.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Polychemotherapie als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.  Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten als bei der Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [577]	
	Konsensstärke: 92%	

### A. Pflugfelder, T. Eigentler

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2003 wurden 7 randomisierte Studien gefunden, die eine Polychemotherapie mit DTIC verglichen [578]. Untersucht wurde jeweils im Vergleich zu DTIC alleine das Dartmouth-Schema (Dacarbazin, Carmustin, Cisplatin und Tamoxifen), die Kombination Vindesine und DTIC, die Kombination Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin, die Kombination Detorubicin und DTIC, die Kombination Carmustin und Vincristin, die Kombination Carmustin, Vincristin und DTIC, die Kombination Lomustin, Vincristin und DTIC sowie das BHD-Schema (Carmustin, Hydroxyurea und DTIC). Für das Dartmouth-Schema konnte in einer Studie ein signifikant verbessertes Ansprechen (18,5 % vs. 10,2 %,  $p = 0,09$ ) gezeigt werden. Jedoch wurde in keiner Studie eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht. Alle Vergleichsarmer waren deutlich toxischer als eine DTIC-Monotherapie [565, 571, 579-583]. Eine Polychemotherapie kann daher nicht als Standardtherapie der ersten Linie empfohlen werden.

Im klinischen Alltag stellen Patienten mit hoher Tumorlast, rascher Metastasierungsdynamik und/oder Progress nach Vortherapie(n) eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Im Vordergrund steht dann eine vorübergehende Stabilisierung der Erkrankung. Aufgrund hoher Ansprechraten unter Polychemotherapie können bei einem Teil dieser Patienten Symptome gelindert und möglicherweise bei Tumorremission in einzelnen Fällen auch eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Die hohen Toxizitätsraten sowie nicht zuletzt auch der zeitliche Aufwand der Therapien in einer lebenszeitbegrenzten Situation für den Patienten müssen demgegenüber abgewogen werden. Gebräuchliche Polychemotherapie-Schemata sind in Tabelle 13 gelistet.

Derzeit wird häufig das CarboTax-Schema eingesetzt, das in einer randomisierten Studie (CarboTax + Sorafenib/Placebo) eine überraschend lange progressionsfreie Überlebenszeit von 4 Monaten zeigte [584]. In weiteren prospektiven und retrospektiven Studien wurde ein medianes Gesamtüberleben je nach Anteil der M1c-Patienten von 7 bis 11 Monaten berichtet. Nur bei 2 von insgesamt 405 mit CarboTax in 7 Studien behandelten Patienten konnte eine komplette Remission erzielt werden. Für die Patienten stehen unter Therapie neben dem Stigma des Haarverlustes in den Tagen nach Infusion auftretende Gliederschmerzen, Fatigue sowie insbesondere im längeren Verlauf sensible Neuropathien im Vordergrund. Obligat eintretende Blutbildveränderungen erfordern eine engmaschige Überwachung und Therapie. Lebensbedrohliche allergischer

Reaktionen können auf das Lösungsmittel Cremophor in Paclitaxel als auch auf Carboplatin auftreten. Eine entsprechende Prämedikation verringert das Risiko. Zusammenfassend besteht dringender Bedarf einer weniger toxischen, jedoch dennoch hoffungsvermittelnden „Last-line“-Therapie.

Aktuelle Phase II Studien zeigten eine Verbesserung des objektiven Ansprechens [553] sowie des progressionsfreien Überlebens [585] bei vortherafierten Patienten (Ipilimumab und BRAF-Inhibitoren bei Patienten mit entsprechender V600 Mutation).

**Tabelle 20: Übersicht verschiedener Polychemotherapie-Schemata für das metastasierte Melanom**

Schema	Dosierung
CarboTax-Schema	Carboplatin AUC6 i.v. Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1q21, ab 5. Zyklus Dosisreduktion (C AUC5/P 175 mg/m <sup>2</sup> )
GemTreo-Schema	Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. Treoosulfan 3500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1,d8q28
DVP-Schema	DTIC 450 mg/m <sup>2</sup> i.v. Vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1,d8q21/28
BHD-Schema	BCNU (Carmustin) 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1q56 Hydroxyurea 1500 mg/m <sup>2</sup> oral d1q56 DTIC 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1-5q28
BOLD-Schema	Bleomycin 15 mg i.v. d1,d4q28 Vincristin 1 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1,d5q28 CCNU (Lomustin) 80 mg/m <sup>2</sup> p.o d1q28 DTIC 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1-5q28

Quelle: S2 Leitlinie Melanom, 2007

AU = Area under the Curve, d1q21 = d Tage der Medikamentengabe, q Zyklusdauer

### 7.6.7. Biochemotherapie

7.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin 2 bestehende Biochemotherapie soll heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [586]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### A. Pflugfelder

Die Empfehlung zur Biochemotherapie und der vorliegende Text beruhen auf einer Adaptation der Quell-Leitlinie Cancer Care Ontario, Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: A Clinical Practice Guideline, 2007. Es wurden insgesamt 9 randomisierte Studien gefunden und ausgewertet, eine Studie lag lediglich als Abstract vor. Eine Update Recherche (Apr 2007–Okt 2011) fand diese Studie als Vollpublikation [587], jedoch keine weitere Studie unter den vorgegebenen Auswahlkriterien.

„In 6 Studien wurde eine Standardchemotherapie gegen Standardchemotherapie plus Interleukin 2 und Interferon verglichen, 2 Studien verglichen Standardchemotherapie plus Interferon versus Standardchemotherapie plus Interferon und Interleukin 2 und eine Studie verglich die Kombination Interferon und Interleukin 2 versus Standardchemotherapie plus Interferon und Interleukin 2. [...] In nur zwei Studien [588, 589] wurden statistisch signifikant verbesserte Ansprechraten zugunsten Biochemotherapie berichtet. [...] Keine der Studien konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens [...] zeigen.“<sup>10</sup>

Die Studien, die eine Standardchemotherapie gegen Standardchemotherapie plus Interleukin 2 und Interferon verglichen, wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen. „Alle 9 Studien enthalten Daten zur Toxizität. In beiden Therapiearmen waren jeweils Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen die häufigsten Grad-3- und -4-Toxizitäten. Insgesamt waren die Biochemotherapie-Schemata deutlich toxischer.“<sup>10</sup>

<sup>10</sup> 586. Verma S., P.T., Hamm C., Bak K., Charette M., Melanoma Disease Site Group, *Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma*. 2007/2011. S.1

### 7.6.8. Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium

7.26.	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence  <b>1b</b>	<p>Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Zulassungsstudien zur Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib / Dabrafenib) sowie den Kombinationsstudien aus BRAF/MEK-Inhibitoren (Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib+Cobimetinib) publiziert worden. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität der Kombinationstherapien gegenüber der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren.</p> <p>Für PD1-Antikörper zeigt sich im Vergleich zu einer zytotoxischen Therapie anfangs eine vergleichbare, sich im Verlauf der Therapie unterscheidende Lebensqualität zugunsten jener Patienten, die mit PD-1 Antikörper behandelt wurden.</p>	
	De-novo-Recherche: [441, 560, 572, 590-609]	
	Konsensstärke: 90%	

#### K.C. Kähler

Für die medikamentöse Therapie bei Patienten mit metastasiertem, nicht resezierbarem Melanom stehen inzwischen Therapeutika zur Verfügung, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen können. Neben Immuncheckpoint-Inhibitoren (CTLA4- und PD1-Antikörper) sind vor allem zielgerichtete Therapeutika wie BRAF und MEK-Inhibitoren in der Lage, bestehende Beschwerden der Patienten zu lindern.

Patienten zeigen bei zunehmender Metastasierung und somit fortgeschrittenem Tumorstadium eine Zunahme der krankheitsassoziierten Symptome und damit einen Verlust an Lebensqualität. Hierzu zählen unter anderem Schmerzen, Einschränkung der körperlichen Bewegungsmöglichkeiten, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und die verminderten Möglichkeiten am Sozial- oder Berufsleben teilzunehmen. Eine Tumorthherapie sollte daher idealerweise sowohl einen positiven Einfluss auf die Tumorerkrankung als auch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben.

Eine umfassende Analyse von 13 Studien zur Lebensqualität mit einer medikamentösen Therapie (im wesentlichen Chemotherapie) behandelter Patienten liegt vor [593]. In diesen Studien kamen bei den Patienten verschiedene Fragebögen wie der EORTC-, der EORTC QLQ 36-, der QLQC30-Questionnaire oder der Rotterdam Checklist Symptom Questionnaire zum Einsatz. Zusätzlich wurde ein Hospital Anxiety and Depression Scale verwendet. Ein Problem bei den QoL-Studien ist das häufige Fehlen von Patientenbögen und die somit niedrige Erfassungsrate. In einer Temozolomid-DTIC-Vergleichsstudie wurde kein Vorteil einer der beiden Therapiearme gesehen. Von den 305 randomisierten Patienten füllten aber nur 105 den Baseline-Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus. Nach 12 Wochen waren es nur noch 81 Patienten und nach 24 Wochen nur noch 30 Patienten, die einen Bogen ausfüllten. Obwohl eine verlässliche Aussage somit nicht erfolgen kann, hatten die TMZ-Patienten nach 12 Wochen ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für die körperlichen Funktionen (physical function subscale), weniger Fatigue und weniger Schlafstörungen, aber für die gesamte Studie gab es keinen signifikanten positiven Einfluss eines Behandlungsarmes [597]. Zugabe von z. B. Cisplatin zu einer Chemotherapie kann zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In einer Studie wurde dies mit einem negativen Einfluss auf das Hören, auf Übelkeit und Erbrechen, auf Appetit und auf eine nicht signifikante Verschlechterung in Rollen-Funktionen gezeigt. Da die Zugabe von z. B. Cisplatin nicht zu einer Verbesserung des Ansprechens des Tumors führt, kann somit umgekehrt gesagt werden, dass Patienten mit

z. B. Monotherapien eine bessere Lebensqualität als Patienten mit Kombinationstherapien haben, dies jeweils mit einem ähnlichen bis identischen Therapieansprechen und Gesamtüberleben.

Somit kann in der Regel und aufgrund fehlender positiver Studien [560, 572, 600] nicht von einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine Chemotherapie im metastasierten Stadium gesprochen werden. Der Tumorprogress per se führt zu einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität.

Anders ist es im Fall einer Immuncheckpoint-Blockade oder einer zielgerichteten Therapie. Für Dabrafenib konnte im Vergleich zu Dacarbazin eine Verbesserung in den Kategorien „emotional und social functioning“, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhoe, Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigen [605].

Der MEK-Inhibitor Trametinib wies im Vergleich zu Chemotherapie eine nicht so schnelle und weniger ausgeprägte Verschlechterung der LQ auf, zum Teil zeigte sich sogar eine leichte Verbesserung [603].

Interessanterweise konnte die Hinzugabe von Trametinib zu Dabrafenib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Dabrafenib eine weitere, deutliche Verbesserung in fast allen Funktionsbereichen (physisch, sozial, Rollenempfinden, emotional und kognitiv) bewirken. Eine besonders deutliche Verbesserung zeigte sich für die BRAF-MEK-Kombination in der Angabe von Schmerzen durch die Patienten [604]. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation zeigten sich beim Einsatz einer alleinigen Therapie mit Dabrafenib günstiger.

Für Ipilimumab („Medarex-Studie“) konnte gezeigt werden, dass es keine wesentlichen Änderungen in den typischen Subskalen gab [606].

Für PD1-Antikörper zeigen Daten aus einer Phase III und einer Phase II Studie [608, 609] eine anfangs vergleichbare, sich im Verlauf der Therapie jedoch unterscheidende Lebensqualität zugunsten jener Patienten, die mit PD-1 Antikörper behandelt wurden.

### 7.6.9. Nebenwirkungsmanagement

7.27.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Sowohl unter zielgerichteter Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren sowie unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren können andere Organsysteme von Nebenwirkungen betroffen sein.  Insbesondere bei seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Behandlung erfolgen.	
	Konsensstärke: 88%	

#### J. Hassel, R. Gutzmer

Moderne Systemtherapeutika, wie BRAF/MEK-Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren werden zur Therapie des malignen Melanoms regelhaft eingesetzt. Spezifische Nebenwirkungen dieser Präparate sind in der jetzigen Fassung der [S3-Leitlinie „Supportivtherapie“](#) (noch) nicht entsprechend abgebildet. Daher wurden für diese spezifischen Nebenwirkungen Empfehlungen in dieser Leitlinie erarbeitet.

Nebenwirkungen sind unter den beim Melanom verwendeten Systemtherapien je nach Substanzklasse unterschiedlich häufig und variieren stark im zu erwartenden Schweregrad. So induzieren Immun-Checkpoint-Blocker wie Ipilimumab und die PD-1/PD-L1 Antikörper vor allem autoimmune Nebenwirkungen an Haut, Darm und Leber [610, 611], während zielgerichtete Therapien insbesondere kutane sowie gastrointestinale Nebenwirkungen, aber auch Arthralgien und Pyrexie zur Folge haben können [537, 546]. Die Nebenwirkungen können schwer und auch fatal sein [612]. Mit der Besprechung von Nebenwirkungen im Rahmen dieser Leitlinie möchten wir auf die häufigsten aufmerksam machen, jedoch gleichzeitig auf die jeweiligen Fachinformationen verweisen. Auch zu Diagnostik, Monitoring und Management der Nebenwirkungen können wir im Rahmen dieser Leitlinie lediglich Hinweise geben. Je nach Schweregrad und Organmanifestation sollte die entsprechende Fachdisziplin zur Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen hinzugezogen werden.

Die Schlüsselfragen in dieser Leitlinie orientieren sich an den jeweils betroffenen Systemorganklassen und ordnen dieser die Art der Nebenwirkung, die induzierende Substanz(gruppe) und die jeweiligen Inzidenzen/Schweregrade zu. Diagnostik und Therapie der Nebenwirkungen sollten insbesondere bei höheren Schweregraden interdisziplinär erfolgen.

Die erarbeiteten Empfehlungen basieren auf der durch die Literaturrecherche ermittelten Evidenz und den Erfahrungen der Experten und Mandatsträgern. Sie können daher von den jeweiligen Fachinformationen der pharmazeutischen Hersteller abweichen.

### 7.6.9.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

7.28.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Bei schwerer autoimmuner Kolitis durch Immun-Checkpoint-Blocker soll eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten unter Abbruch/Pausierung der onkologischen Therapie erfolgen.	
	Konsensstärke: 90 %	

#### J. Hassel

#### Klinisches Erscheinungsbild

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind ein häufiges Problem unter onkologischen Systemtherapien. Sie treten bei Chemotherapien aber auch unter zielgerichteten und Immuntherapien auf und unterscheiden sich in Ihrem Spektrum und Ihrer Therapiebedürftigkeit.

Nausea und Emesis sind insbesondere ein Chemotherapie-assoziiertes Problem und haben Tumorthherapie – (emetogenes Potential) sowie patientenspezifische Risikofaktoren. Sie haben zu fest etablierten Supportivtherapie-Regimen geführt, die in der S3-Leitlinie zur Supportivtherapie ausführlich dargestellt sind. Auch zielgerichtete Therapien wie die BRAF- und die MEK-Inhibitoren können Nausea/Emesis verursachen, überwiegend mit milderem Schweregrad (CTCAE Grad 1 und 2) [537, 538].

Diarrhoen treten unter Chemotherapien, zielgerichteten Therapien und Immuntherapien auf und stellen insbesondere bei Letzteren eine auch therapielimitierende und potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung dar. Pathogenetisch findet sich eine T-Zell



vermittelte Kolitis, die insbesondere Folge einer Therapie mit Ipilimumab ist [613, 614]. In der 3-armigen Phase 3 Studie mit Ipilimumab plus Nivolumab vs. Ipilimumab vs. Nivolumab (CheckMate 067) fanden sich gastrointestinale Grad 3-4 Nebenwirkungen bei etwa 17% der Patienten mit Nivolumab plus Ipilimumab, 15% der Patienten mit Ipilimumab und nur 3% der Patienten mit Nivolumab Monotherapie [546]. Dabei zeigt sich koloskopisch in der Regel eine Pancolitis mit Ulzerationen in schweren Fällen, bei nur Teilaffektion ist meist das Colon descendens betroffen [615, 616].

Pankreatitiden werden unter BRAF/MEK-Inhibition wie auch Immun-Checkpoint-Blocker Therapie gesehen, sind aber selten. Reine Lipase/Amylase-Anstiege im Serum sind häufiger, ohne Hinweise für eine Pankreatitis jedoch meist ohne klinische Relevanz.

### Diagnostik

Während Chemo- und zielgerichtete Therapien bereits kurz nach Therapiebeginn zu Symptomen führen können, tritt eine Immun-Checkpoint-Blocker induzierte Autoimmunkolitis in der Regel nach den ersten zwei Therapiezyklen auf [616, 617]. Deshalb stellt die wichtigste Diagnostik die Abgrenzung anderer Ursachen dar. Dazu zählen die Untersuchung des Stuhls auf pathogene Keime (z.B. Clostridium difficile), der Ausschluss einer CMV-Infektion durch Koloskopie und Biopsie insbesondere bei rezidivierendem Verlauf [618] sowie einer Auslösung durch die zugrundeliegende Tumorerkrankung (z.B. paradoxe Diarrhoen bei Kolonstenosen).

Auch bei Nausea/Emesis sollten andere Ursachen wie z.B. Begleitmedikamente, Gastritiden, aber auch Metastasen insbesondere im Gehirn und Magen-Darm-Trakt differenzialdiagnostisch erwogen werden.

Ein Anstieg der Pankreasenzyme ohne Klinik für eine Pankreatitis kann zunächst gemonitoriert werden. Eine Therapie ist in der Regel erst bei klinischen Zeichen für eine Pankreatitis notwendig. Insbesondere aufgrund der Seltenheit ist auch hier eine Abklärung anderer Ursachen (Gallenblasenkonkremente, Alkoholabusus, schwere Hypertriglyceridämien, u.a.) wichtig.

### Behandlung

Bei allen gastrointestinalen Nebenwirkungen mit mildem Schweregrad steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Während Chemotherapie-induzierte Nausea/Emesis bereits prophylaktisch mit antiemetischen Medikamenten therapiert werden (siehe [S3 Leitlinie Supportivtherapie](#)), reicht bei Patienten mit BRAF/MEK-Inhibitoren häufig bereits die Einnahme von Metoclopramid aus.

Bei unkomplizierten Diarrhoen (CTCAE Grad 1-2) wird diese mit dem lokal wirksamen Opioid Loperamid unter Fortführung der onkologischen Therapie behandelt. Eine schnelle und ausreichend hochdosierte immunsuppressive Therapie unter Pausierung/Abbruch des Immun-Checkpoint-Blockers wird bei Patienten mit Autoimmunkolitis Grad 3-4 nötig. Hier werden insbesondere Kortikosteroide und ggf. weitere immunsuppressive Medikamente wie Infliximab eingesetzt [610, 611]. Die Detektion von Calprotectin im Stuhl kann helfen, die anschließende schrittweise Reduktion der immunsuppressiven Therapie zu steuern [616]. Eine prophylaktische Behandlung mit Budesonid hatte bei Patienten unter Ipilimumab-Therapie nicht zu einer Abmilderung der Symptomatik geführt [613, 615]. Autoimmune Pankreatitiden sprechen in der Regel schnell auf systemische Kortikosteroide an [614, 616].

### 7.6.9.2. Hepatische Nebenwirkungen

7.29.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Bei hepatischen Nebenwirkungen unter zielgerichteter Therapie sollen die Therapeutika pausiert werden, bis es zu einem Rückgang der Toxizität auf CTCAE Grad 1 kommt.</p> <p>Bei einer Therapie durch Checkpoint-Inhibitoren induzierten Autoimmunhepatitiden mit höherem Schweregrad (CTCAE Grad 2-4) soll zusätzlich eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten eingeleitet werden.</p>	
Konsensstärke: 91 %		

#### J. Hassel

#### Klinisches Erscheinungsbild

Auch hepatische Nebenwirkungen sind unter zielgerichteten und Immuntherapien häufig. BRAF/MEK-Inhibitoren führen insbesondere zu asymptomatischen Transaminasenerhöhungen bei etwa 30% der Patienten, Grad 3/4 Erhöhungen treten bei etwa 10% auf [536, 543]. Zusätzlich können  $\gamma$ -GT und Bilirubin erhöht sein. Eine Autoimmunhepatitis unter Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockern tritt insbesondere mit der Kombinationstherapie Ipilimumab plus Nivolumab auf. In der CheckMate 067 Studie zeigten bis zu 18% der Patienten meist asymptomatische Transaminasenerhöhungen, während es bei Ipilimumab und Nivolumab Monotherapie jeweils nur 4% sind [546]. Grad 3/4 Hepatitiden sieht man bei bis zu 8% unter Ipilimumab plus Nivolumab und maximal 2% unter den Monotherapien. Teilweise werden diese durch Fatigue und Fieber begleitet. Fulminante Hepatitiden sind selten [611, 619]. Auch bei Patienten mit bekannter Hepatitis B war – bei aktiver Erkrankung unter antiviraler Therapie mit Entecavir – die Rate an hepatischen Nebenwirkungen nicht erhöht [620].

#### Diagnostik

Zeitlicher Zusammenhang zwischen Therapie und Transaminasenanstieg machen eine Nebenwirkung in der Regel wahrscheinlich. Wichtigste Differenzialdiagnose ist der hepatische Progress. Insbesondere bei der Autoimmunhepatitis durch Immun-Checkpoint-Blocker kann der plötzliche Anstieg der Transaminasen hinweisend sein. Dieser tritt bei der Kombinationstherapie mit Ipilimumab plus Nivolumab typischerweise früher auf als unter den Monotherapien – zwischen 6 und 14 Wochen nach Therapiestart [611]. Autoimmunantikörper, wie sie sich bei der klassischen Autoimmunhepatitis typischerweise finden, fehlen meist [616]. Wichtig ist auch die Abgrenzung gegenüber Virushepatitiden durch HBV, HCV, CMV oder EBV sowie durch Begleitmedikamente induzierte Hepatitis oder Alkoholabusus. Aufgrund der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen gehört ein zu Beginn wöchentliches Monitoring der Transaminasen zum klinischen Standard solcher Therapien. Bei differenzialdiagnostischer Unsicherheit sollte eine Leberbiopsie erwogen werden. Hierbei findet sich eine meist panlobuläre Hepatitis überwiegend durch CD8+ T-Lymphozyten [621].

#### Behandlung

Bei Grad 3/4 Transaminasenanstiegen unter zielgerichteten Therapien führt in der Regel eine Pausierung der Therapie zu einem Rückgang der Leberwerte. Bei Absinken auf  $\leq$  Grad 1 kann die Therapie unter Monitoring der Werte in der Regel in unveränderter

Dosierung wiederaufgenommen werden. Immun-Checkpoint-Blocker induzierte Hepatitiden erfordern ein Abbrechen der Immuntherapie ab Schweregrad 3 nach CTCAE und eine Behandlung mit Kortikosteroiden und bei fehlendem Ansprechen ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten wie dem Mycophenolatmofetil [610]. Dies führt in der Regel zu einer vollständigen Rückbildung, so dass die immunsuppressive Therapie langsam über Wochen ausgeschlichen werden kann. Pulmonale Nebenwirkungen

### 7.6.9.3. Pulmonale Nebenwirkungen

7.30.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Bei Pneumonitis soll schweregrad-abhängig eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten unter Abbruch/Pausierung der onkologischen Therapie erfolgen.	
	Konsensstärke: 95 %	

#### R. Gutzmer

##### Klinisches Erscheinungsbild/Häufigkeit

Die häufigste pulmonale Nebenwirkung ist die Pneumonitis, welche sich initial nur durch radiologische Veränderungen zeigen (CTCAE Grad I), sich klinisch anfangs durch Husten und Dyspnoe (CTCAE Grad II), dann durch Atemnot mit Einschränkung der Selbstversorgung (CTCAE Grad III) bis zum Lungenversagen (CTC-Grad IV) bemerkbar machen können [622].

Unter dem MEK-Inhibitor Cobimetinib ist die Pneumonitis häufig (1-10% der behandelten Patienten) beschrieben. Unter Trametinib sind Husten und Atemnot sehr häufig (>10% der behandelten Patienten) und die Pneumonitis häufig (1-10% der behandelten Patienten). Die Pneumonitis wurde im Median nach 160 Tagen (Spanne 60-172 Tage) nach Beginn der Trametinibtherapie festgestellt.

Unter dem CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab wurden gelegentlich (0.1-1% der behandelten Patienten) respiratorische Insuffizienz, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Lungenödeme und Pneumonitis festgestellt, häufig Dyspnoe und Husten.

Unter dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab ist die Pneumonitis häufig (1-10% der behandelten Patienten) beschrieben, in 1-2% ist sie >Grad II, die Zeitspanne vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug im Median 3.3 Monate (Spanne 2 Tage bis 19.3 Monate), die mediane Dauer war 1.5 Monate (Spanne 1 Tag bis 17.2+ Monate). Bei Nivolumab wurde häufig eine Pneumonitis beschrieben, welche in <1% der Fälle >Grad II war. Sie trat im Median nach 3.5 Monaten (Spanne 0-19.6 Monate) auf und bildete sich nach im Median 5.3 Wochen (Spanne 0.1-53.1+ Wochen) zurück.

Die Kombination Nivolumab und Ipilimumab führte ebenfalls häufig zu Pneumonitiden, in 1.3% der behandelten Patienten >Grad II, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 2.3 Monaten (Spanne 0.7-6.7 Monate) und einer medianen Rückbildungszeit von 6.1 Wochen (0.3-46.9+ Wochen).

Abzugrenzen von der Pneumonitis ist die Lungsarkoidose, welche in <1% der mit PD-1 Inhibitoren behandelten Patienten diagnostiziert wurde und welche ähnliche klinische und radiologische Veränderungen wie die Pneumonitis hervorrufen kann (1-7).

### Diagnostik

Infektiöse Ursachen (Virus-, Chlamydien- und Mykoplasma-Infektionen) müssen ausgeschlossen werden. Eine CT-Bildgebung sollte durchgeführt werden, Lungenfunktionstestungen, Blutgasanalysen und eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und histologischer Probengewinnung können sinnvoll sein [622].

### Behandlung

Bei Pneumonitis Grad I/II empfiehlt es sich die auslösende Therapie zu unterbrechen und engmaschige klinische und radiologische Kontrollen durchzuführen und einen Pneumologen zu konsultiert [610, 616]. Bei Pneumonitis Grad II ist eine Therapie mit 1mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent indiziert. Nach Abklingen der Symptome und radiologischen Veränderungen kann ein erneuter Therapieversuch mit dem auslösenden Medikament unter engmaschiger Kontrolle erwogen werden. Bei rezidivierenden Pneumonitiden Grad II oder Pneumonitiden >Grad II sollte das auslösende Medikament dauerhaft abgesetzt werden, eine Therapie mit 2-4mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent sollte oral oder intravenös erfolgen, ggf. unter stationären Bedingungen mit Einbeziehung eines Pneumologen [610, 616]. Ggf. kann der Einsatz weiterer Immunsuppressiva wie Mykophenolatmofetil, Infliximab oder Cyclophosphamid erwogen werden [622, 623]. Beschwerde- und Befund-abhängig kann die immunsuppressive Therapie langsam reduziert werden, ggf. ist eine zusätzliche antibiotische Abdeckung notwendig.

#### 7.6.9.4. Endokrinologische Nebenwirkungen

7.31.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Schweregrad-abhängig soll eine Hormonersatztherapie bei Endokrinopathien erfolgen.</p> <p>Eine symptomatische oder immunsuppressive Therapie unter Pausieren (bis CTCAE Grad 1) oder Abbruch der onkologischen Therapie kann zusätzlich durchgeführt werden.</p>	
Konsensstärke: 83 %		

### L. Zimmer

#### Klinisches Erscheinungsbild

Endokrinologische Nebenwirkungen treten unter Monotherapie mit Ipilimumab bei 11%, unter Nivolumab bei 14% und unter Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab bei 30% der Patienten auf [546]. Unter Therapie mit Pembrolizumab werden endokrinologische Nebenwirkungen bei 10% der Patienten beschrieben [610]. Zu den häufigsten endokrinologischen Nebenwirkungen gehören Schilddrüsenfunktionsstörungen, die Hypophysitis und die Adrenitis.

Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne einer Hypo- und Hyperthyreose treten unter Therapie mit PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab (5%; 4%) [585] und Nivolumab (9%, 4%) häufiger auf als unter Therapie mit dem CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab (4%; 1%) [546]. Am häufigsten kommt es unter Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab zur Entwicklung einer Hypo- oder Hyperthyreose (15%; 10%). Die klinische Präsentation umfasst die typischen Hypothyreose- und Hyperthyreose-Symptome, aber

auch subklinische Verläufe können vorkommen. Der Verlauf der Thyreoiditis ist variabel und kann durch eine passagere Phase mit Hyperthyreose und anschließender Entwicklung einer Hypothyreose gekennzeichnet sein [611]. Schilddrüsenfunktionsstörungen treten im Median nach 1.4 Monaten unter Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab und nach 2.3 Monaten unter Nivolumab-Monotherapie auf [546, 624].

Die Hypophysitis tritt bei 8% der Patienten unter Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab auf, bei 4% der Patienten mit Ipilimumab und bei 1% der Patienten mit Nivolumab [546]. Klinisch können unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schwächegefühl, Schwindel, Übelkeit, Appetitverlust, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Libidoverlust und Hyponatriämie auftreten. Visusstörungen bzw. Gesichtsfeldeinschränkungen sind selten [610, 611, 625, 626]. Die richtige Zuordnung der Symptome stellt eine klinische Herausforderung dar, da alle Symptome auch Ausdruck der Grunderkrankung sein können. Eine Hypophysitis tritt meist 8-16 Wochen nach Therapiebeginn auf, aber auch ein deutlich späteres Auftreten ist möglich [611, 616, 625].

Die Adrenalitis tritt am häufigsten unter der Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab (4%) auf [546, 624]. Die akute Nebennierenrinden-Insuffizienz manifestiert sich klinisch mit Dehydration, Hypotension, Hyponatriämie oder auch Schocksymptomen mit Fieber und abdominellen Schmerzen und stellt eine klinische Notfallsituation dar [610, 625, 626].

Diabetes mellitus Typ 1 und/oder diabetische Ketoazidose sowie Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie zählen zu den seltenen Nebenwirkungen, die unter Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockern auftreten können [610, 611, 619, 625, 626].

### **Diagnostik**

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptome der endokrinologischen Nebenwirkungen stellt die Abgrenzung anderer Ursachen wie Progress der Grunderkrankung oder infektiöser Ursachen mit septischem Schock eine wichtige Diagnostik dar. Blutentnahmen u.a. mit Bestimmung der Elektrolyte, Glucose und endokrinologischer Parameter wie TSH, fT4, fT3, Kortisol basal und stimuliert, LH/FSH, Östradiol/Testosteron, Prolaktin, ACTH/Renin/Aldosteron sollten erfolgen [610, 611, 616, 625-627]. An bildgebender Diagnostik sollte bei V.a. Hypophysitis eine MRT Schädel/Sella-Aufnahme durchgeführt werden [610, 611, 626, 627]. Bei V.a. Thyreoiditis kann eine Sonographie und ggf. Szintigraphie der Schilddrüse zur Diagnosestellung hilfreich sein [610, 626].

### **Behandlung**

Prinzipiell steht bei allen symptomatischen endokrinologischen Nebenwirkungen die Hormonersatztherapie im Vordergrund. Abhängig vom Schweregrad muss ggf. zusätzlich eine symptomorientierte Therapie und/oder eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden unter Pausierung der onkologischen Therapie in Erwägung gezogen werden.

Bei Hypothyreose sollte eine Hormonersatztherapie mit L-Thyroxin erfolgen. Bei symptomatischer Hyperthyreose kann eine Therapie mit Thyreostatika,  $\beta$ -Blockern und/oder Kortikosteroiden notwendig sein [610, 611, 625, 626]. Bei asymptomatischer Hypophysitis kann nach Rücksprache mit den Endokrinologen eine reine Hormonersatztherapie der jeweils betroffenen Achsen ausreichend sein [611, 616, 625].

Bei symptomatischer Hypophysitis (d.h. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hypotonie) sollte eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie mit initial Methylprednisolon 1-

2mg/kg KG iv und nachfolgender Reduktion über 4 Wochen mit anschließender Hormonersatztherapie erfolgen [610, 611, 616, 625, 626]. Während es bei den meisten Patienten zu einer kompletten Wiederherstellung der thyreotropen und gonadotropen Achse kommt, bleibt die kortikotrope Achse meist lebenslang beeinträchtigt und eine dauerhafte Hormonersatztherapie ist notwendig [611, 616, 625, 626]. Die Behandlung der Adrenalitis erfolgt stationär mit i.v. Kortikosteroidgabe und Flüssigkeitssubstitution. Bei Nebennierenrinden-Insuffizienz muss die Hormonersatztherapie in Situationen mit erhöhtem Glukokortikoidbedarf angepasst werden muss. Wichtig ist, dass der Patient darüber informiert wird und einen Notfallausweis erhält [616, 626].

Bei Diabetes insipidus sollte eine Therapie mit Desmopressin und bei Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin eingeleitet werden [610, 619].

Aufgrund der Komplexität der meisten endokrinologischen Nebenwirkungen ist die Zusammenarbeit mit einem Endokrinologen während des gesamten Diagnose- und Behandlungsprozesses zu empfehlen.

In der Regel führen endokrinologische Nebenwirkungen nur sehr selten zu einem Abbruch der Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockern und die Therapie kann nach Rückbildung schwerer Grad 3/4 Nebenwirkungen (CTCAE) in der Regel unter entsprechender Hormonersatztherapie weiter fortgeführt werden.

#### 7.6.9.5. Kutane Nebenwirkungen

7.32.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Die Therapie kutaner Nebenwirkungen soll symptombezogen erfolgen.	
	Konsensstärke: 95 %	

#### T. Eigentler

Im Rahmen einer medikamentösen Tumorthherapie kommt es nicht selten zu unerwünschten Nebenwirkungen der Haut. Die Hauttoxizitäten werden von Patienten als entstellend und stigmatisierend empfunden und gehen oft mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher.

#### Klinisches Erscheinungsbild/Häufigkeit

Nebenwirkungen der Haut gehören mit bis zu 95% zu den häufigsten Nebenwirkungen der BRAF- und MEK-Inhibitoren überhaupt [628, 629]. Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen werden (CTCAE Grad 3-4) treten mit bis zu 6% jedoch jedoch selten auf [628]. Unter einer BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie können folgende kutane Nebenwirkungen beobachtet werden: (makulopapulöse) Exantheme, Plattenepithelkarzinome der Haut, aktinische Keratosen, Papillome, Hyperkeratosen, Lichtempfindlichkeitsreaktion/Photosensibilisierung, Pruritus, Alopezie, Xerosis, palmo-plantare Erythrodyasesthesie, Basalzellkarzinome, Follikulitiden, neue primäre Melanome, Pannikulitiden (inkl. Erythema nodosum), Keratosis pilaris, seborrhoische Keratosen, Akrochordon, Fissuren, Nagelbettentzündungen, akneiformes Exanthem, toxische epidermale Nekrolyse, Steven-Johnson-Syndrom, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [630].

Auch unter der Therapie mit PD-1 und CTLA-4 Antikörpern kommt es mit bis zu 65% häufig zu kutanen Nebenwirkungen. Diese umfassen: Pruritus, (makulopapulöse) Exantheme, Erytheme, palmo-plantares Erythrodysästhesie, Photosensibilisierung, toxische epidermale Nekrolyse, Urtikaria, Vitiligo, bullöses Pemphigoid und lichenoider Dermatitis. Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4) werden in der PD-1 Monotherapie in 1-1.5% der Fälle beobachtet, in der Kombination mit Ipilimumab in 6.6% (Pruritus) der Fälle [631, 632].

Kutane Nebenwirkungen entwickeln sich in der Regel in den ersten Therapiezyklen.

### Diagnostik

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Eine Biopsie kann helfen den klinischen Befund zu bestätigen oder besser einzuordnen.

### Behandlung

Die Behandlung orientiert sich an der gestellten Diagnose und erfolgt analog den entsprechenden dermatologischen Therapiealgorithmen. Oftmals reichen zur Therapie Basispflegemaßnahmen wie die Verwendung von pH 5-neutrale Bade-/Duschöle, die Anwendung von harnstoffhaltigen Cremes (5-10 % mindestens 2x täglich) bereits aus. Ergänzend kann eine Therapie mit glukokortikoid-haltigen Externa angewandt werden.

Bezüglich der Therapie des akneiformen Exanthems, des Hand-Fuß-Syndroms, Nagelveränderungen und der Xerosis cutis / Pruritus sei auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.

Bei Verdacht auf eine weitere kutane Neoplasie (Plattenepithelkarzinom/Keratoakanthom, Basalzellkarzinom, Zweitmelanom) ist eine Abklärung mittels Exzision erforderlich.

Eine dermatologische Kontrolle und eine frühzeitige therapeutische Intervention soll erfolgen, um Therapiepausen oder Dosisreduktionen der Systemtherapeutika zu vermeiden.

#### 7.6.9.6. Okuläre Nebenwirkungen

7.33.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Bei Auftreten von okulären Symptomen soll die jeweilige Therapie unterbrochen, ein Ophthalmologe hinzugezogen und im Konsens das weitere therapeutische Procedere festgelegt werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

#### J.K. Tietze

#### Klinisches Erscheinungsbild

Unter der Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib sind bei 12% der Patienten leichte sowie in <1% schwere Chorioretinopathien und bei 6% der Patienten leichte und 2% schwere Netzhautablösungen beobachtet worden [538]. Unter Dabrafenib und Trametinib wurden nur 1% seröse Retinopathien in der Kombination und <1% in der Monotherapie beschrieben [537]. Auch Zentralvenenverschlüsse können vorkommen,

sind aber unter Monotherapie mit MEK-Inhibition mit weniger als (<1%) betroffener Patienten selten [633]. Einzelfälle von Zentralvenenverschlüssen wurden auch unter BRAF-Monotherapie beschrieben [537]. Ferner sind Uveitis 4%, Konjunktivitis 3% sowie trockenes Auge 2% unter BRAF-Monotherapie beobachtet worden [634]. Pathogenetisch wird vermutet, dass MEK-Inhibitoren eine Kombination von oxidativen Stress, Störung der Blut-Retina-Schranke, Steigerung der Entzündungsaktivität und prothrombotische Zustände verursachen, wodurch das Risiko der Entwicklung einer Nebenwirkung ansteigt [635].

Unter Immuntherapie sind okuläre Nebenwirkungen selten, hier ist die Uveitis die häufigste der okulären Komplikationen; etwa 1% der Patienten unter der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab und 1% bzw. <1% der Patienten unter Nivolumab bzw. Pembrolizumab entwickeln eine Uveitis [636]. Fallberichte von Uveitis bei mit Ipilimumab therapierten Patienten sind ebenfalls publiziert [637-641]. Ferner wurde vereinzelt über Perforation der Kornea bei Therapie mit Nivolumab [642], sowie Ipilimumab-assoziierte Retinopathie [643], bilaterale Neuroretinitis [637] oder eine periphere ulzerative Keratitis [644] berichtet. Pathogenetisch wird ein Verlust der Immuntoleranz vermutet [645, 646].

Unter Chemotherapie sind keine speziellen Augen Nebenwirkungen beschrieben worden.

### Diagnostik

Der Einleitung einer Kombinations- oder Monotherapie mit MEK-Inhibitoren sollte eine ophthalmologische Untersuchung vorangestellt werden, um Vorschäden und damit Kontraindikationen für diese Art der Therapie wie unkontrolliertes Glaukom, Diabetes mellitus oder Hypertonie und okuläre Hypertension rechtzeitig abzuklären. Nebenwirkungen am Auge können sich im Erscheinen von farbigen oder schwarzen Flecken, verschwommenen Sehen, lokalen Schmerzen, Rötungen, Photophobie oder partiellen oder vollständigem Sehverlust manifestieren. Sobald der Patient über Symptome am Auge klagt, muss ein Ophthalmologe konsultiert werden, der einen Visustest sowie eine Funduskopie ggf. mit Fundusfoto durchführen sollte und je nach Resultat der klinischen Untersuchung eine optische Kohärenztomografie sowie eine Fluoreszenzangiographie veranlasst.

### Therapie

Die Therapie am Auge sollte immer durch einen Ophthalmologen durchgeführt und kontrolliert werden. Bei asymptomatischer seröser Retinopathie kann die onkologische Therapie weiter fortgeführt werden, allerdings sollten regelmäßige Vorstellungen beim Augenarzt erfolgen. Bei Symptomen sollte die onkologische Therapie unterbrochen werden, insbesondere bis eine manifeste seröse Retinopathie mit Netzhautablösung oder eine Zentralvenenthrombose ausgeschlossen wurde [538, 647]. In den meisten Fällen ist die seröse Retinopathie nach Absetzen des MEK-Inhibitors reversibel, die volle Sehfähigkeit bildet sich nach ca. 11,5 Tagen (3-71) in der Regel zurück. Nach Abklingen der Symptome kann die onkologische Therapie häufig mit reduzierter Dosis weitergeführt werden. Bei schwererem Verlauf sollte die onkologische Therapie dauerhaft abgesetzt werden, da Residualschäden zurückbleiben können. Bei Zentralvenenverschlüssen sollte die Therapie mit dem MEK-Inhibitor dauerhaft abgesetzt werden. Schäden durch Zentralvenenverschlüsse sind nicht reversibel. Allerdings konnte unter intraokulärer Anwendung von Kortison sowie des VEGF-Antikörpers Bevacizumab eine Besserung beobachtet werden [633, 648]. Bei Verdacht auf durch IT verursachte okuläre Komplikationen zeigten sich topische, z.T. auch orale Kortikosteroide als wirksam.



In einigen Fällen war auch topisches Ciclosporin hilfreich. Nur sehr selten bei schweren Fällen muss hier die IT dauerhaft unterbrochen werden.

### 7.6.9.7. Kardiale Nebenwirkungen

7.34.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Bei klinisch relevanten kardialen Nebenwirkungen unter zielgerichteten Therapien soll die Therapie pausiert oder abgebrochen werden.</p> <p>Bei autoimmunen Nebenwirkungen durch Immun-Checkpoint-Blocker soll neben einer symptomorientierten Therapie eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und der Abbruch/Pausierung der Immuntherapie erfolgen.</p>	
Konsensstärke: 92 %		

#### L. Heinzerling

##### Klinisches Erscheinungsbild

Kardiale Nebenwirkungen sind ein seltenes, aber gravierendes Problem unter medikamentösen Tumortherapien. Sie treten unter zielgerichteten und Immuntherapien auf und unterscheiden sich in Ihrem Spektrum und Ihrer Therapiebedürftigkeit.

Zielgerichtete Therapien wie die BRAF- und die MEK-Inhibitoren induzieren neben Reizüberleitungsstörungen eine Reduktion der Ejektionsfraktion [633]. Die Reizüberleitungsstörungen können sich im EKG als Verlängerung der QTc-Zeit bemerkbar machen. Eine QT-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Die Reduktion der Ejektionsfraktion ist häufig asymptomatisch kann aber auch zu Zeichen kardialer Dekompensation führen. Einzelfälle einer Perikardtamponade unter Vemurafenib wurden ebenfalls beschrieben.

Unter Immuntherapien mit anti-CTLA4 und anti-PD1 Antikörper zeigten sich Myokarditiden, Perikarditiden, Perikardtamponade, Kardiomyopathie, Herzversagen, Reizleitungsstörungen, Myokardinfarkt bzw. kardiale Ischämie und Myokardfibrose [619]. In der Fachinformation findet sich der Hinweis, dass Kardiotoxizität in 5% der Patienten unter Therapie mit Nivolumab auftrat im Vergleich zu 0% in der Kontrollgruppe. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) rapportiert 1,5%, 2,2-3,4% und 2,3% kardiovaskuläre Nebenwirkungen für Ipilimumab, anti-PD1 Antikörpern und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab respektive. Tödliche kardiale Nebenwirkungen wurden weiterhin in der Studie zur Therapie mit Ipilimumab im adjuvanten Setting beschrieben [394].

##### Diagnostik

Bei Patienten unter BRAF/MEK-Inhibitortherapie müssen die Elektrolyte und das EKG vor und zunächst alle 4 Wochen nach Einleitung der Therapie bzw. nach Dosisänderungen untersucht werden. Elektrolytstörungen müssen ausgeglichen werden. Bei Patienten mit einer QTc >500 Millisekunden (ms; Long-QT-Syndrom) wird eine Behandlung mit BRAF-Inhibitoren nicht empfohlen. Medikamente, die die QT-Zeit verlängern, sollten nicht gleichzeitig appliziert werden. Bei Patienten mit kardialer Dysfunktion sind MEK-Inhibitoren nur mit Vorsicht einzusetzen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sollte vor Einleitung der MEK-Inhibitor-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen beurteilt werden.

Vor und unter Immuntherapien mit anti-CTLA4 und anti-PD1 Antikörper sollte die CK regelmässig bestimmt werden, sowie immer bei Auftreten kardialer Symptome. Ist diese erhöht, sollte ein Echo durchgeführt werden. Bei kardialer Symptomatik sollte zusätzlich ein EKG und ein Echo durchgeführt werden. Bei V.a. autoimmuner Myokarditis kann eine Myokardbiopsie richtungsweisend sein.

### Behandlung

Prinzipiell sollte bei kardialen Symptomen unter der medikamentösen Systemtherapie stets an eine medikamentöse Nebenwirkung gedacht werden.

Kommt es unter der BRAF/MEK-Inhibitortherapie zu einer QTc-Verlängerung im EKG, muss die Dosis reduziert, die Medikamentengabe ausgesetzt oder ganz abgebrochen werden. Insbesondere QTc-Zeiten über 500 ms oder eine Erhöhung um 60 ms erfordern ein konsequentes Management. Elektrolytstörungen (einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden.

Unter der Immuntherapie können lebensgefährliche kardiale Nebenwirkungen auftreten, die ein schnelles konsequentes Vorgehen inklusive symptomatischer medizinischer Intervention ggf. auf der Intensivstation erfordern können [611]. Bei autoimmuner Myokarditis zeigte sich in den wenigen beschriebenen Fällen die Gabe von Kortikosteroide hilfreich [612]. Weiterhin sollte die Immun-Checkpoint-Therapie unterbrochen bzw. abgebrochen werden.

## 7.7. Radiotherapie von Fernmetastasen

### 7.7.1. Radiotherapie – Fraktionierung

7.35.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1b</b>	Konventionelle Fraktionierungsschemata zeigen im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.	
	De-novo-Recherche: [649]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### P. Feyer

In der palliativen Situation ist eine Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der persönlichen Bedürfnisse des Patienten von besonderer Bedeutung. Nebenwirkungen sollten vermieden werden, eine kurze Behandlungsdauer ist anzustreben.

Es liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Evaluierung des Fraktionierungseffektes bei Haut-, Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms vor. In der Studie von Sause et al. [649] wurden vier Fraktionen á 8 Gy 1 x wöchentlich versus 20 Fraktionen á 2,5 Gy, 5 Fraktionen pro Woche verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Therapieansprechens im Vergleich beider Gruppen.

Ebenfalls konnte in der randomisierten Studie von Overgaard et al. [650] im Vergleich (3 x 9 Gy oder 8 x 5 Gy) bei Patienten mit Haut- und Lymphknotenmetastasen kein

Unterschied im Therapieansprechen nachgewiesen werden. Damit ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die unterschiedlichen Fraktionierungsschemata eine gleiche Effektivität bezüglich des Ansprechens der Radiotherapie aufweisen. Patienten mit relativ günstiger Prognose und einer Lebenserwartung von über 1 Jahr sollten zur Vermeidung später Nebenwirkungen mit niedrigeren Einzeldosen (1,8 bis 2,0 Gy pro Fraktion) bestrahlt werden (siehe Kapitel 6.3). Insbesondere sollte nach vorangegangener Chemotherapie das erhöhte Risiko von Spättoxizitäten beachtet werden.

### 7.7.2. Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten

7.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit akuter Beschwerdesymptomatik durch eine epidurale Kompression im Rückenmarksbereich kann zur lokalen Symptomkontrolle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [651]	
	Konsensstärke: 100 %	

7.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität, der Vermeidung von Schmerzen und der Verbesserung einer lokalen Tumorkontrolle können im Stadium der Fernmetastasierung Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten, die aufgrund ihrer Anzahl, Größe oder Lokalisation nicht operabel sind, einer Radiotherapie unterzogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [108, 460, 463, 652-658]	
	Konsensstärke: 100 %	

7.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die kumulativen Dosen zur Bestrahlung von Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten sollten mindestens 30 Gy erreichen. Eine geringe Tumorgroße ist mit signifikant besseren Ansprechraten verbunden, sodass die Indikation zur Radiotherapie frühzeitig gestellt werden sollte.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [108, 463, 651, 652, 655, 659, 660]	
	Konsensstärke: 96 %	

### P. Kurschat

Die allgemeine Datenlage zur Indikation einer Radiatio im Stadium IV (Fernmetastasierung) des malignen Melanoms ist insgesamt unzureichend. Es existieren keine systematischen, randomisierten multizentrischen Studien zu diesem Thema. Die oben genannten Empfehlungen leiten sich von insgesamt 18 Publikationen ab, welche als zumeist retrospektive Fallserien einen maximalen Evidenzlevel von 4 nach Oxford aufweisen. Keine der Untersuchungen verfügt über eine Vergleichsgruppe. Eine Erklärung für das Fehlen größerer, systematischer Untersuchungen, die Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad erlauben würden, könnte das in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts aufgestellte Dogma sein, beim Melanom würde es sich um einen grundsätzlich nicht strahlensensiblen Tumor handeln. Diese Einschätzung kann nach den vorliegenden Daten nicht aufrechterhalten werden.

Die einzige Arbeit zur palliativen Radiatio bei epiduraler Kompression im Rückenmarksbereich stammt von Herbert et al. Von den 26 auswertbaren Patienten zeigten 85 % einen bis zum Tod anhaltenden Therapieerfolg. Als Therapiealternative in dieser Lokalisation ist die stereotaktische Bestrahlung anzusehen.

Zur Bestrahlung von Melanommetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten im Stadium IV gibt es insgesamt 10 Fallserien und retrospektive Auswertungen mit z. T. größeren Patientenzahlen [108, 460, 463, 652-658]. Oftmals wurde jedoch nicht primär die Effektivität der Radiatio untersucht, sondern der Einfluss zusätzlicher Maßnahmen wie der Hyperthermie. Zwei Arbeiten konnten zeigen, dass die Effektivität der Strahlentherapie durch die Kombination mit Hyperthermie erhöht wird [460, 652]. Overgaard et al. behandelten 115 Metastasen bei 36 Patienten mit 15 bis 30 Gy (ED 5 bzw. 10 Gy binnen 8 Tagen). Bei 53 Metastasen wurde simultan oder im Anschluss (nach 3 bis 4 Std.) eine lokale Hyperthermie erzeugt. Auswertbar waren 102 Einzelläsionen, von denen 87 % ein Ansprechen („Complete Response“ oder „Partial Response“) zeigten.

Der Einfluss der Fraktionierung wurde von Konefal et al. [463] untersucht. 35 Patienten mit 67 Metastasen wurden mit Gesamtdosen zwischen 18 und 66 Gy untersucht. Eine Korrelation des Ansprechens mit der Kumulativdosis bestand nicht. Wurden Einzelfraktionen von bis zu 5 Gy benutzt, lag die Rate der CR bei 9 %, wohingegen Einzeldosen von > 5 Gy in 50 % zur Komplettremission führten. Dieser Effekt war statistisch hochsignifikant. Einzeldosen von 5 Gy wurden auch von Pyrhonen et al. angewandt, der 15 Patienten mit 89 Metastasen binnen 23 Tagen mit kumulativ 40 Gy behandelt (8 Fraktionen á 5 Gy). Insgesamt wurde eine Ansprechrate von 97 % erzielt (69 % CR, 28 % PR). Auch hier spielte die Größe der Metastasen eine entscheidende Rolle. Bei über 4 cm messenden Metastasen wurden komplette Remissionen nur in 20 % beobachtet, bei Läsionen unter 2 cm in 76 %. Ähnliche Beobachtungen zum besseren Ansprechen kleinerer Metastasen beschreiben auch Doss et al. [659].

Die Bestrahlung von kleineren Kollektiven von Patienten mit Haut-, Weichteil- und Lymphknotenmetastasen wird weiterhin in 6 anderen Studien beschrieben [Katz 1981, Lobo et al. 1981, Richtig et al. 2005, Rounsaville et al. 1988, Seegenschmied et al. 1999, Strauss et al. 1981]. Dabei kamen Gesamtdosen von zumeist 30 bis 40 Gy zum Einsatz, womit sich objektive Ansprechraten zwischen 45 % und 80 % und gute palliative Effekte erzielen ließen.

Die Behandlung metastatischer Absiedlungen an anderen Lokalisationen wie z. B. von Lunge oder Leber wurde nur in 5 Arbeiten berichtet [108, 463, 653, 654, 657]. Bei Seegenschmied et al. [108] wurden 19 Herde in der Lunge sowie 9 Lebermetastasen behandelt. Die Ergebnisse sind bezüglich ihrer Lokalisation nicht aufgeschlüsselt.

Insgesamt fand sich bei den Patienten ein Gesamtansprechen (CR und PR, gemessen nach WHO-Kriterien drei Monate nach Ende der Bestrahlung) von 49 %, worunter auch 2 von 3 Patienten mit Lungenmetastasen waren. Von den 16 Patienten in der Publikation von Katz et al. [653] (20 Läsionen, davon 9 in der Lunge) zeigten 12 eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik. Die Publikationen von Lobo, Rounsaville und Konefal [463, 654, 657] berichten nur von einzelnen Patienten.

Generell bleibt festzuhalten, dass die Bestrahlung von Fernmetastasen des malignen Melanoms insbesondere bei Haut-, Weichteil-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen gute lokale Kontrollraten und palliative Effekte erzielt. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht gezeigt worden.

## 7.8. Therapie von Knochenmetastasen

### 7.8.1. Medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen

#### H. Link

Bezüglich der medikamentösen Therapie bei Knochenmetastasen sei auf das entsprechende Kapitel in der S3-Leitlinie Supportivtherapie unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.

### 7.8.2. Radiotherapie bei Knochenmetastasen

7.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und zur Prävention von lokalen Komplikationen sollte bei Patienten mit ossärer Metastasierung eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [654, 656, 657, 659-662]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### P. Kurschat

Die Bestrahlung ossärer Metastasen wurde bislang in 9 retrospektiven Studien berichtet. Die von der Fallzahl her größte Untersuchung von Rate et al. umfasst 26 Patienten mit insgesamt 39 Metastasen, welche mit palliativer Intention bestrahlt wurden. Nach 11–36 Gy in Einzelfraktionen von mindestens 4 Gy oder 27–40 Gy in Fraktionen von bis zu 3 Gy zeigte sich in 85 % eine Verbesserung der Symptomatik. In der Arbeit von Seegenschmied et al. wurden bei einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 48 Gy radiologisch objektivierbare Gesamtansprechraten von 83 % berichtet. Die Fraktionsgröße war ohne Einfluss, wohingegen mit Gesamtdosen von über 30 Gy bessere Erfolge erzielt wurden. Bei Kirova et al. wurden 21 Patienten mit Knochenmetastasen mit 30 Gy (in 10 Einzelfraktionen) oder 20 Gy (in 5 Fraktionen) behandelt. Eine deutliche Verbesserung der Klinik fand sich in 67 % der Fälle. Eine klinische Symptomkontrolle von 68 bis 86 % der Fälle wurde auch in den Arbeiten von Doss, Katz, Konefal, Lobo und Rounsaville berichtet [653, 654, 657, 659, 662]. Richtig et al. konnten durch eine kombinierte Radiochemotherapie keinen einzigen Fall ermitteln, der eine objektivierbare komplette

oder partielle Remission gezeigt hätte. Zu palliativen Effekten finden sich keine Angaben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit einer Radiatio in mindestens zwei Dritteln der Fälle von ossärer Metastasierung ein deutlicher palliativer Effekt bezüglich der Schmerzhaftigkeit erreicht werden kann. Folglich sollte diese Therapie bei klinischer Beschwerdesymptomatik oder bei bestehender Frakturgefährdung durchgeführt werden. Asymptomatische und nicht stabilitätsgefährdende Metastasen müssen nicht bestrahlt werden.

## 7.9. Therapie von Lebermetastasen

### T. Eigentler

Metastasen der Leber kommen bei Patienten mit viszeraler Metastasierung in rund 40 % der Fälle vor (eigene Daten, Zentralregister Malignes Melanom). Das Uveamelanom zeigt bei den meisten Patienten im Falle einer Metastasierung einen Leberbefall. Nahezu alle Therapiestudien zur Behandlung einer dominanten Lebermetastasierung beziehen Patienten mit Uveamelanomen mit ein. Deshalb wurden in der Recherche und Bewertung diese Studien mitberücksichtigt. Die Aussagen trennen nicht für Lebermetastasierung kutaner und uvealer Melanome.

### 7.9.1. Resektion von Lebermetastasen

7.40.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patienten mit limitierter Lebermetastasierung sollte die Option einer Metastasektomie geprüft werden, wenn sie als R0-Resektion durchführbar ist.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [533, 663-669]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### Komplette Metastasektomie

Die Prognose von Patienten nach Metastasektomie von Lebermetastasen wurde überwiegend in kleineren Fallserien untersucht (in sechs von acht Studien < 50 operativ versorgte Patienten) [533, 663-669]. Die Daten sind in der Regel retrospektiver Natur (sieben von acht Studien). Das mediane Gesamtüberleben bei komplett metastasektomierten Patienten wurde in den Studien mit 22–28 Monaten angegeben und ist damit deutlich länger als bei systemisch behandelten Patienten. Inwieweit dieses auf einen Selektionseffekt zurückzuführen ist, bleibt offen.

### 7.9.2. Lokaltherapeutische Verfahren

7.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad	Ablations-, Infusions-, Perfusions- und/oder Embolisationsstrategien zeigten in Studien klinisches Ansprechen, jedoch keine grundlegende Prognoseverbesserung und	

7.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
<b>0</b>	können in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen und deren Lokalisation angewandt werden.	
Level of Evidence	De-novo-Recherche: [670]	
<b>1b</b>		
Level of Evidence	De-novo-Recherche: [671-693]	
<b>4</b>		
	Konsensstärke: 100 %	

### Ablationsverfahren

Bei perkutanen oder interstitiellen Ablationsverfahren wird durch die Applikation von Radiofrequenz(RFA)-, Laser(LITT)-, Mikrowellen(MW)- oder fokussierter Ultraschallenergie (FUS) gezielt Tumorgewebe mittels einer Noxe (Wärme) destruiert.

### Isolierte hepatische Perfusion

Die meisten Erfahrungen liegen zur isolierten hepatischen Perfusion (IHP) mit Melphalan (+/- TNF-alpha) vor [681, 682, 694, 695]. Die Studien umfassen nur kleine Patientenkollektive (bis max. 29 Patienten). Das Ansprechen auf die Therapie („Complete Response“ und „Partial Response“) wird zwischen 37 %-70 % angegeben, das mediane Gesamtüberleben zwischen 7,5 und 12,1 Monaten.

Eine Variante der IHP ist die perkutane hepatische Perfusion (PHP) als minimalinvasive, wiederholbare, regionale Therapie zur vaskulären Isolierung und Perfusion der Leber.

Die bisher einzige kontrolliert-randomisierte Studie zur Therapie von Lebermetastasen wurde 2016 von Hughes et al. publiziert [670]. In die Studie wurden 93 Patienten eingeschlossen (44 in den Behandlungsarm [perkutane Leberperfusion mit Melphalan] vs. 49 in den Arm mit „best alternative care“). Melphalan wurde im Behandlungsarm perkutan in die Leberarterie appliziert. Über ein spezielles Kathetersystem wird der Blutfluss der Leber vom Systemkreislauf entkoppelt, was es ermöglicht höhere Dosen des Chemotherapeutikums zu applizieren. Im Behandlungsarm war sowohl das leberspezifische PFS als auf das Gesamt-PFS gegenüber dem Vergleichsarm überlegen. Auch das leberspezifische Ansprechen auf Therapie war im Behandlungsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant höher: In 57% der Patienten wurde ein Crossover durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben lag in beiden Armen nahezu gleichauf.

### Hepatische intraarterielle Chemotherapie

Erfahrungen zur hepatischen intraarteriellen Chemotherapie (HIAC) liegen zu Schemata mit Fotemustin und Cisplatin vor [678, 679, 681, 685, 686, 696-698].

So behandelten Peters et al. [681] 101 Patienten mit Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms mittels HIAC mit Fotemustin und konnten eine objektive Ansprechrate von 36 % und eine medianes Gesamtüberleben von 15 Monaten beobachten. Becker et al. [674] verglichen die intraarteriell-hepatische Applikation von Fotemustin mit der systemischen Gabe gefolgt von einer Applikation von s.c. Interleukin 2 an Tag 31 und s.c.

Interferon- $\alpha$  an Tag 36. Während sich die Ansprechraten mit 21,7 % vs. 8 % zugunsten der intraarteriell-hepatischen Applikation unterschieden, war das mediane Gesamtüberleben mit 12 Monaten in beiden Armen gleich. Ein platinbasiertes Therapieschema setzten Agarwala et al. [671], Melichar et al. [698] und Cantore et al. [696] ein. Sie erreichten eine Ansprechrate von 16–38 %. Die intraarteriell-hepatische Applikation eines Polychemotherapieschemas [679] ergab keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen.

#### **Hepatische intraarterielle Chemoembolisation (syn. transarterielle Chemoembolisation)**

Die Chemoembolisation verbindet die Möglichkeit einer lokalen hoch dosierten Chemotherapie mit einer durch die Embolisation induzierten Tumorschämie. Die Verweildauer des Chemotherapeutikums im embolisierten Gewebe ist durch die blockierte arterielle Blutzufuhr deutlich verlängert. Die systemische Toxizität ist gering, da ein Großteil des Chemotherapeutikums in der Leber verbleibt und vor Ort metabolisiert wird.

Als Zytostatika wurden Cisplatin, Fotemustin, Mitomycin C und BCNU angewandt [672, 675, 676, 680, 683, 684, 687, 688]. In der größten Studie mit 42 Patienten mit Lebermetastasen eines kutanen Melanoms konnten Ahar et al. [672] ein objektives Ansprechen („Complete Response“ und „Partial Response“) von 13,9 % mit einem medianen Gesamtüberleben von 7,69 Monaten erreichen. Die kleineren Studien erreichten objektive Ansprechraten von bis zu 57 % [676].

#### **Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

In der einzigen vorliegenden Studie wurden elf Patienten mit Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms behandelt [677]. Bei sieben Patienten (63 %) konnte ein objektives Ansprechen erreicht werden. Das 1-Jahres-Überleben betrug 80 %.

Eine weitere Studie mit 13 Patienten zeigte beim ersten Follow-Up eine Krankheitsstabilisierung (PR+SD) in 77% der Patienten. Das mediane Überleben lag in dieser Studie bei 7 Monaten [692].



## 7.10. Therapie von Hirnmetastasen

### 7.10.1. Chirurgie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen

<b>7.42.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die palliative Bestrahlung des Ganzhirns sollte bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen angeboten werden, wenn die erwartete Lebenszeit länger als drei Monate beträgt.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [699]	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>7.43.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung sollte bei begrenzter Hirnmetastasierung eingesetzt werden. Sie verbessern die lokale Tumorkontrolle und können bei Patienten mit singulären Metastasen das Überleben verlängern.	
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [700-703]	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>7.44.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Bei akuter Symptomatik durch Hirnmetastasen sollte die Möglichkeit einer Operation geprüft werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

<b>7.45.</b>	<b>Konsensbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Lokaltherapie ist noch nicht geklärt.	
	Konsensstärke: 100 %	

**R.-D. Kortmann**

#### Prognostische Faktoren

Hirnmetastasen sind die häufigste Todesursache bei metastasierten Melanompatienten und stellen ein großes therapeutisches Problem dar. Sie können sich durch Übelkeit, Kopfschmerz, Hemisymptomatik, akute Blutungen, organisches Psychosyndrom, Krampfanfälle oder Hirnnervenpareesen manifestieren.

Zur Auswertung können mit einer Ausnahme [699] ausschließlich retrospektive Analysen verwendet werden.

Die RPA-Klassifikation („recursive partitioning analysis“) kann auch bei Hirnmetastasen bei malignem Melanom reproduziert werden [700, 704, 705]. In der retrospektiven Analyse von Eigentler et al. [700] zeigten Patienten mit der RPA-Klassifikation I ein medianes Überleben von 7 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten (Klasse II) und 3 Monaten (Klasse III). Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Zu den weiteren prognostischen Faktoren gehören ein erhöhter LDH-Wert sowie die Erhöhung von S100B. Bei der multivariaten Analyse war der Karnofsky-Index  $\geq 70$ , eine fehlende Erhöhung der LDH-Wertes sowie die Lokalthherapie (stereotaktische Einzeitbestrahlung oder Operation) statistisch signifikant mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden [700, 704]. In der multivariaten Analyse von Raizer et al. waren Alter, das Vorliegen einer extrakraniellen Metastasierung, neurologische Symptome und die Anzahl der Hirnmetastasen signifikant mit einem schlechteren medianen Überleben verbunden. Patienten, die eine Operation bzw. stereotaktische Einzeitbestrahlung oder eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, zeigten eine verbesserte Überlebensrate [702]. In einer Serie der „Sydney Melanoma Unit“ gehörte das fortgeschrittene Alter zu den ungünstigen prognostischen Faktoren. Ein langes Intervall zwischen Primärdiagnose und Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen war signifikant mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden [701].

#### **Alleinige Ganzhirnbestrahlung**

Die analysierten Patientenkollektive sind sehr heterogen. Der Zugewinn an medianer Überlebenszeit beträgt in der Serie von Staudt et al. 3 Monate (von 1 Monat auf 4 Monate) bzw. von 2,1 Monaten auf 3,4 Monate in der Serie von Fife et al. [701, 704]. Ein statistisch signifikanter Vorteil der Ganzhirnbestrahlung konnte in den Studien nicht nachgewiesen werden. In der Serie von Raizer et al. konnte die Strahlenbehandlung des Ganzhirns eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit von 2 auf 4 Monate erreichen, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag [702].

In der Phase-III-Studie von Mornex et al. wurden 76 Patienten in eine Phase-III-Studie eingeschlossen, in der Fotemustin als alleinige Therapie mit Fotemustin ergänzt durch Ganzhirnbestrahlung, verglichen wurde [699]. Ansprechraten und das Gesamtüberleben waren identisch. Ein signifikanter Unterschied im Intervall zur zerebralen Progression konnte zugunsten der zusätzlichen Strahlentherapie nachgewiesen werden. Prospektive Daten zur Symptomkontrolle sind allen vorliegenden Analysen nicht zu entnehmen.

#### **Lokalthherapie +/- Ganzhirnbestrahlung**

Operation und stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) zeigen eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Anhebung der medianen Überlebenszeiten [700-702, 704]. Hinsichtlich der Tumorkontrolle durch Lokalthherapie (Einzeitbestrahlung oder Operation) sind die Angaben zur Anzahl der Hirnmetastasen bei begrenzter intrakranieller Erkrankung widersprüchlich. In der Analyse von Eigentler et al. [700] scheint ein positiver Effekt ausschließlich bei einer singulären bzw. solitären Hirnmetastase vorzuliegen. Das mediane Überleben lag bei 9 bzw. 6 Monaten zugunsten der Lokalthherapie. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Wurden in die Analyse Patienten mit bis zu drei Hirnmetastasen eingeschlossen, zeigte sich zwischen der stereotaktischen Einzeitbestrahlung und Ganzhirnbestrahlung kein statistisch signifikanter Unterschied. In der retrospektiven Analyse von Fife et al. der „Sydney Melanoma Unit“, die 1237 Patienten einschloss, wurde ebenso ein statistisch signifikant positiver

Einfluss der Lokalthherapie auf das mediane Überleben festgestellt: 3,4 Monate für die Ganzhirnbestrahlung, 8,7 Monate für die alleinige Operation [701]. Die Operation wurde in der Serie von der „Sydney Melanoma Unit“ auch bei mehr als einem Herd angeboten, sofern eine kontrollierte extrazerebrale Erkrankung vorlag bzw. eine Operation für klinisch notwendig erachtet wurde. Die Serie von Wronski bezieht keine Stellung zur Anzahl der resezierten Hirnmetastasen pro Patient [703]. In allen Serien wurde die Operation nicht mit der stereotaktischen Einzeithherapie hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle geprüft, sodass keine eindeutige Empfehlung zur Auswahl der Therapiemodalitäten getroffen werden kann.

Die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung zeigte in den retrospektiven Analysen von Wronski et al. und Fife et al. keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben [701, 703]. Das mediane Überleben nach zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung lag bei 9,5 Monaten im Vergleich zu 8,3 Monaten nach alleiniger Operation. Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Rückfall war nach abwartender Haltung und Ganzhirnbestrahlung identisch, 56 % vs. 45,7 % [703]. In der Serie von Fife et al. lag die mediane Überlebenszeit bei 8,7 Monaten nach alleiniger Operation und 8,9 Monaten nach Operation gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung [701].

Verursachen Hirnmetastasen symptomatische raumfordernde Effekte mit erhöhtem Hirndruck bzw. droht ein Aufstau der Ventrikel durch Verlegung der Liquorabfluswege, sollte generell eine sofortige operative Entlastung zur Symptomkontrolle geprüft werden.

Hinsichtlich der Dosierung sowohl bei der stereotaktischen Einzeithherapie als auch der Ganzhirnbestrahlung können keine detaillierten Empfehlungen ausgesprochen werden, die spezifisch für das maligne Melanom wären.

### 7.10.2. Radiotherapie in Kombination mit Ipilimumab

7.46.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
<b>EK</b>	Bei Hirnmetastasierung kann eine Kombinationstherapie von Strahlentherapie und Ipilimumab bei Patienten mit zusätzlicher extrazerebraler Metastasierung eingesetzt werden.  Es gibt keine Hinweise auf eine erhöhte zerebrale Toxizität. Es ist bisher unklar, ob diese Kombinationsstrategie eine Verlängerung des Überlebens erzielen kann.	
	Konsensstärke: 100%	

#### O. Koelbl

Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien zur Kombinationstherapie einer Radiotherapie und Ipilimumab liegen derzeit keine vor. Für die Beurteilung können daher lediglich drei retrospektive Untersuchungen verwendet werden, deren Ergebnisse von Goyal et al. in einem systematischen Review zusammengefasst wurden [706]. Zwei dieser Arbeiten beschreiben eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten mit zerebralen Metastasen durch eine Kombinationstherapie [707, 708], die dritte Arbeit konnte dieses Ergebnis nicht reproduzieren [709]. Allen drei Arbeiten zu eigen ist die große Heterogenität im Patientengut, sowie die kleine Anzahl der Patienten in den untersuchten Sub-Gruppen.

Die Serie von Knisely JP et al. [707] umfasst ein Kollektiv von 77 Patienten, welche zwischen 2002 und 2007 bei zerebralen Metastasen radiochirurgisch behandelt wurden. Zusätzlich war bei 25 Patienten auch eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt worden. 35 Patienten wurden mit Ipilimumab behandelt. Weitere Systemtherapien (Carboplatin, Paclitaxel, Sorafinib, Dasatinib und Vemurafinib) waren ebenfalls gegeben worden ohne dies genauer zu spezifizieren. Die mediane Überlebenszeit in der Ipilimumab-Gruppe lag bei 21,3 Monaten, in der non-Ipilimumab-Gruppe bei 4,9 Monaten. Der Zeitpunkt der Ipilimumab-Gabe (vor oder nach Radiotherapie) hatte keinen Einfluss auf das Überleben. Wichtigster Einflussfaktor für das Überleben war ein Summenscore aus Karnofsky-Index und Anzahl Hirnmetastasen. Patienten in der non-Ipilimumab-Gruppe wiesen dabei einen ungünstigeren Summenscore auf. Die lokale Kontrolle im Gehirn wurde nicht analysiert. Aussagen über extrazerebrale Tumorlast fehlen.

Die Untersuchung von Silk AW et al. [708] analysiert die Ergebnisse von 70 Patienten, die zwischen 2005 und 2012 wegen Hirnmetastasen bestrahlt worden waren, 37 als Ganzhirnbestrahlung, 33 als Radiochirurgie. Die mediane Anzahl der Hirnmetastasen lag bei den Ganzhirn bestrahlten Patienten bei 6, bei den radiochirurgisch behandelten bei einer Hirnmetastase. 33 Patienten waren mit Ipilimumab behandelt worden, zusätzlich waren im gesamten Kollektiv weitere, unterschiedliche Systemtherapie gegeben worden. Das mediane Überleben betrug 18,3 Monaten für die Ipilimumab-Gruppe, bzw. 5,3 Monaten für die non-Ipilimumab Gruppe. Dabei war der Zeitpunkt der Ipilimumab Gabe von Bedeutung (med. Überleben 18,4 Monate bei Ipilimumab Gabe nach vs. 8,1 Monate vor Radiotherapie). Patienten, die radiochirurgisch behandelt wurde, lebten länger als diejenigen die Ganzhirn bestrahlt wurden. Allerdings starben mit 81% in der Ipilimumab Gruppe mehr Patienten aufgrund der Hirnmetastasierung als in der non-Ipilimumab Gruppe (70%). Aussagen über die extrazerebrale Tumorlast finden sich keine.

Mathew M et al. [709] berichten von 58 Patienten, die zwischen 2008 und 2011 radiochirurgisch behandelt wurden. 25 Patienten erhielten zusätzlich Ipilimumab. Eine Chemotherapie wurde bei 25 appliziert. Die lokale zerebrale Kontrolle, die Rate der Patienten, die keine neuen Hirnmetastasen entwickelten, und das Gesamtüberleben betrug nach 6 Monaten 65%, 35% und 56 % in der Ipilimumab Gruppe bzw. 63%, 47% und 46% in der non-Ipilimumab Gruppe, so dass die zusätzliche Gabe von Ipilimumab keinen positiven Effekt aufwies.

Während Knisely JP et al. [707] und Silk AW et al. [708] keine Angaben über etwaige Toxizitäten durch die Kombinationstherapie machen, beschreiben Mathew M et al., dass das Risiko der dezidiert untersuchten Toxizität „Blutung“ durch die Kombinationstherapie nicht erhöht hatte.

Die bisher vorliegenden Daten aus drei retrospektiven Analysen sprechen dafür, dass eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Strahlentherapie nicht mit einer erhöhten Toxizität einhergeht. Es ist bisher unklar, ob diese Kombinationsstrategie eine Verlängerung des Überlebens erzielen kann. Für eine endgültige Beurteilung müssen die Ergebnisse prospektiver Studien abgewartet werden. Da die Effektivität einer Ipilimumab Therapie bei extrazerebralen Metastasen gezeigt werden konnte (siehe Kapitel 7.6.5.) kann bei Patienten mit zerebralen und extrazerebralen Metastasen die Radiotherapie (Ganzhirnbestrahlung, Radiochirurgie) mit Ipilimumab kombiniert werden.

### 7.10.3. Radiotherapie in Kombination mit BRAF Inhibitoren

7.47.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Eine Kombination von Radiotherapie und BRAF Inhibitoren ist möglich, sollte dabei sequentiell erfolgen.	
	Konsensstärke: 91%	

#### O. Koelbl

In vitro konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Strahlentherapie und BRAF Inhibitoren zu einer erhöhten Strahlensensitivität führt. Dieser erhöhten Strahlensensitivität liegen ein erhöhter Zellzyklus Arrest in der G1 Phase, eine reduzierte Reparaturkapazität potentiell letaler DNA Schäden und eine Zunahme der radiogen induzierten Apoptose zugrunde [710].

Obgleich klinische, randomisierte Studien bislang fehlen, bestätigt eine ganze Reihe von Fallberichten und Fallserien diese erhöhte Strahlensensitivität. Anker berichtet von einer Patientin, welche nach Radiotherapie von Wirbelkörpermetastasen und bis 4 Tage vor und 2 Tage nach Radiotherapie Gabe von Vemurafinib innerhalb von wenigen Wochen an einer Leberschädigung verstarbt. Die Bestrahlungstechnik bestand aus einer großvolumigen Gegenfeldtechnik mit einer Dosis von 4 x 5 Gy über eine Woche [711]. Peuvrel beschreibt, dass bei einem Patienten unter Therapie mit Vemurafinib nach Radiotherapie des Beckens mit einer Dosis von zunächst 10 x 3 Gy und anschließend nochmals 10 x 2,5 Gy eine Colostomaanlage notwendig geworden war. Bei einer zweiten Patientin kam es nach einer stereotaktischen Bestrahlung einer Hirnmetastase mit 20 Gy und Vemurafinib Therapie zu einer klinisch relevanten Radionekrose [712]. Patel bestätigt in einer retrospektiven Untersuchung von 87 Patienten und 157 stereotaktisch bestrahlten Hirnmetastasen dieses erhöhte Risiko einer Radionekrose, welche bei 22,2% der kombiniert behandelten Patienten und bei 11,0% der alleinig bestrahlten ( $p < 0,001$ ) auftrat [713]. Ly berichtet für ein 52 Patienten und 185 stereotaktisch bestrahlte Hirnmetastasen umfassendes Kollektiv von einer intratumoralen Blutung bei 60,7% der mit und 33% der ohne BRAF Inhibitoren behandelten Patienten ( $p < 0,0003$ ) nach einem Jahr. Gleichzeitig war die lokale Kontrolle der bestrahlten Metastase in der Gruppe der kombiniert behandelten Patienten mit 85% deutlich höher als mit 51,5% in der alleinig bestrahlten ( $p < 0,0077$ ). Die Kombinations-therapie hatte keinen Einfluss auf die distale zerebrale Rezidivrate und das Gesamtüberleben [714]. In der bislang größten, 161 Patienten umfassenden Übersicht beschreibt Hecht ebenfalls eine erhöhte Toxizität für die Kombination einer Radiotherapie mit BRAF Inhibitoren. Nach einer Ganzhirnbestrahlung lag die Inzidenz höhergradiger Hauttoxizitäten (CTC  $> 1^\circ$ ) bei kombiniert behandelten Patienten bei 44%, bei alleinig bestrahlten bei 8% ( $p < 0,001$ ). Dabei fand sich noch ein Unterschied zwischen den BRAF Inhibitoren Vemurafinib und Dabrafenib (Radiodermatitis CTC  $> 1^\circ$  40% vs. 26%,  $p < 0,07$ ). Follikuläre zystische Proliferationen traten ausschließlich bei den mit Vemurafinib behandelten Patienten auf. Trotz dieser akuten Reaktionen fanden sich allerdings im

weiteren Verlauf keine kutanen Spätnebenwirkungen. Bei stereotaktisch bestrahlten Patienten traten keinerlei Hautreaktionen auf [715]. Dabei scheint die Höhe der Einzeldosis einer Bestrahlung und der zeitliche Zusammenhang zwischen beiden eine wichtige Rolle zu spielen. Anker berichtet, dass beinahe ausschließlich bei den Patienten höhergradige Hautreaktionen auftraten, bei denen einerseits Radiotherapie und BRAF Inhibitor Therapie simultan oder die BRAF Inhibitor Gabe innerhalb von 2 Tagen nach Abschluss der Radiotherapie durchgeführt wurde, andererseits die Hautdosis bei der einzelnen Bestrahlung höher als 2 Gy war [716]. Berichte bezüglich höheren Toxizitäten in anderen Organen (z.B. Lunge, Leber) beschränken sich auf einige Fallberichte und finden sich vor allem dann, wenn großvolumig und mit höheren Einzeldosen (> 4 Gy) bestrahlt wurde. Die Konsensus Empfehlungen der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) empfiehlt daher eine Therapie mit BRAF Inhibitoren mindestens 3 Tage vor bis mindestens 3 Tage nach einer normfraktionierten großvolumigen, bzw. mindestens 1 Tag vor bis mindestens 1 Tage nach einer kleinvolumigen stereotaktischen höher dosierten Bestrahlung zu pausieren. Außerhalb der stereotaktischen kleinvolumigen Bestrahlung sollte die Einzeldosis kleiner als 4 Gy sein. Dabei sollten durch entsprechende konformale Bestrahlungstechniken die Bestrahlungsdosen im Bereich der Haut und der viszerale Organe reduziert werden [716].

#### 7.10.4. Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen

7.48.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit Hirnmetastasen kann eine systemische Therapie analog den Empfehlungen bei Metastasierung in andere viszerale Organe angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	de Novo Recherche:[544, 561, 573, 706, 717-729]	
	Konsensusstärke: 100%	

##### W. Wick

Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen. Die Blut-Hirn-Schranke ist bei Hirnmetastasen wahrscheinlich nicht intakt (Anreicherung von Gadolinium), daher ergibt sich kein sicherer Vorteil für liquorgängige Medikamente.

In den randomisierten Phase-III-Studien mit Einschluss von Patienten mit Hirnmetastasen wurden Fotemustin vs. DTIC und Ipilimumab mit und ohne Glykoprotein 100 (gp100) Peptidvakzinierung vs. gp100 alleine im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen [544, 561]. In der Fotemustin-Studie lagen nur bei 43/229 Patienten bei Randomisierung Hirnmetastasen vor [561]. Mit Fotemustin und DTIC wurde jeweils ein Ansprechen bei ca. 5 % der Patienten erreicht. In der Ipilimumab-Studie hatten 82/676 Patienten bei Randomisierung Hirnmetastasen [544]. Ipilimumab war im Vergleich zu gp100 mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.

Insgesamt ist die Studienlage durch Ausschluss von Patienten mit zerebraler Beteiligung oder kleine Fallzahlen limitiert. In unkontrollierten Phase-I/II- oder -II-Studien wurde Temozolomid alleine [717, 719, 726] oder in Kombination mit Sorafenib [718], Thalidomid [722], Lomustin [723], Cisplatin [719], Docetaxel [719] eingesetzt. Weitere Studien untersuchten DTIC zusammen mit Fotemustin [720], Fotemustin alleine [728] oder Thalidomid [727]. Trotz meist fehlender Grenzen für Erfolg bzw. Misserfolg, legen drei der sechs Temozolomid-haltigen Studien sowie zwei der drei Fotemustin-haltigen Studien eine Aktivität der Therapie nahe. Keine relevante Effektivität scheinen Thalidomid, die Dosisintensivierung von Temozolomid oder die Kombination von DTIC und Fotemustin oder Temozolomid und Lomustin zu haben.

Bei insgesamt geringer Effektivität der zytotoxischen Therapien wurden molekular zielgerichtete bzw. Immuntherapien in unkontrollierten Studien überprüft. Patienten mit lokal behandelten (Kohorte A) oder unbehandelten (Kohorte B) Hirnmetastasen BRAF<sup>Val600</sup> mutierter Melanome zeigten objektives Ansprechen (A: 39.2% für die Val600Glu und 6.7% für die Val600Lys Mutation; B: 30.8% und 22.2%) bei ordentlicher Verträglichkeit [724]. Vergleichbare Ansprechraten (42% mit partiellem Ansprechen sowohl extra- als auch intrakraniell) wurden mit Vemurafenib erreicht [721]. Demgegenüber ist die Anzahl objektiv ansprechender Patienten in einer ebenfalls unkontrollierten Studie für Ipilimumab bei Patienten mit asymptomatischen (Kohorte A, Kortikosteroidfreiheit) bzw. symptomatischen Hirnmetastasen (Kohorte B, Kortikosteroidstabilität) mit 10% bzw. 5% gering und die progressionsfreien sowie Gesamtüberlebensdaten im Bereich anderer, wenig effektiver Systemtherapien [730].

In einem systematischen Review werteten Spagnolo und Kollegen [729] Verlaufsdaten von 2153 Patienten mit Hirnmetastasen aus, die in Phase I-III und im Rahmen der Regelversorgung mit MAP-Kinase und/oder Checkpoint Inhibitoren behandelt worden sind. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, bei 7.0 Monaten für Patienten, welche Immuntherapie erhielten und bei 7.9 Monaten für Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden. In der Regelversorgung lag das mediane Gesamtüberleben bei 4.3 Monaten bzw. 7.7 Monaten für Patienten, die mit einer Immuntherapie bzw. MAP-Kinase Inhibitoren therapiert wurden.

Kontrollierte Kombinationstherapien aus einer fokalen oder Ganzhirn-Radiotherapie und immunmodulierenden oder BRAF V600-gerichteten Substanzen werden benötigt.

## 8. Nachsorge

### 8.1. Dauer der Nachsorge

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die risikoadaptierte Nachsorge von Melanompatienten sollte über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen. Nach diesem Zeitraum sollten sich die Maßnahmen auf eine regelmäßige Selbstuntersuchung sowie die jährliche Ganzkörperuntersuchung auf Zweitmelanome beschränken.	
Level of Evidence <b>1b-</b>	De-novo-Recherche: [131, 318, 731-739]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### U. Leiter

#### Hintergrundinformation zur klinischen Entscheidungssituation

Eine standardisierte Nachsorge ist ein wichtiger Bestandteil in der Versorgung von Patienten mit malignem Melanom (MM) mit dem Ziel, Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu entdecken. Seit den 1990er-Jahren wurden verschiedene Vorschläge für die Nachsorge von MM-Patienten entwickelt, ein internationaler Konsens besteht allerdings nicht [731, 733, 735, 740]. Die Empfehlungen verschiedener internationaler Leitlinien fokussieren auf Dauer und Frequenz sowie Einsatz von klinischen und bildgebenden Untersuchungen sowie Labortests und favorisieren eine risikoadaptiertes Vorgehen [741-744].

Einige Autoren empfehlen eine 10-jährige risikoadaptierte Nachsorge, wobei die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen im Verlauf reduziert werden kann. Zudem argumentieren einige Autoren, dass bei MM in den Stadien I-II die Nachsorge langfristig zwischen Dermatologen und anderen Fachentitäten wie z.B. Allgemeinmedizinerinnen alternierend erfolgen kann [745].

Eine langfristige Nachsorge oder lebenslange Nachsorgeuntersuchungen werden von einigen Gruppen vorwiegend aufgrund eines erhöhten Zweitmelanomrisikos empfohlen [746-750]. Die Berechnung von Hazard-Raten gibt wichtige Hinweise zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven und Zweitmelanomen und kann eine rationale Basis für die Entwicklung einer Entscheidungsfindung darstellen.

Analysen von Hazard-Raten zum Auftreten von Rezidiven zeigten die deutlichsten Unterschiede in den Stadien I-III im ersten Jahr nach Diagnosestellung, das relative Risiko betrug 1:2:6,3. Im Stadium I blieben die Hazard-Raten über einen Zeitraum von 5 Jahren gleichbleibend niedrig, im Stadium II-III zeigte sich ein erhöhtes Rezidivrisiko in Jahr 1-2, das sich nach 3 Jahren den Hazard-Raten des Stadiums I annäherte. Die höchsten Rezidivraten zeigten sich im Stadium III im 1. Jahr, danach fand sich eine Annäherung an Stadium II [733]. Eine neuere Analyse bestätigte diese Ergebnisse. Im Stadium IA wurden gleichbleibend niedrige Hazard-Raten während des gesamten Nachsorgezeitraums über 10 Jahre erhoben. Die Hazard-Raten der Stadien IB-III näherten sich nach einem Zeitraum von 10 Jahren den Raten des Stadiums IA an [318].



In Analysen von Patienten im Stadium I-II mit negativem Wächterlymphknoten nach Wächterlymphknoten-Biopsie traten Rezidive in 8,9 %–16 % auf, hiervon 35% im ersten Jahr, 78 % der Rezidive innerhalb von 18-23 Monaten [751-753]. Das 5-Jahres DFS betrug 80.6% (51% im Stadium IIC vs. 90% im Stadium IB [751, 754].

Bei Melanomen mit einer Tumordicke von < 1,0 mm wurde ein Auftreten von 10 % der Rezidive nach  $\geq 10$  Jahren nach Primärdiagnose beschrieben. In Abhängigkeit von der Tumordicke trat die Mehrzahl der Rezidive auch bei dünnen Melanomen (< 1,0 mm) in den ersten Jahren nach Primärdiagnose auf [733, 749, 755]. Das Risiko von Rezidiven nach 10 Jahren liegt um 1 % [731].

Untersuchungen zum Auftreten von Rezidiven in den Stadien I-III zeigten, dass 47 % der Rezidive innerhalb des 1. Jahres nach Diagnose auftreten, 32 % im 2. Jahr [733] bzw. 80 % innerhalb der ersten 3 Jahre [731-733, 756-759]. Metastasen der regionären Lymphknoten traten im Median früher auf als lokoregionale Metastasen oder Fernmetastasen (rezidivfreies Überleben 17,6 Monate vs. 23 bzw. 25,9 Monate) [760]. Im Stadium IIIB/C wurde beschrieben, dass alle lokoregionalen Metastasierungen innerhalb von 40 Monaten auftraten, Fernmetastasen innerhalb von 71 Monaten und ZNS-Filiae traten in den Stadien IIIB bzw. IIIC in 7 % bzw. 23 % als Erstrezidiv und innerhalb von 23 Monaten, im Stadium IIIC traten alle Metastasen innerhalb von 24 Monaten auf [761]. Ein Plateau mit Stabilisierung der Rezidivraten trat nach 50 Monaten ein. Das Rezidivrisiko sank in den ersten 40 Monaten nie unter 5 %. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten und nimmt danach deutlich ab.

Eine Studie bei Primärmelanomen im Stadium I-II zeigte eine Nivellierung der Überlebenskurven nach dem 8. Jahr nach Primärdiagnose [734]. Prognostische Faktoren des Primärtumors scheinen nach einem Zeitraum von mehr als 8 Jahren keinen Einfluss mehr auf das Rezidivrisiko auszuüben. Ein Angleichen der Rezidivraten auf ein niedriges Niveau von < 1:30 Personen pro Monat und Jahr wird nach ca. 10 Jahren erreicht, sodass zu diesem Zeitpunkt das Auftreten von Rezidiven zunehmend unwahrscheinlicher wird [318, 734, 756]. Diese Daten sprechen für eine Beendigung der Nachsorge nach 10 Jahren. Von anderen Autoren wurden auch kürzere Intervalle, z. B. bis zu 5 Jahre, diskutiert [131, 756]. Da jedoch ca. 20 % der Rezidive nach dem Jahr 5 nach Primärdiagnose auftreten, scheint es sinnvoll, die Dauer der Nachsorge bis 10 Jahren aufrechtzuerhalten.

Sowohl für die Erkennung von Spätrezidiven als auch von protrahiert auftretenden Zweitmelanomen empfiehlt sich, den Patienten zu einer intensiven Selbstuntersuchung anzuleiten, da diese lebenslang durch ihn selbst durchgeführt werden kann [756].

**Studien zur Nachsorgedauer unter Berücksichtigung der Zweitmelanome:** Eine langfristige Nachsorge oder lebenslange Nachsorgeuntersuchungen werden von einigen Gruppen vorwiegend aufgrund eines erhöhten Zweitmelanomrisikos empfohlen [748-750], wobei einige Studien zeigten, dass die meisten Zweitmelanome in den ersten beiden Jahren nach Diagnose des Erst-MM auftreten und die Häufigkeit der Zweit-MM im Verlauf deutlich abnimmt [318, 733, 736, 748]. Das kumulative Risiko bei Patienten mit Melanom und dysplastischem Nävusyndrom, familiärem MM oder mindestens 2 simultan aufgetretenen Melanomen, in den ersten 2 Jahren nach Primärmelanomdiagnose ein Zweitmelanom zu entwickeln wurde mit 12,7% angegeben, in den ersten 5 Jahren mit 11.4% [736, 737]. Andererseits können Zweit-MM auch noch nach mehr als 30 Jahren nach Diagnose auftreten, was für lebenslange regelmäßige dermatologische Untersuchungen spricht [748, 750, 755]. Es wird empfohlen, Patienten, insbesondere mit individuellen Risikofaktoren (dysplastisches Nävusyndrom, positive

Familienanamnese), über die geregelte Nachsorge hinaus dauerhaften dermatologischen Untersuchungen zuzuführen.

**Studien zu Patientenpräferenzen, praktischen und ökonomischen Aspekten:** Studien von Murchie, Dancey und Rychetik befassen sich mit Patientenpräferenzen. In den ersten Jahren nach Melanomdiagnose ist für Patienten mit geringem Rezidivrisiko in erster Linie die Rückversicherung, dass kein Rezidiv vorliegt, von Bedeutung [745, 762, 763]. Dieses Ziel konnte in der Studie von Murchie et al. [763] auch dadurch erreicht werden, indem eine telefonische Beratung durch einen Allgemeinarzt angeboten wird, sodass auf diese Weise häufige Nachsorgeuntersuchungen vermieden werden können. In einer Analyse von Dancey et al. [762] erachteten 98 % der Patienten die Nachsorge in der Klinik für sinnvoll und erwarteten regelmäßige Untersuchungen, 90 % profitierten von einer Rückversicherung, 72 % von der klinischen Untersuchung und Beantwortung von Fragen. Eine regelmäßige Nachsorge reduziert die mit der MM-Erkrankung assoziierte psychologische Morbidität [762]. Rychetik et al. kommen zu dem Schluss, dass im ersten Nachsorgejahr die psychologischen Aspekte der Patientenversorgung überwiegen und aus diesem Aspekt weniger häufige, aber längere Termine adäquat sein könnten [738]. Eine weitere Arbeit dieser Gruppe empfiehlt im Stadium I-II eine alternierende langfristige Nachsorge von Onkologen, Dermatologen und Allgemeinmedizinern [745]. Nach Patientenumfragen gibt es einen Bedarf an psychologischer Unterstützung, der in der Nachsorge derzeit noch nicht suffizient abgedeckt zu sein scheint [739, 764].

**Beurteilung:** Ein Transfer der Ergebnisse von Murchie et al. [763] auf das deutsche Gesundheitssystem ist aufgrund der unterschiedlichen, v. a. geringeren fachärztlichen, Versorgungsstruktur in Großbritannien nur eingeschränkt möglich und spielt in der Beurteilung, wie lange eine Nachsorge durchgeführt werden soll, nur eine untergeordnete Rolle. Randomisierte, unverblindete Studie mit nachvollziehbarem Randomisierungssystem, Verblindung nicht möglich, kleines Patientenkollektiv (142 Patienten).

### **Zusammenfassung und Erläuterung der Empfehlung**

Um Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen, wird eine stadienadaptierte Nachsorge empfohlen. Da 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärdiagnose auftreten, wird für diesen Zeitraum eine intensive Nachsorge befürwortet.

Da sich das Rezidivrisiko nach einem Zeitraum von 8–10 Jahren unabhängig von den Risikofaktoren des Primärtumors in den Stadien 1–3 angleicht und nur etwa 5 % aller Rezidive nach 10 Jahren auftreten, erscheint eine Dauer von 10 Jahren als sinnvoll. Das Risiko, Zweitmelanome zu entwickeln, ist in den beiden ersten Jahren nach Primärdiagnose am höchsten, bleibt danach auf einem stabil niedrigen Level.

Zur Erkennung von Zweitmelanomen wird empfohlen, Patienten insbesondere mit individuellen Risikofaktoren (dysplastisches Nävusyndrom, positive Familienanamnese) über die geregelte Nachsorge hinaus dauerhaften dermatologischen Untersuchungen zuzuführen. Die Mehrzahl der Patienten empfindet eine Nachsorge in den ersten Jahren nach Primärdiagnose als vorteilhaft im Sinne einer Rückversicherung und zur Verbesserung von Ängsten. Hinsichtlich einer psychoonkologischen Unterstützung besteht in Deutschland noch Handlungsbedarf [764].

Sowohl für die Erkennung von Zweitmelanomen als auch für Spätrezidive erscheint eine intensive Anleitung zur Selbstuntersuchung sinnvoll, da der Patient diese lebenslang über den Nachsorgezeitraum hinaus selbst durchführen kann.

## 8.2. Selbstuntersuchung

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Selbstuntersuchungen durch den Patienten werden als essenzieller Bestandteil der Nachsorge angesehen und können zur Früherkennung von Rezidiven oder Zweitmelanomen führen. Die Patienten sollten eine Anleitung zur Selbstuntersuchung auf ein neues Melanom oder zur selbstständigen Erkennung eines Rezidivs erhalten.	
Level of Evidence <b>3b</b>	Leitlinienadaptation: [213, 741, 765]	
	Konsensstärke: 100 %	

### U. Leiter

Die Selbstuntersuchung wird in zahlreichen Leitlinien als fester Bestandteil der Nachsorge angesehen. Voraussetzung hierfür ist die Aufklärung und Anleitung des Patienten, die eine Ganzkörperinspektion, die Palpation der Narbenregion, des lokoregionalen Lymphabflussgebiets sowie des regionären Lymphknoten-Basins umfasst. Einige Zentren setzen hierfür Broschüren sowie Videofilme ein, teilweise werden die Angehörigen in die Anleitung mit einbezogen [317, 733, 756]. Zahlreiche Publikationen zur Nachsorge beschäftigen sich auch mit der Frage, wer die hier aufgetretenen Rezidive erkannt hat [131, 317, 733, 756]. Hierbei handelt es sich um teils retrospektive, teils prospektive Untersuchungen an einem Patientenkollektiv des jeweiligen Zentrums. Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Die vorliegenden Publikationen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, je nach Publikation werden 18% bis 75 % der Rezidive durch den Patienten entdeckt [124, 131, 317, 733, 766, 767]. In US-amerikanischen Studien wurden in 24%-56 % die Rezidive durch den Arzt diagnostiziert [767]. Unter den vom Patienten entdeckten Rezidiven (44 %) waren 60 % lokoregional [733]. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung von Selbstuntersuchungen in Kombination mit regulären Nachsorgeuntersuchungen. Allerdings nimmt die Anzahl der vom Patienten entdeckten Rezidive mit Zunahme des Stadiums ab. So wurden im Stadium IIB-III nur noch 17.8% der Rezidive vom Patienten entdeckt, hingegen 24% durch den Arzt und 57% durch Schnittbildgebung [767]. Im Gegensatz zu den recht hohen Selbstdiagnoseraten in Australien und den USA zeigten Livingstone et al in einer deutschen Studie, dass hier lediglich nur 30% der lokoregionären Metastasen durch den Patienten entdeckt wurden, obwohl hiervon 69% palpabel oder klinisch sichtbar waren [764]. Im Stadium I-III wurden hier nur 6% der Erstrezidive durch den Patienten entdeckt. Dies spricht dafür, dass in Deutschland die Selbsterkennungsrate verbessert werden sollte.

Die derzeitigen Leitlinien weltweit [33, 213, 741, 768, 769] definieren nicht genau, wie oft, durch wen und wo Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden sollen. Es herrscht Akzeptanz dahingehend, dass die effektive Selbstuntersuchung eine gründliche Anleitung erforderlich macht. Diese wurde durch Ärzte oder Fachkrankenschwestern durchgeführt und umfasste eine Liste mit klinischen Merkmalen von Melanomen sowie Erklärungen zu Symptomen eines Rezidives (Charakteristika von Satelliten-/Intransit- und Lymphknotenmetastasen sowie allgemeinen Symptomen wie Schmerz, Fatigue, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot und Kopfschmerzen), die zur Konsultation des Arztes führen sollten. Zudem erhielten alle Patienten Anleitungen zur Ganzkörperinspektion und Palpation des regionären Lymphabstromgebietes. Auch

nach Schulungsmaßnahmen zeigte sich, dass die Fähigkeit der einzelnen Patienten, Rezidive zu entdecken, variiert und manche Patienten auf Frühmanifestationen von Metastasierungen aufmerksam machen, während andere auch große Tumormassen außer Acht lassen [733]. Ob Schulungsmaßnahmen, die die UV Exposition betreffen, erfolgreich sind, wird kritisch diskutiert, es gibt derzeit keine Hinweise, dass die UV Exposition nach Melanomdiagnose eingeschränkt wird [770].

In Großbritannien wurde von Murchie et al. ein Rahmen für ein integriertes Nachsorgeschema verfasst: Zunächst wurden Patienten nach ihren Präferenzen bezüglich der Nachsorgebedingungen befragt [771]. Die meisten Patienten sprachen sich für eine Nachsorge durch den Arzt aus, obwohl die Hälfte dieser Patienten Angst vor der jeweiligen Nachsorgeuntersuchung angab. Ein Hauptziel für diese Patienten war die Rückversicherung. Weitere Publikationen, die die Meinungen von Patienten zur Nachsorge untersuchten, zeigten, dass die meisten Patienten ein routinemäßig durchgeführtes Follow-up als wichtig erachteten [738, 740, 762]. Die Ganzkörperinspektion, Anleitung zur Selbstuntersuchung und die Bereitstellung weiterer Informationen wurden als wünschenswert bei Nachsorgeuntersuchungen erachtet [771, 772].

### 8.3. Nachsorgeschema

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung			geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>EK</b>	Die Nachsorge von Melanompatienten sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema erfolgen.			
		<b>Jahr 1-3</b>	<b>Jahr 4-5</b>	<b>Jahr 6-10</b>
	<b>IA</b>	6-monatl.	jährlich	jährlich
	<b>IB-IIB</b>	3-monatl.	6-monatl.	6- bis 12-monatl.
	<b>IIC-IV*</b>	3-monatl.	3-monatl.	6-monatl.
	*für R0-resezierte Stadien			
	Konsensstärke: 100 %			

#### M. Weichenthal

#### Hintergrundinformation zur klinischen Entscheidungssituation

Die Frage, in welchen Intervallen eine Nachsorge durchgeführt werden sollte, muss differenziert im Hinblick auf die einzelnen Ziele der geregelten Nachsorge betrachtet werden.

1. Die Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen
2. Die Früherkennung von Zweitmelanomen
3. Psychosoziale Unterstützung der Patienten

Hierbei unterliegen die Bedingungen und Ergebnisse einer klinischen oder apparativen Metastasendiagnostik am stärksten zeitlichen und stadienabhängigen Einflüssen. Für die frühzeitige Erkennung von Zweitmelanomen und die psychosoziale Unterstützung können generelle Randbedingungen formuliert werden.

### Untersuchungsintervalle zur Früherkennung einer Metastasierung

Bei der Frage, ob eine gezielte Metastasendiagnostik sinnvoll eingesetzt werden kann, um die Letalität, Morbidität und Lebensqualität betroffener Patienten zu verbessern, spielt die Frage angemessener Untersuchungsintervalle eine bedeutsame Rolle.

Eine entscheidende Kenngröße bei diesen Betrachtungen ist das anzunehmende Risiko eines Rezidivs, unter dem ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt steht. Bereits 1988 schlugen McCarthy et al. aus ihren Daten zur Rezidivhäufigkeit eine Berechnungsgrundlage für anzustrebende Untersuchungsintervalle vor [773]. Diese basieren auf zwei A-priori-Annahmen:

1. Die relative Rate der durch Nachsorge entdeckten Rezidive beträgt mindestens 50 % (gegenüber den durch den Patienten bzw. Symptome oder Zufallsbefunde entdeckten Ereignissen).
2. Die theoretische Wahrscheinlichkeit, eine Metastasierung durch eine versäumte Nachsorgeuntersuchung nicht zu entdecken, sollte 1 Prozent nicht überschreiten.

Im Effekt führen diese Voraussetzungen dazu, Nachsorgeuntersuchungen auf Intervalle herunterzubrechen, in denen die kalkulierte Metastasierungswahrscheinlichkeit höchstens zwei Prozent beträgt. Die umgekehrte Betrachtungsweise, welche Metastasierungswahrscheinlichkeit mindestens vorliegen sollte, damit eine Nachsorgeuntersuchung noch als sinnvoll angesehen werden kann, wird hier nicht angestellt.

Andere Autoren legen hierzu nahe, dass eine intensivierete Nachsorge sinnvoll sein könnte, solange nicht 95 % der zu erwartenden Metastasierungen entdeckt sind [761]. In dieser Untersuchung wird das Risiko auf die metastatische bzw. durch die jeweilige Untersuchungsmethode betroffene Region (Lokal-/In-transit-, regionäre Lymphknotenmetastasen, viszerale Metastasen sowie Hirnmetastasen) heruntergebrochen. Die hier angegebene Rate bezieht sich ferner retrospektiv auf die in dem jeweiligen Stadium (IIIA/B/C) rezidierte Subpopulation, ohne dass der prozentuale Anteil an der Gesamtheit des jeweiligen Stadiums bekannt wäre. So würden die zitierten fünf Prozent Restrisiko, beispielsweise im Stadium IIIC für ein Lymphknotenrezidiv nach mehr als einem Jahr zusätzlich auf die noch rezidivfreie Population bezogen, etwa 1–2 % dieser Patienten mit noch zu erwartender Lymphknotenmetastasierung als erster Manifestation eines Progresses ergeben.

Zur der Frage, wann das Risiko einer Metastasierung als signifikant hoch für ein intensiviertes Nachsorgeschema gelten kann, müssen im Prinzip auch Kosten-Nutzen-Bewertungen berücksichtigt werden. Die vorliegenden Untersuchungen zielen vor allem auf die Kosten verschiedener Untersuchungsmethoden zur Entdeckung von Metastasen in verschiedenen Schemata und Patientenpopulationen [747, 774, 775]. Eine klare Kosten-Nutzen-Bewertung im Hinblick auf zeitlich bezogene Schwellenwerte für Rezidivrisiken liegt nicht vor.

Basseres et al. zeigten, dass die Zeit zwischen erkanntem Rezidiv und der letzten zurückliegenden Nachsorgeuntersuchung in 66 % der Fälle bis zu 4 Monaten betrug. Diese Daten werden dahingehend interpretiert, dass die Untersuchungsintervalle für Patientengruppen mit einem signifikanten Metastasierungsrisiko 3–4 Monate nicht überschreiten sollten, sofern man Metastasen in einem frühen bzw. asymptomatischen Stadium entdecken möchte [776].

Die Datenlage zu dieser Frage ist indes lückenhaft und prospektive Studien zur Bewertung verschiedener Intervalle existieren nicht. Als indirektes Maß für die Angemessenheit eines Nachsorgeintervalls kann der Anteil an Metastasen gelten, der durch die Nachsorge und nicht durch Symptome bzw. durch den Patienten selbst entdeckt wird.

Eine Reihe von Studien liefern Daten zu dieser Frage, die man gleichzeitig im Zusammenhang mit dem jeweils verwendeten Nachsorgeschema betrachten kann.

Es wird von einigen dieser Autoren diskutiert, dass die Entdeckungsrate durch die Nachsorgeuntersuchung nicht unter 50 % liegen sollte. Unter anderem geben Romano et al. zudem an, für welche Art von Metastasierung welche Selbstentdeckungsraten vorliegen. Für In-loco- bzw. In-transit-Metastasen wird die Rate der „Selbstentdeckung“ relativ hoch mit 62,5 % angegeben, während Lymphknotenmetastasen und Organmetastasen mit 48,6 % bzw. 37,4 % deutlich seltener außerhalb der Nachsorge auffielen. Der größte Anteil an Metastasen trat hier in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung unter einem 3-monatlichen Schema auf. Dies legt den Schluss nahe, dass ein 3-monatliches Schema in der Lage ist, mehr als 50 % (hier 53 %) der Metastasen zu entdecken [761].

Eine neuere Untersuchung zur Modellierung der möglichen Diagnoseverzögerung unter zwei verschiedenen Nachsorgeschemata kommt zu dem Schluss, dass im Stadium I und II die Verlängerung der Nachsorgeintervalle von 3 bzw. 6 Monaten auf 6 bzw. 12 Monate nur in einem geringen Anteil zu relevanten Verzögerungen der Diagnose führen [777]. Diese Studie geht jedoch von einer Entdeckungsrate von 75 % durch den Patienten bzw. andere Personen aus. Eine Betrachtung der eigentlichen Frühzeitigkeit, z. B. der Operabilität, der Metastasen wird hier jedoch nicht angestellt.

Von anderen Autoren wurden auch kürzere Intervalle diskutiert (Übersicht in Francken et al. [747]). Die Frage angemessener Nachsorgeintervalle muss allerdings auch im Hinblick auf eine Risiko-Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Abwägung stehen [747, 774, 778]. Die neuen Behandlungsoptionen der letzten Dekade mit Immun- und zielgerichteten Therapien rechtfertigen einen stärkeren Fokus auf die Früherkennung, besonders bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko. Die frühzeitige Detektion asymptomatischer Metastasen erlaubt einen früheren Therapiestart bei geringerer Tumorlast und hat hierdurch wahrscheinlich einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose. Dies bleibt an prospektiven Studien zu überprüfen [779, 780].

### **Stadienadaptierte Intervalle**

Die Sinnhaftigkeit, sowohl die Nachsorgeintervalle als auch Art und Umfang der empfohlenen Untersuchungen nach Stadien zu differenzieren, ergibt sich sowohl aus den kumulativen Rezidivrisiken für die einzelnen Stadien als auch aus ihrem zeitlichen Verlauf.

Um andererseits keine „Überindividualisierung“ der Nachsorge zu erzielen, stellen die meisten Empfehlungen auf drei Stadiengruppen mit niedrigem, mittlerem bzw. hohem Metastasierungsrisiko ab. Grundsätzlich wird der Begriff der Nachsorge auf Patienten mit klinischer Tumorfreiheit angewandt. Dies sind in der Regel Patienten mit komplett chirurgisch resezierten Primärtumoren und/oder lokoregionalen Metastasen. Prinzipiell können dies aber auch resezierte oder durch andere Methoden (Bestrahlung, medikamentöse Tumorthherapie) in kompletter Remission befindliche Fernmetastasen sein.

Ziel einer Stadieneinteilung ist eine konsistente und zwischen den Risikogruppen gut diskriminierende Abstufung auf dem Boden relevanter prognostischer Parameter. Wie bei anderen soliden Tumoren enthält die Stadieneinteilung beim malignen Melanom gegenwärtig die vier klinischen Stadien I (frühe Primärtumoren), II (fortgeschrittene

Primärtumoren), III (lokoregionale Metastasierung) und IV (Fernmetastasierung). Während sich in den früheren Versionen noch ein konsistent mit dem Stadium zunehmendes Rezidivrisiko darstellen ließ, hat die gegenwärtige Klassifikation der AJCC 2009 [8] eine komplexe Struktur. Der Nachweis sehr früher Lymphknotenmetastasierungen durch die Wächterlymphknoten-Biopsie hat zur Folge, dass das Stadium IIIA beispielsweise eine bessere Prognose hat als das Stadium IIC. Es kommt also zu einer Überlappung der Stadien, die in der Definition der Nachsorgeempfehlung zu berücksichtigen ist.

Das Stadium IA weist durch die Hinzuziehung von Ulzeration des Primarius sowie der Mitoserate nunmehr eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 95 % auf. Bezogen auf die jährlichen Hazard-Raten im Verlauf lässt sich auch keine signifikante Dynamik erkennen, sodass diese Patienten keiner intensivierten Nachsorge bedürfen. Die Untersuchungsintervalle richten sich vielmehr nach den im Folgenden besprochenen Aspekten der Erkennung von Zweitmelanomen und des psychosozialen und sonstigen Informationsbedarfs.

Das Stadium IB weist mit 85 bis 88 % 10-Jahres-Überleben eine höhere Rezidivrate auf, die eine tumorspezifische Nachsorge sinnvoll macht. Aus diesem Grunde erscheint es sinnvoll, diese Gruppe zusammen mit Patienten im Stadium IIA in einem Konzept zusammenzufassen. In Untersuchungen bei Patienten mit negativem SLNB, lag die Rezidivrate im Stadium IB bei 5 Jahren bei 9%, im Stadium IIA bei 19%. Hingegen entwickelten im Stadium IIB 32%, im Stadium IIC 40% ein Rezidiv innerhalb von 5 Jahren (Elsaesser PLOS One 2012). Das Risiko für die Entwicklung von lokoregionären Rezidiven im Primärtumorstadium gipfelte innerhalb 12 Monate nach Primärdiagnose, das von Fernmetastasen in 24 Monaten. Zweit- und Drittrezidive traten im Verlauf in deutlich kürzeren Abständen auf und gipfelten nach 6,2 bzw. nach 2,6 Monaten [781].

Die deutliche Schlechterstellung, die das Stadium IIB und IIC in den Überlebensdaten der AJCC-Gruppe [8] einnimmt, kann in anderen Untersuchungen zur Rezidivhäufigkeit im Primärstadium nicht in diesem Ausmaß bestätigt werden [317, 318, 754, 777], dennoch erscheint es sinnvoll, Patienten im Stadium IIB-C äquivalent zum Stadium III nachzusorgen [741, 781].

Aus verschiedenen Untersuchungen zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven in den Stadien I-III lässt sich ableiten, dass intensivierte Untersuchungen in vielen Fällen nach drei Jahren beendet werden können [131, 731-734, 751, 756, 761, 773]. Aufgrund ihrer günstigeren Kosten-Nutzen-Struktur erscheint es für einige Untersuchungsmethoden (die körperliche Untersuchung und Lymphknotenultraschall) sinnvoll, diese für 5 Jahre bzw. intensiviert durchzuführen.

### **Erläuterung der Empfehlung**

Um Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen, wird eine stadienadaptierte Nachsorge empfohlen. Da 80 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach Primärdiagnose auftreten, wird für diesen Zeitraum eine intensivierte Nachsorge befürwortet. Eine Ausnahme bildet das Stadium IA, da hier auch in den ersten Jahren nach Diagnose keine erhöhten Rezidivraten beobachtet werden. Diese Patienten können gleichwohl von Nachsorgeterminen in den ersten Jahren nach der operativen Versorgung profitieren, da in diesen ersten Jahren ein erhöhter Anteil an Zweitmelanomen diagnostiziert wird [318], Patienten einen erhöhten Informations- und Beratungsbedarf aufweisen und eine Kontrolle des operativen Ergebnisses ermöglicht wird [256, 782]. Eine intensivierte Nachsorge beinhaltet dreimonatige Vorstellungintervalle. Die einzelnen Nachsorgeuntersuchungen können dabei risikoadaptiert mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden durchgeführt werden. Bei sich verringerndem Risiko können die Nachsorgeintervalle über ein 6-monatiges Intervall bis zu 1-jährigen Abständen verlängert werden.

### Untersuchungsintervalle zur Früherkennung von Zweitmelanomen

Soweit und solange eine Tumornachsorge im engeren Sinne erforderlich ist, wird die Ganzkörperinspektion zur Erkennung von Zweitmelanomen als integraler Bestandteil der Nachsorge diese Aufgabe erfüllen. Die jährliche Früherkennungsuntersuchung auf Zweitmelanome sollte allerdings lebenslang durchgeführt werden und nach Beendigung der geregelten Tumornachsorge durch Fachärzte im Rahmen der Prävention übernommen werden. Ein solches Vorgehen wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend empfohlen [747, 783]. DiFronzo et al. empfehlen dauerhaft halbjährliche Untersuchungen auf Zweitmelanome, was zumindest in besonderen Risikofällen (z. B. dysplastisches Nävusyndrom, familiäres Melanom) übernommen werden sollte [784].

Leiter et al. haben gezeigt, dass in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose eine erhöhte Rate von Zweitmelanomen diagnostiziert wird, diese Rate ist ab dem 3. Jahr stabil [318]. Auch andere Autoren beschreiben die gehäufte Inzidenz von Zweitmelanomen in den ersten 12 bis 24 Monaten nach Erstdiagnose. Aus diesem zeitlichen Verlauf kann die Empfehlung abgeleitet werden, alle Melanompatienten unabhängig von ihrem Metastasierungsrisiko in den ersten zwei Jahren nach der Diagnose halbjährlich körperlich zu untersuchen. Dieses Vorgehen dient auch dem Ziel, Patienten nachhaltig zur Selbstuntersuchung zu motivieren.

### Untersuchungsintervalle zur psychosozialen Unterstützung

In der psychosozialen Unterstützung tumorfreier Patienten ist nach vorliegenden Daten insbesondere der rückversichernde Aspekt eines negativen Untersuchungsbefundes von Bedeutung. Hieraus werden in der Literatur keine spezifischen Intervalle einer geregelten Nachsorge abgeleitet [762].

Es erscheint plausibel, in Bezug auf die psychosoziale Unterstützung auch in Frühstadien in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung mindestens vier Termine anzubieten, um dem Unterstützungsbedarf der Patienten gerecht zu werden.

## 8.4. Diagnostik im Rahmen der Nachsorge

### 8.4.1. Körperliche Untersuchung im Rahmen der Nachsorge

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die körperliche Untersuchung soll bei allen Melanompatienten im Rahmen der Nachsorge erfolgen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [131, 767, 774, 776, 778]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### I. Satzger und U. Leiter

Die körperliche Untersuchung umfasst eine gezielte Anamnese, die Inspektion des gesamten Integuments sowie Palpation der Primärnarbe, In-transit- und Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen.



Die meisten Rezidive und Zweitmelanome werden bei der körperlichen Untersuchung gefunden [131, 776], allerdings mit zunehmendem Stadium weniger. So wurden im Stadium IIB-III 17.8% der Rezidive vom Patienten entdeckt, 24% durch den Arzt und 57% durch Schnittbildgebung [761, 767]. In einer prospektiven Studie bei 2008 Patienten wurde ca. die Hälfte der Rezidive durch Anamnese/klinische Untersuchung entdeckt [131], davon 80 % Lokalrezidive, In-transit-Metastasen und regionäre Lymphknotenmetastasen. Auch Zweitmelanome können durch die Inspektion des Integuments bei der klinischen Untersuchung in der Regel frühzeitig erkannt werden.

Durch die Früherkennung von Rezidiven im Rahmen der Nachsorge profitieren insbesondere die Patienten, bei denen eine komplette operative Entfernung der Filiae möglich ist. In einer Studie von Basseres et al. wurden 96 % aller operablen Metastasen durch die klinische Untersuchung entdeckt [776].

Die körperliche Untersuchung im Stadium I-III hat sich als das effektivste Verfahren zur Früherkennung von Rezidiven herausgestellt [774, 778].

#### 8.4.2. Lymphknoten-Sonographie im Rahmen der Nachsorge

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Melanompatienten ab Stadium IB in der Nachsorge erfolgen.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [120, 128, 778, 785]	
	Konsensstärke: 100 %	

##### I. Satzger und U. Leiter

Die Sonographie umfasst die Sonographie der Exzisionsnarbe des Primarius, der In-transit-Straße sowie des lokoregionalen Lymphknotengebietes und ggf. weitere Stationen. Metastasen des malignen Melanoms treten in ca. 70 % der Fälle lokoregional als Satelliten-, In-transit-Metastasen oder als lokoregionale Lymphknotenmetastasen auf, frühzeitig entdeckte lokoregionale Filiae haben die Option einer R0-Resektion. Daher kommt der Früherkennung lokoregionaler Lymphknotenfiliae eine besondere Bedeutung zu. In einer Metaanalyse von 74 Studien war die Lymphknoten-Sonographie das Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Detektion lokoregionaler Lymphknotenfiliae [120]. Die Lymphknoten-Sonographie ist der Palpation überlegen [120, 128, 785]. Die Lymphknoten-Sonographie wird als das effektivste Verfahren beschrieben, um lokoregionale Lymphknotenmetastasen zu erkennen [774, 778].

### 8.4.3. Bestimmung von S100B im Rahmen der Nachsorge

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Der Tumormarker S100B sollte bei asymptomatischen Patienten ab Stadium IB im Rahmen der regulären Nachsorge bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [133, 135, 774, 778, 786]	
	Konsensstärke: 92 %	

#### I. Satzger und U. Leiter

Die Konzentration des Tumormarkers im Serum ist abhängig von der Tumormasse des Patienten, ein Anstieg des Tumormarkers S100B im Verlauf kann auf eine Progression der Erkrankung hindeuten. Da falsch positive Werte durch eine verzögerte Verarbeitung und warme Lagerung der Blutproben entstehen können, wird empfohlen, die Bestimmung zunächst zu wiederholen. Bei weiterhin erhöhtem Wert ist eine Abklärung mittels eines bildgebenden Verfahrens zu empfehlen.

In einer Metaanalyse von 22 Studien [133] konnte eine Korrelation des Serummarkers S100B mit dem Überleben der Patienten nachgewiesen werden. Der S100B-Level stellte in der Multivariatanalyse einen unabhängigen prognostischen Parameter dar. Die Sensitivität des Tumormarkers S100B ist mit 86–91 % sehr hoch, die Spezifität wird mit 76–91 % angegeben [137, 505].

Erhöhte S100B-Werte können nicht nur einen Hinweis auf eine Fernmetastasierung geben, in einer Untersuchung von Egberts et al. stieg der S100B-Wert auch in 29,4 % der Fälle bei Lymphknotenmetastasen an, bei Patienten mit In-transit-Metastasen jedoch nicht [787]. In einem Vergleich der Testverfahren ist der Tumormarker S100B der Laktatdehydrogenase (LDH) und Alkalischen Phosphatase (AP) deutlich überlegen [135].

In einem Kollektiv von 411 high-risk Melanompatienten entwickelten 14 Patienten eine Fernmetastasierung, die bei 8/14 (57 %) Patienten initial durch eine S100B-Erhöhung detektiert werden konnte [788].

### 8.4.4. Röntgen Thorax im Rahmen der Nachsorge

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Röntgen-Thorax-Untersuchungen sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [778, 789, 790]	
	Konsensstärke: 100 %	

### I. Satzger und U. Leiter

Röntgen-Thorax-Untersuchungen sind in der Detektion kleiner pulmonaler Filiae der Computertomographie (CT) unterlegen.

Problematisch bei Röntgen-Thorax-Untersuchungen ist die hohe Anzahl falsch positiver und falsch negativer Befunde. In einer Nachsorgestudie mit 1969 Patienten wurden nur 10/204 Rezidive durch Röntgen-Thorax-Untersuchungen entdeckt, die Mehrzahl (7/10) der Rezidive betrafen Patienten im Stadium III [778]. Brown et al. berichtet von einer niedrigen Sensitivität des Röntgen-Thorax von 7,7 % (2 % im Stadium I bis 11,5 % im Stadium III) und einer Spezifität von 96,5 %. In der Untersuchung an 1235 Patienten traten 210 Rezidive auf, 38 Rezidive wurden durch Röntgen-Thorax-Untersuchungen entdeckt. Um diese 38 Rezidive zu detektieren, wurden insgesamt 4218 ( $38/4218 = 0,9\%$ ) Untersuchungen durchgeführt, in weiterführenden Untersuchungen mussten hingegen 129 (3,1 %) falsch positive Befunde abgeklärt werden [789]. Bei nur 3/38 Patienten wurden isolierte Lungenfiliae entdeckt, die einer chirurgischen Therapie zugänglich waren. Bei Morton et al. wurden nur Patienten im Stadium III in die Studie eingeschlossen, 23/108 entwickelten Lungenfiliae, die nur bei 11/23 (Sensitivität von 48 %) durch Röntgen-Thorax-Untersuchungen aufgedeckt wurden. Problematisch wiederum eine hohe Zahl falsch positiver Befunde bei 19 Patienten, die Spezifität der Untersuchungstechnik wird in dieser Arbeit mit 78 % angegeben [790]. Im Vergleich von internationalen Leitlinien spielt die Röntgen-Thorax Untersuchung in der Nachsorge nunmehr eine nur untergeordnete Rolle [735, 791].

## 8.4.5. Abdomen-Sonographie im Rahmen der Nachsorge

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Abdomen-Sonographie sollte in der Nachsorge des Melanoms bei asymptomatischen Patienten nicht routinemäßig durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [131, 776, 792, 793]	
	Konsensstärke: 100 %	

### I. Satzger und U. Leiter

Mithilfe der Abdomen-Sonographie können parenchymatöse Fernmetastasen und abdominelle Lymphknotenmetastasen entdeckt werden. Limitationen ergeben sich in der Darstellung paraaortaler und retroperitonealer Lymphknoten, insbesondere bei adipösen Patienten. Ein Vorteil der Abdomen-Sonographie liegt in der einfachen Praktikabilität und fehlenden Strahlenbelastung, allerdings sind die Ergebnisse abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die Empfindlichkeit von PET/MRT/CT ist größer als die der Abdomen-Sonographie [793]. In einer Untersuchung von Kaufmann et al. erzielt die Abdomen-Sonographie in der Detektion einer Abdominalmetastasierung eine Sensitivität von 53 %, allerdings eine hohe Spezifität von 98 % [792].

### 8.4.6. Schnittbildgebung im Rahmen der Nachsorge

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Schnittbildgebung sollte routinemäßig in der Nachsorge von Melanompatienten ab Stadium IIC erfolgen.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [120, 761, 793-796]	
	Konsensstärke: 89 %	

#### I. Satzger und U. Leiter

##### CT/MRT

Hirnmetastasen können in der Magnetresonanztomographie (MRT) besser erkannt werden als im CT oder FDG-PET/CT [793], ein weiterer Vorteil ist die fehlende Strahlenexposition.

Zur Darstellung von Weichteilmetastasen oder Metastasen im Abdominalbereich (z. B. Lymphknoten, Leber, Fettgewebe, Muskel) erwies sich die Magnetresonanztomographie als sensitiver und spezifischer [321, 797].

In der Diagnose von Knochenmetastasen zeigte die MRT die höchste Sensitivität und Spezifität, direkte Daten zum Vergleich mit CT liegen für diese Metastasierungsart nicht vor [320]. Die PET/CT zeigte für diese Entität eine ähnliche diagnostische Treffsicherheit.

Die Ganzkörper-Computertomographie stellt eine sehr sensitive Untersuchungsmethode dar, mit der bereits kleine Metastasen ab 2–4 mm entdeckt werden können [Hausmann et al. 2011] [797]. In einer Studie von Romano et al. wurden 72 % der asymptomatischen Fernmetastasen durch CT-Scans entdeckt [761], weitere Studien wiesen eine Detektierungsrate von 15–28 % auf [124, 131, 774, 794]. Die Computertomographie sowie die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) sind als Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf eine stattgefundene Metastasierung (klinisch, laborchemisch, sonographisch) sowie als Verlaufskontrolle bei Patienten im Stadium IV oder zur Sicherung der Indikation für die operative Entfernung von Metastasen von Bedeutung. Im Stadium III sollten schnittbildgebende Verfahren als Screeningmethode asymptomatischer Patienten risikoadaptiert eingesetzt werden, da auch in diesem Stadium mehr als 50 % der Rezidive durch den Patienten oder durch klinische Untersuchungen detektiert werden [131, 747, 756, 761].

Eine konsistente Interpretation der CT-Ergebnisse basierend auf 2-D- und 3-D-Messungen sowie Aussagen zu Tumorvaskularisation beinhalten einen wesentlichen Vorteil dieser Untersuchungsmethode [797]. Nachteil des CT ist die Strahlenexposition, die abhängig vom Untersuchungsprotokoll bis ca. 10–20 mSv beträgt, sowie der limitierte Weichteilkontrast.

Besonders in der Diagnose kleiner pulmonaler Metastasen zeigten CT-Untersuchungen eine höhere Sensitivität [797] gegenüber MRT-Untersuchungen (66,9 vs. 2,9 %,

$p < 0,0001$ ) und sollten im Thoraxbereich als erste diagnostische Methode zu Abklärung pulmonaler Metastasen eingesetzt werden.

Insgesamt kann auf der derzeitigen Datenbasis keine generelle Empfehlung für die jeweilige Untersuchungsmethode ausgesprochen werden, da die bisher publizierten Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven über einen niedrigen Evidenzlevel (2b-3b) verfügen. Für die Nachsorge im Stadium III und IV kann besonders bei jungen Patienten alternativ erwogen werden, MRT-Scans des Kopfes, Halses, Abdomens/Beckens als Alternativmethode einzusetzen, da hier keine Strahlenexposition erfolgt. Im Hinblick auf einzelne Metastasenlokalisationen und differenzielle Einsatzmöglichkeiten von MRT oder CT können weitergehende spezifizierte Empfehlungen auf Basis der derzeitigen Datenlage nicht ausgesprochen werden.

#### **PET/CT und FDG-PET**

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein neueres Verfahren, in der die Anreicherung von radioaktiv markierter Glukose in stoffwechselaktiven Arealen dargestellt wird. Eine Weiterentwicklung stellt die Kombination der PET mit der Computertomographie im PET/CT-Scanner dar. Hierdurch wird eine bessere räumliche Zuordnung der stoffwechselaktiven Herde ermöglicht und die diagnostische Aussagekraft der Methode weiter erhöht [120, 796]. PET/CT-Untersuchungen haben in der Detektion von Fernmetastasen eine hohe Sensitivität (80 %) und Spezifität (87 %), deutlich höher als bei der konventionellen CT mit einer Sensitivität von 51 % und Spezifität von 69 % [120].

### **8.4.7. Skelettszintigraphie im Rahmen der Nachsorge**

<b>8.10.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Skelettszintigraphie sollte in der Melanomnachsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [120, 124, 156]	
	Konsensstärke: 100 %	

Zur Skelettszintigraphie liegen nur ältere, methodisch unzulängliche Studien vor. Seit Einführung des CT zur Ausbreitungsdiagnostik und zu Staginguntersuchungen wird die Skelettszintigraphie mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt. Zur Detektion von Knochenmetastasen beim malignen Melanom durch PET bzw. PET/CT-Verfahren, eine Weiterentwicklung der Szintigraphie, liegen nur sehr wenige Daten vor [793].

### 8.4.8. Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen

<b>8.11.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Die Nachsorge sollte nach dem folgenden Schema und mit den nachfolgenden Untersuchungsmethoden durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchungen			
	Jahr	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10
<b>IA</b>		6-mtl.	12-mtl.	12-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>IB-IIB</b>		3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.	6-mtl.**	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-
<b>IIC-IV*</b>		3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	-	3-mtl.	6-mtl.	-	6-mtl.	-	-

\*für R0-resezierte Stadien, \*\* nur bei korrektem pathologischem Staging mittels WLKB, sonst wie IIC

## 9. Rehabilitation

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
<b>EK</b>	Patienten mit malignem Melanom sollen über den Rechtsanspruch auf eine Rehabilitationsmaßnahme informiert werden. Das Antragsverfahren sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Krankheitsverarbeitung (gilt dann auch für in situ-Melanome), Funktions- oder Teilhabestörungen bereits im Rahmen der Primärversorgung initiiert werden. Weitere Voraussetzungen sind das Vorliegen von Rehabilitationsfähigkeit und eine positive Rehabilitationsprognose.	
Konsensstärke: 82 %		

### J. Wehrmann

Medizinische Rehabilitation bei Patienten mit malignem Melanom hat das Ziel, körperliche, seelische, soziale und berufliche Behinderungen zu verhindern oder zu mindern und die gesellschaftliche Teilhabe zu erhalten. Weitere Ziele sind die Verbesserung der Lebensqualität und eine möglichst dauerhafte Wiedereingliederung in das Erwerbsleben. Das Rehabilitationskonzept fußt auf einer umfassenden bio-psychozialen Sicht auf den Patienten mit malignem Melanom unter Berücksichtigung der somatischen Auswirkungen/Funktionsstörungen infolge der operativen und medikamentösen Versorgung der Tumorerkrankung sowie der Krankheitsbewältigung auf psychosozialer Ebene [798, 799]. Daher können nur interdisziplinär ausgerichtete Behandlungsstrategien der Komplexität des onkologischen Beschwerdebildes gerecht werden [798, 799]. Die Rehabilitation sollte in einer *dermatologischen* Fachabteilung erfolgen, wo die nötige Fachkompetenz vorhanden ist und die Betroffenen auch andere Rehabilitanden mit Hautkrebs oder chronisch-rezidivierenden Hautkrankheiten treffen, weil aktives Coping ein zentrales Therapieziel darstellt. In den onkologischen Rehabilitationseinrichtungen stellen sie sonst eine Minderheit dar und fühlen sich nicht selten fehl am Platz.

Rehabilitationsziele: Der Rehabilitand sollte durch Rehabilitation und Nachsorge (wieder) befähigt werden, eine Erwerbstätigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens möglichst in der Art und in dem Ausmaß auszuüben, die als „normal“ (für seinen persönlichen Lebenskontext typisch) erachtet werden. Darüber hinaus sollte der Rehabilitand bei der Verarbeitung der Krankheitsdiagnose (Krebserkrankung) durch Informationen zur Prognose, entsprechend dem Stadium, und bei der Bewältigung evtl. psychischer Begleiterkrankungen wie Angst oder Depression unterstützt werden.

Dieses Ziel kann erreicht werden durch:

- größtmögliche Wiederherstellung der ursprünglichen Struktur und Funktion (z.B. durch Physiotherapie)
- Bearbeitung psychischer Begleiterkrankungen wie Angst und Depression, um so der Gefahr einer Beeinträchtigung von Aktivitäten und Teilhabe entgegen zu wirken
- Förderung eines aktiven Coping mit der Erkrankung, z.B. durch das Erlernen von Selbstuntersuchung, sowie den Austausch mit anderen Patienten mit chronischen Hauterkrankungen (siehe auch Kapitel 11.3 Psychoonkologie).

Das individuelle Rehabilitationsziel wird in Absprache mit dem Rehabilitanden vereinbart.

Voraussetzungen für eine medizinische Rehabilitation bei Patienten mit malignem Melanom sind das Vorliegen von Rehabilitationsbedürftigkeit und -fähigkeit. Bereits in der Primärversorgung (ambulant oder stationär) sollte der Patient auf die Möglichkeit einer onkologischen Rehabilitation aufmerksam gemacht werden, wenn noch eine intensive medizinische Nachbetreuung erforderlich ist [800] oder sich Schwierigkeiten in der Krankheitsverarbeitung zeigen [801]. Liegt eine psychische Komorbidität wie Angst oder Depression vor, sollte dann eine dermatologisch-psychosomatische Rehabilitation gewählt werden [802]. Ein wesentlicher Vorteil der Rehabilitation liegt in der intensiven multimodalen und multiprofessionellen Behandlung über einen Zeitraum von 3-5 (bei psychosomatisch-dermatologischen Maßnahmen) Wochen im Gegensatz zur kurzen Behandlungsdauer im akutstationären und ambulanten Bereich. Zum Rehabilitationsteam, welches unter der Leitung eines sozialmedizinisch geschulten Facharztes steht, gehören neben der Pflege Psychologen, Sozialarbeiter, Physio- und Sporttherapeuten sowie Ernährungsberater [803-805].

Die Indikation zu einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme liegt vor, wenn (beschrieben mit den Begriffen der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) der WHO):

- Schädigung von Körperstrukturen und -funktionen bestehen (z.B. postoperativ)
- Beeinträchtigungen der alltäglichen Aktivitäten vorliegen, z.B. durch psychische Komorbidität
- die berufliche oder soziale Teilhabe gestört oder dauerhaft gefährdet ist

Kontraindikationen für eine medizinische Rehabilitationsmaßnahme bei malignem Melanom sind:

- fehlende Rehabilitationsfähigkeit oder -prognose
- vorrangiger akutmedizinischer Behandlungsbedarf (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung)
- Abhängigkeitserkrankung, die einer Entwöhnungsbehandlung bedarf
- vorrangiger Rehabilitationsbedarf wegen onkologischer Erkrankung

Zuständiger Kostenträger ist, anders als bei anderen Rehabilitationsmaßnahmen ohne Unterscheidung nach Erwerbstätigen oder Rentnern, in der Regel die Deutsche Rentenversicherung. Soll die Maßnahme bei Vorliegen eines invasiven Melanoms nahtlos (innerhalb von 2 Wochen nach der Krankenhausentlassung) angetreten werden, erfolgt die Einleitung als Anschlussheilrehabilitationsmaßnahme (AR; früher Anschlussheilbehandlung (AHB)) z.B. durch den Krankenhaussozialdienst mittels der DRV-Formulare G 250 (Antrag) und G 260 (Befundbericht). Wird die onkologische Rehabilitation später aus dem ambulanten Bereich initiiert, sind die Formulare G 100 und G 1204-G1206 vorgesehen. Nur zwei Ausnahmen von dieser Regel betreffen Versicherte der Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See (Formular 87102) und Patienten mit Wohnsitz in Nordrhein-Westfalen (Formular CA 1 der Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung). Der sozialrechtliche Anspruch auf eine medizinische Rehabilitationsbehandlung bei bösartigen Erkrankungen beruht auf § 15 SGB VI für sozialversicherungspflichtig Erwerbstätige bzw. §31 SGB VI für alle anderen Patientengruppen.



# 10. Mukosale Melanome

## 10.1. Klassifikation

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Für mukosale Melanome sind histopathologische Beurteilungsstandards nicht etabliert.</p> <p>Es sollen folgende obligate Parameter im Befundbericht erwähnt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• makroskopische Tumorgroße</li> <li>• vertikale Tumordicke in mm</li> <li>• Vorhandensein einer Ulzeration</li> <li>• zytomorphologische Subtypen</li> <li>• Vorhandensein und Anzahl der Mitosen/mm<sup>2</sup></li> <li>• Vorhandensein perineuraler (Pn) und lymphatisch-vaskulärer Invasion (LVI)</li> <li>• Ausbreitung in den organotypischen anatomischen Strukturen</li> <li>• Bestätigung der Diagnose durch melanozytenspezifische immunhistochemische Färbungen</li> </ul> <p>Fakultative Parameter umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein einer Pigmentierung</li> <li>• Vorhandensein von Nekrose</li> <li>• Beschreibung und Zusammensetzung des Entzündungsinfiltrats</li> </ul> <p>Vulvamelanome sollen in Anlehnung an die pTNM-Klassifikation für kutane Melanome histopathologisch beurteilt werden.</p>	
Konsensstärke: 91 %		

### M. Ziemer

In größeren Fallserien sind klinisch-histopathologisch mukosale Melanome der Kopf-Hals-Region (sinonasal und oral), gastrointestinale sowie vulvovaginale Melanome untersucht.

Die histopathologische Diagnostik von mukosalen Melanomen kann schwierig sein. Abzugrenzen ist das sogenannte ‚Melanom der Weichteile‘ (Klarzellsarkom). Etwa 40 % der mukosalen Melanome sind amelanotisch, verglichen mit weniger als 10% amelanotischer kutaner Melanome [806]. Eine Pigmentierung der mukosalen Melanome scheint jedoch anderen Untersuchungen zufolge häufiger nachweisbar zu sein, variiert dabei allerdings in den verschiedenen Lokalisationen. So waren in einer größeren Fallserie mukosale Melanome des weiblichen Genitaltrakts in den meisten Fällen (92%), im Kopf-Hals-Bereich in 77% und im Gastrointestinaltrakt in 55% der Fälle pigmentiert [807].

Die häufig amelanotischen Tumoren mit epitheloider, plasmazytoider und spindeligem Zellmorphologie zeigen histopathologische Ähnlichkeiten mit Lymphomen, Plasmazytomen, undifferenzierten Karzinomen sowie verschiedenen Sarkomen [808], so dass regelmäßig immunhistochemische Zusatzuntersuchungen zur sicheren Diagnostik erforderlich sind.

Eine Beteiligung der Schleimhaut im Sinne eines Melanoma in situ kann fehlen. So waren nur 43% der vulvovaginalen Melanome mit Melanoma in situ assoziiert und im

Kopf-Hals-Bereich wiesen lediglich 15% der mukosalen Melanome ein Melanoma in situ in der angrenzenden Schleimhaut auf [807].

Die Tumoren zeigen häufig eine hohe mitotische Aktivität und ein aggressives Wachstumsmuster mit Invasion der Submukosa unter Destruktion der angrenzenden Gewebe [809, 810].

Spindelzellige oder gemischtzellige histologische Subtypen in Kopf-Hals-Lokalisation und der Mundschleimhaut waren in Fallserien verglichen mit epitheloiden Tumoren mit einer besseren Prognose assoziiert, im Trend war das auch für vulvovaginale Melanome nachweisbar jedoch nicht für die übrigen mukosale Melanome des Gastrointestinaltrakts [807].

Da es an den Schleimhäuten keine Unterteilung in eine papilläre Dermis, retikuläre Dermis und Subkutis gibt, entfällt die Einteilung in Clark-Level. Auch die Bestimmung der vertikalen Tumordicke ist bedingt durch die anatomisch unterschiedlichen Gegebenheiten dem Breslow-Index bei kutanen Melanomen nicht gänzlich gleichzustellen. An der Schleimhaut scheint eine Messung ausgehend von der äußersten Schicht der Mukosa bis zur tiefsten Tumorzelle praktikabel, jedoch unter Kenntnisnahme, dass bei mukosalen Melanomen eine Schleimhautbeteiligung fehlen kann [807].

Bei mukosalen Melanomen in Kopf-Hals-Lokalisation waren in Fallserien Tumorgöße und histologischer Subtyp unabhängige Risikofaktoren. Tumoren  $\geq 3$  cm und spindelzellige oder gemischtzellige Tumoren wiesen eine schlechtere Prognose auf [807, 811, 812].

Signifikant assoziiert mit dem Outcome oraler mukosaler Melanome waren Zelltyp, Ulzeration, Eindringtiefe, Mitoserate, Pigmentierung, vaskuläre Invasion und Nekrose. Der Zelltyp erwies sich dabei als unabhängiger prognostischer Faktor; Zelltyp, Mitoserate und ‚tumorinfiltrierende Lymphozyten‘ (TIL) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Fernmetastasen [811]. Histologische Parameter wie Tumorgöße, histologischer Subtyp und Tumordicke waren hingegen bei mukosalen Melanomen des übrigen Gastrointestinaltrakts nicht prognoserelevant [807].

Vulvamelanome werden in Anlehnung an die pTNM-Klassifikation für kutane Melanome histopathologisch beurteilt [8]. Die Tumordicke nach Breslow - mehr als die Gesamttumorgöße - scheint für das vulvovaginale Melanom der beste prognostische Faktor zu sein [813-815]. Untersuchungen an 85 primären vulvovaginalen Melanomen zeigten, dass eine höhere Tumordicke mit einem schlechteren Überleben assoziiert war, wohingegen andere histopathologische Charakteristika wie Ulzeration, ein erhöhter mitotischer Index und das Vorhandensein einer sogenannten ‚atypischen melanozytären Hyperplasie‘ in Randbereichen nicht mit Überlebensunterschieden assoziiert waren [816]. Die prognostische Grenze einer Tumordicke von 1 mm ist bei den mukosalen Melanomen offensichtlich nur für die weibliche Genitalschleimhaut relevant. Zusätzlich zu den histopathologischen Risikofaktoren war bei vulvovaginalen Melanomen der Nachweis einer KIT-Mutation ein starker Prädiktor für einen frühes Rezidiv [817].

Hingegen hat sich für das vaginale Melanom kein prognostisch relevantes Stagingssystem etabliert, wenngleich die Tumorgöße (<3 cm versus  $\geq 3$  cm) in einigen kleineren Serien ein Vorhersagewert für das Überleben hatte [818, 819]

Für mukosale Melanome sind klare histopathologische Beurteilungsstandards nicht etabliert. Es sollten bei allen mukosalen Melanomen die in der Empfehlung erwähnten Parameter im Befundbericht erwähnt werden.

Die 'Gynecologic Cancer InterGroup' fordert in ihrem Konsensusartikel zu vulvovaginalen Melanomen in Anlehnung an kutane Melanome folgende Parameter im histopathologischen Befundbericht zu erwähnen: (1) histologischer Subtyp (2) Tumordicke nach Breslow (mm), (3) Nachweis einer Ulzeration, (4) Anzahl der Mitosen (mm<sup>2</sup>), (5) Nachweis von Mikrosatellitenherden und (6) Beurteilung der seitlichen und tiefen Schnittränder [820].

10.2.	Konsensbasierte Statement	neu 2018
<b>EK</b>	Eine sichere histopathologische Einschätzung als primäres mukosales Melanom ist nur dann möglich, wenn eine intraepitheliale Schleimhautbeteiligung vorliegt.	
	Konsensstärke: 91 %	

Eine sichere Einschätzung als primäres mukosales Melanom ist nur dann möglich, wenn eine Schleimhautbeteiligung vorliegt. Da diese häufig fehlt, ist die Abgrenzung zu Melanometastasen schwierig bis unmöglich. Weitere histopathologische Charakteristika zur besseren Einschätzung sind nicht evaluiert.

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Für mukosale Melanome des oberen Aero-Digestivtrakts sollten die TNM/AJCC-Klassifikation 2009 verwendet werden.  Vulvamelanome sollten anhand der aktuellen AJCC TNM Klassifikation für kutane Melanome klassifiziert werden.  Für alle anderen Körperlokalisationen sollen die unter 10.1 definierten histopathologischen Primärtumorcharakteristika sowie das Ausmaß der Lymphknoten- und Fernmetastasierung einzeln dokumentiert werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

#### A. Roesch

Es gibt derzeit kein einheitliches Klassifikations- und Staging-System über die verschiedenen Subtypen des mukosalen Melanoms hinweg [821]. Die Gründe hierfür liegen zum einen in den unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten der Ursprungsorgane (Nasennebenhöhlen, Mundhöhle, Anus, Rektum, genitale Schleimhäute oder Urethra) und deren Auswirkungen auf die Tumorprogression sowie den zu geringen Inzidenzen für Untersuchungen an großen Fallzahlen.

Innerhalb der einzelnen Subtypen scheint sich für das mukosale Melanom des oberen Aero-Digestivtrakts die AJCC-Klassifikation aus dem Jahr 2009 (7th edition)[822] international durchzusetzen und findet auch zunehmend Verwendung als Stagingsystem in Therapiestudien [823-825]. Im Vergleich zu historischen Klassifikationssystemen, wie dem von Ballantyne, welche ausschließlich nach Lokalbefall (Stadium I), regionalem Lymphknotenbefall (Stadium II) und Fernmetastasierung (Stadium III) unterteilten, nimmt die AJCC (2009) TNM-Klassifikation eine differenziertere Unterscheidung unterschiedlicher, insbesondere loko-regionärer Progressionsstufen vor [826]. Da die meisten mukosalen Melanome des Kopf-Hals-Bereiches im loko-regionären Stadium diagnostiziert werden, diese sich aber stark in ihrer Prognose unterscheiden, je nachdem welche anatomischen Strukturen befallen sind, erscheint dies sinnvoll. Im Vergleich zur AJCC-Klassifikation des kutanen Melanoms wird der insgesamt schlechteren Prognose

des mukosalen Melanoms des Kopf-Hals-Bereichs dadurch Rechnung getragen, dass auch rein mukosal wachsende Tumoren bereits dem Stadium T3 zugeordnet werden [827]. Konkurrierend hierzu bevorzugen manche Gruppen die AJCC (2002) Klassifikation für sinonasale Karzinome [828, 829], wobei aufgrund der kleinen vergleichend untersuchten Fallzahlen keine abschließende Wertung vorgenommen werden kann, welches Klassifikationssystem besser die Prognose mukosaler Melanome in diesem anatomischen Bereich abbildet [830].

Vulvamelanome verhalten sich ähnlich wie kutane Melanome und sollten anhand der aktuellen AJCC TNM Klassifikation für kutane Melanome klassifiziert werden [831]. Für alle anderen Körperlokalisationen mukosaler Melanome gibt es keine spezifischen oder mehrheitlich akzeptierten Klassifikations- oder Staging-Systeme. In der Literatur finden sich entweder nur grobe Unterteilungen in Lokalbefall, regionäre und Fernmetastasierung oder es werden Klassifikationen anderer Tumorentitäten derselben anatomischen Region, z.B. Analkarzinom, Rektumkarzinom, Urethrakarzinom, etc. übernommen [821, 832].

**Tabelle 21: TNM/AJCC Klassifikation für mukosale Melanome des oberen Aero-Digestivtraktes (2009)**

<b>Primärtumor</b>			
T3	Isolierter Schleimhautbefall		
T4a	Invasion in das tiefe Weichteilgewebe, Knorpel, Knochen oder die darüberliegende Haut		
T4b	Invasion von Dura, Gehirn, Schädelbasis, Hirnnerven, Mastoid, Arteria carotis, prävertebralem Raum oder Mediastinum		
<b>Regionale Lymphknoten</b>			
NX	Fehlende Beurteilbarkeit		
N0	Kein Befall regionaler Lymphknoten		
N1	Befall regionaler Lymphknoten		
<b>Fernmetastasen</b>			
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
<b>Klinisches Stadium</b>			
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IVA	T4a	N0	M0
	T3-T4a	N1	M0
Stadium IVB	T4b	alle N	M0
Stadium IVC	alle T	alle N	M1

10.4.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Bei lokaler Inoperabilität bzw. ab dem Stadium der Lymphknotenmetastasierung soll der Mutationsstatus von mukosalen Melanomen für <i>KIT</i> , <i>BRAF</i> und <i>NRAS</i> erhoben werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

Im Vergleich zum kutanen malignen Melanom befindet sich die Untersuchung der Mutationslandschaft mukosaler Melanome noch in der Anfangsphase. Zum derzeitigen Stand der Forschung sind in mukosalen Melanomen Mutationen in *KIT*, *BRAF* und *NRAS* hinsichtlich einer (zielgerichteten) Therapierelevanz beschrieben, dies jedoch über alle anatomischen Lokalisationen hinweg [821].

Einige Fallberichte und -serien berichteten über eine gute Wirksamkeit von Imatinib bei *KIT*-mutierten Schleimhautmelanomen [833-835]. Hierbei handelt es sich um einen Hemmstoff mehrerer Rezeptor-Tyrosinkinasen wie des Fusionsproteins Bcr-Abl, des PDGF-Rezeptors und des Stammzellfaktor-Rezeptors c-KIT. Imatinib wurde bisher in drei Phase-II-Studien in Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen von *KIT* getestet [517, 518, 836]. Nilotinib ist strukturell mit Imatinib verwandt, besitzt aber eine höhere Affinität zu seinen Zielkinasen und zeigte in einigen Entitäten auch nach Resistenzbildung auf Imatinib eine erhaltene Wirksamkeit [837]. Zwei Phase-II-Studien untersuchten Nilotinib in Patienten mit *KIT*-mutierten Melanomen [838, 839].

**Tabelle 22. Mutationsfrequenzen von *KIT* in mukosalen Melanomen (nach [821])**

Anatomische Region	Fallzahl mit Mutationen/Gesamtfallzahl	Literatur
Kopf-Hals	15/180 (8%)	[840-846]
Anorektum	12/82 (15%)	[843, 847, 848]
Vulva und Vagina	8/30 (27%)	[843]
Genitourethraltrakt	1/17 (6%)	[843, 849]
Andere bzw. unspezifiziert	63/464 (14%)	[517, 836, 850-855]

**Tabelle 23: Mutationsfrequenzen von BRAF und NRAS in mukosalen Melanomen (nach [829])**

Anatomische Region	Fallzahl mit Mutationen/Gesamtfallzahl		Literatur
	<i>BRAF</i>	<i>NRAS</i>	
Kopf-Hals	9/144 (6%)	22/133 (17%)	[841-843, 845, 846, 856]
Anorektum	3/62 (5%)	1/22 (5%)	[843, 848]
Vulva und Vagina	2/30 (7%)	3/30 (10%)	[843]
Genitourethraltrakt	1/17 (6%)	1/5 (20%)	[843, 849]
Andere bzw. unspezifiziert	13/227 (6%)	22/201 (11%)	[517, 850, 852, 854, 855, 857, 858]

## 10.2. Primärexzision

10.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Resektion mukosaler Melanome sollte mit adäquatem Sicherheitsabstand (in der Regel 10mm) sicher im Gesunden erfolgen und - wenn möglich - funktionserhaltend sein.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [346, 859-866]	
	Konsensstärke: 84%	

### C. Müller

Wie bei kutanen Melanomen steht bei den mukosalen Melanomen die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors im Vordergrund, wobei ein Kompromiss gefunden werden muss zwischen der radikalen operativen Entfernung des Tumors, den lokalisationspezifisch-anatomischen Gegebenheiten und der operations-assoziierten Morbidität [859, 860]. Zu Sicherheitsabständen gibt es in der Literatur keine Angaben, die Resektion soll für alle Entitäten der mukosalen Melanome sicher R0 sein. Die Radikalität der operativen Versorgung sollte mit dem Patienten im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

Im Bereich der *paranasalen Sinus sowie der Nase* sind endoskopische Verfahren eine Alternative, da sie mit einer geringeren Komplikationsrate und geringerer Morbidität assoziiert sind [861]. Im Bereich der Nase sowie der paranasalen Sinus stellt aber die radikale offene Operation den Goldstandard dar [859, 862]. Bei mukosalen Melanomen der *Mundhöhle* kann zum Erreichen adäquater Resektionsränder eine marginale oder segmentale Mandibulektomie notwendig werden [354, 829]. Nach Penel et al. stellen freie Resektionsränder einen wesentlichen prognostischen Parameter dar [867], wobei die radikale Resektion letztlich die einzige potentiell kurative Option ist. Insofern können sich die Resektionsabstände an den für kutane Melanome üblichen Distanzen prinzipiell orientieren.

Bei mukosalen Melanomen des *Larynx und Pharynx* sind eine partielle Pharyngektomie oder Laryngektomie bzw. eine totale Laryngektomie erforderlich [354]. Bei mukosalen Melanomen des *Anorectum* wird zwischen „weiter lokaler Resektion“ (WLE) und abdominoperinealer Resektion/ anteriorer Resektion (APR/AR) unterschieden [860]. Zwischen beiden operativen Methoden besteht hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Unterschied, wenngleich durch APR/AR das Risiko von Lokalrezidiven signifikant reduziert werden kann [863]. Vor dem Hintergrund einer höheren Morbidität, einer eingeschränkten Lebensqualität nach APR/AR und eines fehlenden Benefits hinsichtlich des Gesamtüberlebens, wird zur operativen Primärtherapie des anorektalen mukosalen Melanoms die WLE empfohlen. Im Falle eines Lokalrezidivs wird die APR/AR als Salvage-Chirurgie empfohlen [860].

Die mukosalen Melanome des weiblichen Genitaltraktes (*Vulva, Zervix, Vagina*) werden ebenfalls durch WLE oder radikale Operation (totale Vulvektomie, anteriore Exenteration, simultane totale Kolpektomie mit Hysterektomie) primär operativ behandelt. Die Möglichkeit größere Sicherheitsabstände durch WLE zu erreichen, der Allgemeinzustand der Patientin sowie Tumorgröße, Lokalisation und Mehrherdigkeit des Primarius müssen bei der Auswahl der Operationsmethode berücksichtigt werden [864].

Die Daten zu mukosalen Melanomen des *Penis, des Skrotums und der männlichen Urethra* beschränken sich auf kleine monozentrische Fallserien. Organerhaltende WLE oder Penektomie werden empfohlen. Ob eine partielle oder totale Penektomie empfohlen wird, hängt von der Größe des Primarius ab [865, 866]. Belastbare Daten zu mukosalen Melanomen der *weiblichen Urethra* liegen nicht vor.

10.6.	Konsensbasierte Statement	neu 2018
EK	Die Wächterlymphknotenbiopsie kann Patienten mit einem mukosalem Melanom angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100%	

Es existieren keine Daten zur Frage, ab welchem Stadium der mukosalen Melanome der Wächterlymphknoten exstirpiert werden soll. Eine abschließende Wertung hierzu kann auf Basis der aktuellen Datenlage nicht vorgenommen werden.

Die grundsätzliche Durchführung einer elektiven Neck Dissektion wird im Falle der sinonasalen mukosalen Melanome bei vergleichsweise geringer Rate an regionaler Metastasierung nicht angeraten [859]. Diese wird lediglich im Falle von mukosalen Melanomen der Mundhöhle empfohlen, da diese Tumore in mehr als 75% der Fälle lokoregionär lymphatisch metastasieren [868, 869]. Eine Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) kann auch bei Patienten mit mukosalen Melanomen im Kopf-Halsbereich durchgeführt werden, wobei diesbezüglich nur limitierte Daten vorliegen [870]. Zur WLKB bei mukosalen Melanomen der weiblichen Urethra existieren keine belastbaren Daten [864]. Bei Melanomen der männlichen Urethra ist eine Wächterlymphknotendetektion möglich und die WLKB kann durchgeführt werden [865]. Die WLKB bei anorektalen Melanomen kann den Patienten angeboten werden, wenngleich die Rate an positiven WLK mit 18% vergleichsweise niedrig ist [860]. Ebenfalls liegen für das vulvovaginale Melanom nur limitierte Daten zur WLKB vor. Eine kombinierte präoperative SPECT/ CT-Lymphszintigraphie eignet sich gut zur Detektion von Wächterlymphknoten im Abstromgebiet genitaler Melanome [871]. Als Alternative zur inguino-femorale Lymphknotendissektion, welche eine hohe Morbidität aufweist, wird die WLKB bei vulvovaginalen Melanomen vorgeschlagen [864].



## 10.3. Initiale Ausbreitungsdiagnostik

10.7.	Konsensbasierte Statement	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Die initiale Ausbreitungsdiagnostik soll analog zu den Empfehlungen des kutanen Melanoms erfolgen.</p> <p>Die Region des Primärtumors sollte zusätzlich von Vertretern entsprechender Fachdisziplinen (z.B. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Gynäkologie, Urologie) mit beurteilt werden.</p> <p>Eine Sonographie der regionären Lymphknoten sollte zur Ausbreitungsdiagnostik mit Ausnahme von In-situ-Melanomen durchgeführt werden.</p> <p>Die Befunde und das therapeutische Procedere sollten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gemeinsam besprochen werden.</p>	
	Konsensstärke: 100%	

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Bei der Behandlung von Schleimhautmelanomen sollen die für die jeweilige anatomische Region zuständigen Fachdisziplinen (z.B. MKG, HNO, Gynäkologie, Urologie, Viszeralchirurgie) mit eingebunden und beteiligt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

### S. Haferkamp

Initial ist eine klinische Inspektion des gesamten Integuments, der angrenzenden einsehbaren Schleimhäute und die Palpation der Lymphknotenstationen indiziert. Zur Beurteilung der anatomischen Region des Primärtumors ist eine Zusammenarbeit mit Vertretern der entsprechenden Fachdisziplinen (z.B. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Gynäkologie, Urologie) sinnvoll. Daten zur Wertigkeit einer initialen bildgebenden Ausbreitungsdiagnostik bei asymptomatischen Patienten liegen nicht vor. Da mukosale Melanome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, sollte neben der körperlichen Untersuchung eine Sonographie der regionären Lymphknoten erfolgen. Daten zur Detektionshäufigkeit von Metastasen durch Röntgenaufnahme des Thorax, Sonographie des Abdomens oder Schnittbildgebung bei klinisch unauffälligen Patienten mit der Primärdiagnose eines mukosalen Melanoms existieren nicht.

## 10.4. Radiotherapie des Primärtumors

10.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Im Falle einer vollständigen Entfernung des invasiven Primärtumors kann eine adjuvante Strahlentherapie der anatomischen Region zur Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle angeboten werden.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De-novo-Recherche: [828, 868, 872-878]	
	Konsensstärke: 96%	

10.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei R1- oder R2-resezierten mukosalen Melanomen kann eine Strahlentherapie mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [828, 868, 872-880]	
	Konsensstärke: 96%	

10.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die adjuvante Bestrahlung bei Lymphknotenmetastasen kann analog zum Vorgehen bei kutanen Melanomen durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De-novo-Recherche: [828, 868, 872-880]	
	Konsensstärke: 96%	

Die vorliegenden Daten zur Indikation einer adjuvanten, postoperativen Strahlentherapie von mukosalen Melanomen sind insgesamt unzureichend. Es existieren keine randomisierten Studien zu diesem Thema. Fallserien haben gezeigt, dass eine postoperative Strahlentherapie nach vollständiger operativer Entfernung des Primärtumors die lokoregionäre Tumorkontrolle verbessern kann. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Mehrere retrospektive Fallserien haben den Krankheitsverlauf von Patienten mit und ohne Strahlentherapie nach vollständiger operativer Entfernung des Primärtumors verglichen [828, 868, 872-878]. Benlyazid et al. konnten in ihrer retrospektiven Analyse von 160 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs eine signifikante Abnahme der kumulativen Inzidenz von lokoregionären Metastasen nach adjuvanter

Strahlentherapie nachweisen [873]. Die kumulative Inzidenz eines lokoregionären Rezidivs 5 Jahre nach vollständiger operativer Entfernung des Primärtumors lag in der Gruppe der bestrahlten Patienten bei 29,9% und in der Kohorte ohne Strahlentherapie bei 55,6%. Das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden jedoch durch die adjuvante Strahlentherapie nicht positiv beeinflusst. Temam et al. berichten in ihrer retrospektiven Analyse von 69 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereich über eine lokoregionale 5-Jahres-Kontrollrate von 26% für Patienten ohne und 62% für Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie [875].

Eine große Metaanalyse von 12 retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 1.593 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs ergab signifikant weniger lokoregionäre Rezidive in der Kohorte mit postoperativer Strahlentherapie im Vergleich mit Patienten, die nicht postoperativ bestrahlt wurden (HR, 0.51; 95 % CI, 0.35-0.76;  $p = 0.155$ ). Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen bezüglich des Gesamtüberlebens (HR, 1.07; 95 % CI, 0.95-1.2;  $p = 0.903$ ) [880]. Auch Wushou et al. kommen in ihrer Metaanalyse von acht retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 423 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs zum Ergebnis, dass eine adjuvante Strahlentherapie die lokoregionäre Tumorkontrolle verbessern kann. Die Studie konnte eine positive Assoziation zwischen adjuvanter Strahlentherapie und lokoregionäre Rezidiven nachweisen (OR, 0,36; 95% CI, 0,22-0,60;  $p = 0.000$ ). Im Hinblick auf das 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich hingegen keine positive Assoziation (OS 3 Jahre, OR = 1.41, 95% CI = 0.94-2.09,  $P = 0.093$ ; OS 5 Jahre OR = 1.06, 95% CI = 0.70-1.61,  $P = 0.161$ ) [879].

Anzumerken ist, dass die genannten Studien zur postoperativen adjuvanten Strahlentherapie ausschließlich an Kohorten mit Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs durchgeführt wurden.

Aufgrund fehlender Daten kann keine Empfehlung hinsichtlich des Bestrahlungskonzepts ausgesprochen werden.

## 10.5. Systemtherapie

10.12.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit metastasiertem mukosalen Melanomen können analog Patienten mit metastasiertem kutanen Melanomen systemisch behandelt werden.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De-novo-Recherche: [881-885]	
	Konsensstärke: 96%	

### M. Heppt

Im Gegensatz zu kutanen Melanomen ist die Datenlage zur Systemtherapie im inoperablen oder metastasierten Stadium dünn und nur wenige prospektive, randomisierte Studien existieren bzw. handelt es sich um Subgruppenanalysen größerer randomisierter Studien [881-885]. Die Therapie folgt weitgehend den Empfehlungen für kutane Melanome und basiert neben dem Mutationsstatus von BRAF, NRAS und KIT auf individuellen Patienteneigenschaften.

10.13.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im inoperablen oder metastasierten Stadium soll bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation analog zu kutanen Melanomen die Indikation zur Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder Checkpointblockade überprüft werden.  Es liegen hier keine Daten zur bestmöglichen Therapiesequenz beider Therapien vor.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De-novo-Recherche: [881-885]	
	Konsensstärke: 96%	

Die gegen den Rezeptor PD-1 gerichteten Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab zeigten in einer mutizentrischen, retrospektiven Datenauswertung in 35 Patienten mit metastasierten Mukosamelanomen eine objektive Ansprechraten von 23%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3,9 Monaten, allerdings wurde das Gesamtüberleben wegen einer zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht berichtet. Die Verträglichkeit beider Substanzen war gut und das Nebenwirkungsprofil entspricht der Anwendung der Substanzen im kutanen Melanom. In nur 2% der Fälle musste die Therapie wegen immunvermittelter Nebenwirkungen abgebrochen werden [884]. Um größere Fallzahlen zu generieren, wurden in einer anderen Arbeit Patienten mit metastasiertem mukosalem Melanom zusammengefasst, die im Rahmen von mehreren prospektiven Studien behandelt wurden. Insgesamt wurden so aus 6 Studien 86 Patienten mit Nivolumab-Monotherapie und 35 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Nivolumab plus Ipilimumab identifiziert. Die Ansprechraten für Nivolumab alleine lagen bei 23,3% gegenüber 40,9% in Patienten mit metastasiertem kutanem Melanom. Ebenso lag das

progressionsfreie Überleben mit 3,0 Monaten gegenüber 6,2 Monaten bei kutanen Melanomen etwas schlechter. Die Immunkombination zeigte ein Ansprechen in 37% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,9 Monaten in Patienten mit Schleimhautmelanom. Schwere, immunvermittelte Nebenwirkungen traten unter der Nivolumab-Monotherapie in 8,1% und unter der Immunkombination in 40,0% auf. Hier waren die Nebenwirkungen tendenziell geringer in Patienten mit Schleimhautmelanomen als mit kutanen Melanomen [881]. Diese Daten lassen vermuten, dass ähnlich wie im kutanen Melanom eine Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab eine höhere Wirksamkeit als eine PD-1-Inhibitor-Monotherapie hat, allerdings auf Kosten einer höheren Toxizität [881].

Daten zur Wirksamkeit des gegen CTLA-4 gerichteten Antikörpers Ipilimumab existieren bisher nur aus nicht-randomisierten, prospektiven Studien oder kleineren Fallserien. Je nach Vortherapien lagen die Ansprechraten bei 6,7-12% [883, 885]. Das mediane progressionsfreie lag in einer italienischen Auswertung bei einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht bei 4,3 und das Gesamtüberleben bei 6,4 Monaten [882]. Demgegenüber stehen die typischen, zum Teil schwerwiegenden, immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut, des Gastrointestinaltrakts oder des endokrinen Systems. Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass in der Checkpointblockade PD-1-Inhibitoren oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab bezüglich der Wirksamkeit überlegen sind.

Die Frequenz von aktivierenden Mutationen von BRAF bei Schleimhautmelanomen ist gering. Dennoch ist bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation eine Hemmung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionswegs ebenso wie in der Systemtherapie des metastasierten kutanen Melanoms eine effektive Therapieoption. Es gibt aktuell keine Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie aus einem BRAF- und MEK-Inhibitor bei Tumoren mit mukosalem Ursprung weniger wirksam ist als bei kutanen Melanomen. Allerdings liegen auch hier aktuell keine Daten zu einer bestmöglichen Sequenz von BRAF- und MEK-Inhibition und Checkpointblockade vor.

10.14.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Level of Evidence <b>2b</b>	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor <sup>11</sup> eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.	
	De-novo-Recherche: [517, 518, 833-836, 838, 839, 886-890]	
	Konsensstärke: 100%	

<sup>11</sup> Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz (Januar 2017) lag keine Zulassung von KIT-Inhibitoren zur Therapie von c-KIT mutierter Melanome vor. Der Einsatz dieser Medikamente ist daher „off-label“. Für die Anwendung müssen die „off label use“ Kriterien berücksichtigt werden:

- nachgewiesene Wirksamkeit
- günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis
- fehlender Alternativ-Heilversuch

Ein „off label use“ ist nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „off label use“ und daraus resultierenden möglichen Handlungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

In Anbetracht des häufigen Vorkommens von aktivierenden Mutationen spielt eine zielgerichtete Therapie mit c-KIT-Kinaseinhibitoren in Schleimhautmelanom eine größere Rolle als bei kutanen Melanomen, in denen c-KIT-Inhibition keine nennenswerte Wirksamkeit zeigt [886-888].

Einige Fallberichte und -serien berichteten über eine gute Wirksamkeit von Imatinib bei KIT-mutierten Schleimhautmelanomen [833-835]. Hierbei handelt es sich um einen Hemmstoff mehrerer Rezeptor-Tyrosinkinasen wie des Fusionsproteins Bcr-Abl, des PDGF-Rezeptors und des Stammzellfaktor-Rezeptors c-KIT. Imatinib wurde bisher in drei Phase-II-Studien in Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen von KIT getestet [517, 518, 836]. Allerdings waren diese Analysen nicht nur beschränkt auf Patienten mit Schleimhautmelanomen, sondern umfassten auch Patienten mit akralen und kutanen Melanomen. In der größten Studie wurden 43 Individuen mit 400-800 mg Imatinib per os einmal täglich behandelt. Die objektive Ansprechrate lag bei 23,3%. Das mediane progressionsfreie und mediane Gesamtüberleben in Patienten mit Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung betrug 9,0 und 15 Monate [518]. In einer anderen Studie mit 25 Patienten wurde in der gleichen Dosierung ein Ansprechen in 29% erreicht, jedoch hatten nur 17 Patienten (71%) der behandelten Population Metastasen mit mukosalem Ursprung [836]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer 2011 publizierten Studie erzielt, in der 24% aller Patienten ein radiologisches Ansprechen zeigten. Von 13 Individuen mit Schleimhautmelanom zeigten 3 ein Ansprechen (23,1%), wovon 2 Fälle ein Langzeitansprechen von mehr als 50 Wochen hatten [517]. In diesen Studien sprachen vor allem Patienten mit Mutationen in den Exonen 11 und 13 am besten auf Imatinib an. Eine Dosierung von 800 mg/d zeigte eine hohe Rate an Nebenwirkungen, weshalb 400 mg/d für die Therapie empfohlen werden. Häufige Nebenwirkungen sind u.A. periphere und periorbitale Ödeme, Übelkeit mit Erbrechen, Fatigue, Muskelkrämpfe, Blutbildungsstörungen, Hautnebenwirkungen oder Gelenkbeschwerden.

Nilotinib ist strukturell mit Imatinib verwandt, besitzt aber eine höhere Affinität zu seinen Zielkinasen und zeigte in einigen Entitäten auch nach Resistenzbildung auf Imatinib eine erhaltene Wirksamkeit [837]. Zwei Phase-II-Studien untersuchten Nilotinib in Patienten mit KIT-mutierten Melanomen. Je nach Vortherapie mit Imatinib und dem Vorliegen von Hirnmetastasen lagen die Ansprechraten bei 16,7-25%. Länger anhaltende Therapieeffekte wurden allerdings nur selten beobachtet [838, 839]. Zur Anwendung anderer Signaltransduktionsinhibitoren wie Dasatinib, Sunitinib oder Sorafenib existieren nur Fallberichte und keine systematischen Studien [889, 890].

Die Mono- oder Polychemotherapie unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der des inoperablen oder fortgeschrittenen kutanen Melanoms. Sie sollte erst nach Checkpointblockade oder, falls geeignet, zielgerichteter Therapie mit Signaltransduktionshemmstoffen in späteren Therapielinien eingesetzt werden. Einige Studien betonen den Stellenwert von Platin-basierten Therapieschemata bei metastasierten Schleimhautmelanomen mit Ansprechraten von bis zu 40% [891-893]. Allerdings handelt es sich hierbei um kleine retrospektive Analysen und Fallserien mit niedrigem Evidenzgrad.

## 10.6. Nachsorge bei mukosalen Melanomen

10.15.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Die Nachsorge bei mukosalen Melanomen soll interdisziplinär von Dermatologen und der zur jeweiligen anatomischen Lokalisation passenden Fachdisziplin durchgeführt werden.</p> <p>Sie soll analog zu kutanen Melanomen risiko- und stadienadaptiert erfolgen.</p>	
Konsensstärke: 96%		

### M. Heppt

Bei mukosalen Melanomen handelt es sich um eine äußerst heterogene Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen Klassifikationssystemen. Zudem ist der Stellenwert von klinischen und histologischen Prognosefaktoren weniger etabliert als bei kutanen Melanomen. Dies erschwert eine Risikostratifizierung und ein einheitliches Vorgehen. Je nach der anatomischen Lokalisation des Melanoms sollte die Nachsorge von der jeweiligen Fachrichtung begleitet werden, die an der Diagnostik oder Therapie des Primärtumors beteiligt war, um Lokalrezidive und lokoregionäre Lymphknotenrezidive frühzeitig zu erkennen. Es liegen aktuell keine Daten zur optimalen Intervalldauer in der Nachsorge von Schleimhautmelanomen vor. Zur Erkennung von kutanen Zweitmelanomen kann Patienten in regelmäßigen Abständen eine hautfachärztliche Inspektion des gesamten Integuments inklusive angrenzender Schleimhäute angeboten werden. Zusätzlich sollen Patienten zu Selbstuntersuchungen der Haut und der einsehbaren Schleimhäute angeleitet werden.

# 11. Begleittherapie

## 11.1. Einsatz von Komplementärmedizin

11.1.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Komplementäre Verfahren können auf Wunsch des Patienten nach gründlicher Abwägung möglicher Risiken (Neben- und Wechselwirkungen) im Einzelfall eingesetzt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### J. Hübner

Komplementäre Verfahren beruhen auf unterschiedlichen Methoden und Substanzen, die zum Teil aus der Naturheilkunde stammen oder auf andere Weise Gedanken des ganzheitlichen Therapiekonzepts verfolgen.

Sie ersetzen keine aktive antitumorale oder supportive Therapie, sondern stellen ergänzende Methoden dar, die es dem Patienten ermöglichen, selbstständig tätig zu werden.

Es gibt keine allseits anerkannte Definition der komplementären und alternativen Medizin. Meist wird sie von der sogenannten Schulmedizin abgegrenzt, ohne dass diese Grenzziehung einheitlich erfolgt.

Die komplementäre Therapie steht auf dem Boden der Regeln der wissenschaftlichen Medizin. Sie geht davon aus, dass der Wirksamkeitsnachweis erbringbar ist und sie wird in Abstimmung auf Schulmedizin ergänzend angewendet [894].

Für das Melanom gibt es keine klinischen Studien, die eine **antitumorale Wirksamkeit** von Präparaten oder Methoden der komplementären oder alternativen Medizin belegen.

Zu den präklinisch geprüften Substanzen gehören sekundäre Pflanzenstoffe wie Flavonoide (z. B. EGCG aus grünem Tee, Curcumin, Quercetin) und Terpene. Z. T. liegen auch In-vitro- und In-vivo-Daten vor, die eine synergistische Wirkung mit bestimmten Chemotherapien zeigen. Da über Interaktionen wenig bekannt ist, aber eine Wirkungsabschwächung insbesondere bei Substanzen, die Cytochrom P450 3A4 beeinflussen, und generell bei Antioxidanzien während Chemo- und Strahlentherapie und auch bei den small molecules möglich ist, sollte der parallele Gebrauch in pharmakologischen Dosierungen vermieden werden. Die Aufnahme über eine gesunde obst- und gemüsereiche Ernährung ist wünschenswert.

In der **supportiven Therapie** werden unterschiedliche Methoden und Substanzen parallel oder kurz nach der antitumoralen Therapie eingesetzt. In diesem Zusammenhang ist es, neben der Bewertung der Datenlage zur Wirkung der Methode, von großer Bedeutung, Hinweise auf negative Auswirkungen (direkte Schädigung und Interaktionen) zu beachten. Hierzu ist die Datenlage zum Teil gering. Da die Sicherheit der Patienten im Vordergrund steht, sind auch Hinweise auf mögliche negative Auswirkungen aus Präklinik und Fallberichten bei der Risikoabwägung zu berücksichtigen.



**Nahrungsergänzungsmittel** sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe. Bei nachgewiesenem Mangel erscheint eine gezielte Substitution gerechtfertigt. Es gibt keine klinischen Studien, die den Nutzen einer zusätzlichen Supplementierung belegen. Zu den präklinisch geprüften Substanzen gehören sekundäre Pflanzenstoffe wie Flavonoide (z. B. EGCG aus grünem Tee, Curcumin, Quercetin) und Terpene. Z. T. liegen auch In-vitro- und In-vivo-Daten vor, die eine synergistische Wirkung mit bestimmten Chemotherapeutika, die für die Therapie des Melanoms eingesetzt werden, oder mit einer Bestrahlung zeigen.

Bei Tumorkachexie wurden **Omega-3-Fettsäuren** geprüft. Die Datenlage aus den Studien ist widersprüchlich. Das Cochrane-Review aus dem Jahr 2007 sah eine ungenügende Datenlage im Hinblick auf eine Evidenz für die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der Tumorkachexie [895]. Aufgrund der inkonsistenten Datenlage sind Omega-3-Fettsäuren nicht als Teil der evidenzbasierten Therapie zu betrachten. Keinesfalls ersetzt die Verordnung eine Betreuung des Patienten durch einen erfahrenen Ernährungsmediziner.

Bei der **Phytotherapie** handelt es sich, im Gegensatz zum Einsatz von isolierten und definierten sekundären Pflanzenstoffen, um Extrakte, die Vielstoffgemische darstellen und nach traditionellen Rezepturen hergestellt werden. Es finden sich keine Publikationen klinischer Studien zur Wirksamkeit europäischer Heilpflanzen bei Melanompatienten.

Zum Einsatz von chinesischen Kräutermischungen gemäß der **TCM (Traditionelle Chinesische Medizin)** gibt es Hinweise auf positive Effekte bezüglich Lebensqualität und Immunsystem. Die Anwendung außerhalb von Studien ist nicht zu empfehlen [896, 897]. Es gibt Berichte mit zum Teil tödlichen Folgen einer Therapie mit Kräutern aus asiatischen Quellen.

### **Immunstimulanzien**

In vier kleinen Fallserien wurden für Thymopentin immunologische Effekte und zum Teil Tumorrückbildungen beschrieben [898-901]. Da es keine klinischen Studien bei Melanompatienten gibt, ist der Einsatz außerhalb von klinischen Studien nicht empfehlenswert. Für andere **Immunstimulanzien** wie Heilpilze, Echinacin, Aloe, Noni, fermentierten Weizenkeimextrakt, Milzpeptide etc. liegen keine klinischen Studien vor, die einen supportiven Einsatz beim Melanom begründen.

### **Akupunktur**

In einem Cochrane-Review wird die Evidenz folgendermaßen zusammengefasst: Während einer Chemotherapie vermindert eine Akupunkturstimulation akutes Erbrechen, aber nicht akute Übelkeit. Es ergibt sich kein Effekt auf verzögerte Übelkeit und Erbrechen. Elektrostimulation ist unwirksam [902].

Wenn eine Akupunkturstimulation als komplementäre Therapie gewählt wird, ist eine adäquate antiemetische, prophylaktische und Rescue-Medikation nach Leitlinie erforderlich.

Zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten liegen nicht genügend valide Daten vor, die für eine positive Empfehlung ausreichen.

### Homöopathie

Ein therapeutischer Nutzen der **Homöopathie** ist beim Melanom als supportive Therapie nicht erwiesen. Die Cochrane-Analyse umfasst eine sehr heteroge Gruppe von Studien. Die beiden positiv bewerteten Studien beinhalteten keine Homöopathie im eigentlichen Sinn, sodass insgesamt keine Studie den positiven Effekt der Homöopathie bei Tumorpatienten belegt [903].

## 11.2. Aufklärung über komplementäre und alternative Therapien

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	<p>Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und „alternativen“ Therapien befragt werden. Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollten auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden.</p> <p>Patienten sollte aktiv von der Verwendung „alternativer“ Therapien abgeraten werden.*</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

\*Hierzu gehören u. a. Ukrain, Vitamin B 17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, ketogene Diät, Vitamine nach Dr. Rath, Neue Germanische Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, Redifferenzierungstherapie

### J. Hübner

Patienten treffen bei der Suche nach Hilfe auf viele nicht fundierte Angebote. Z. T. beruhen sie auf dem ehrlichen Bemühen von Ärzten, die sich mit den Forschungsergebnissen der Onkologie weniger gut auskennen, ihre Patienten zu unterstützen. Es gibt darüber hinaus aber zahlreiche Anbieter, für die ökonomische Aspekte im Vordergrund stehen. Patienten werden im Rahmen dieser Methoden sinnvolle Therapien vorenthalten. Es ist wichtig, Patienten vor diesen Angeboten durch klare Stellungnahmen zu schützen. Die Angebote verändern sich zum Teil rasch, indem neue Methoden auftauchen und längere Zeit genutzte weniger Verwendung finden. Zum Teil beruhen die Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde, zum Teil nutzen sie Adaptationen moderner Forschungszweige (z. B. Hyperthermie) oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischen Zusammenhängen (dendritische Zellen), die auch für onkologisch nicht spezialisierte Ärzte nur schwer als unseriös zu erkennen sind.

Die Beratung zu „komplementärmedizinischen“ Behandlungen sollte durch onkologisch erfahrene Fachleute durchgeführt werden und hat als wichtige Ziele:

- das therapeutische Bündnis zwischen Betroffenen und Ärzten zu stärken
- Betroffene vor Schäden zu schützen, die aus nicht qualifizierter Anwendung „komplementärmedizinischer“ Behandlungen resultieren können
- Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung zu leisten
- Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern [904].

Die fachkundige Beratung vermittelt zwischen Bedürfnissen und Interessen der Betroffenen, wissenschaftlichen Daten, Aspekten des Verbraucherschutzes und einem verantwortungsvollen Umgang mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen. Kompetenz im kommunikativen Umgang mit dem Thema bedeutet, das Anliegen und Erleben der Patienten zu verstehen sowie Authentizität und Integrität des ärztlichen Handelns verständlich zu machen [905]. Eine schroff ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung „komplementärmedizinischer“ Verfahren kann Vertrauen in die Patienten-Arzt-Beziehung mindern, die Compliance verschlechtern und bis zum Therapieabbruch führen [906-908].

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin sollte zunächst das Interesse des Patienten zu diesem Thema abfragen. Hilfreich kann es sein, dabei auch die für den Patienten relevanten (Laien-ätiologischen) Modelle der Tumorentstehung abzuklären.

Das Ziel der weiteren Beratung ist neben einer fachlich fundierten Aufklärung über die Möglichkeiten, aber auch Risiken der komplementären Therapie die Arzt-Patienten-Beziehung zu stärken und zu einer gegenseitigen Offenheit zu führen.

Damit kann

- die Eigeninitiative des Patienten und sein Gefühl der Selbstverantwortung und -kontrolle gestärkt werden,
- der Patient vor unseriösen Angeboten geschützt werden,
- Schaden durch Nebenwirkungen unkontrollierter Anwendung von komplementären und alternativen Methoden (direkt oder über Interaktionen) verhindert werden.

### 11.3. Psychoonkologie

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Psychosoziales Screening von Melanompatienten sollte routinemäßig in die klinische Praxis implementiert werden. Die Überweisung von Risikopatienten zu spezialisierten psychosozialen Diensten verringert deren Wahrscheinlichkeit, signifikanten Distress zu entwickeln.	
	Konsensstärke: 100 %	

#### C. Loquai, A. Werner

Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren in Entwicklung und Verlauf von Krebserkrankungen und der individuellen, familiären und sozialen Prozesse der Krankheitsverarbeitung sowie die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation [909]. Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen.

Bezüglich weiterführender Informationen sei auf die aktuelle Version der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen

Krebspatienten“ unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Psychoonkologie.59.0.html> verwiesen.

Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen sind die Auswirkungen einer Melanomerkrankung auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und dem damit verbundenen Bedarf an entsprechender Unterstützung noch wenig untersucht.

Zwei systematische Reviews zeigen, dass ein Drittel aller Melanompatienten klinisch relevanten Distress, insbesondere Angstsymptome, zeigt [910, 911].

Unter den bisher untersuchten inhaltlichen Bereichen bei psychoonkologischen Studien stand die Lebensqualität im Vordergrund. Weitere Themen waren psychotherapeutische, edukative und psychopharmakologische Interventionen sowie psychosoziale Einflüsse auf das Überleben, Gesundheitsverhalten und Bedarf und Inanspruchnahme psychosozialer Versorgung. In den wenigen vorhandenen Vergleichsstudien schnitten gemischte Gruppen mit Melanompatienten, die sich vorwiegend in frühen Krankheitsstadien befanden, hinsichtlich ihrer Lebensqualität im Mittel besser ab als andere Krebspatienten. Eine behandlungsbedürftige Belastung wurde bei 10–45 % der Melanompatienten ermittelt [912–917]. Bei fortgeschrittener Erkrankung kam es zu Einbußen bzgl. körperlicher Funktion und Rollenfunktion [918] und zu finanziellen und beruflichen Problemen. Die ärztliche Betreuung wurde weniger unterstützend erlebt [919].

Als Risikofaktoren für höhere psychische Belastung von Melanompatienten wurden demographische Faktoren (weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, Abwesenheit von Ehe- oder Lebenspartner, geringerer Bildungsstand), klinische Faktoren (fortgeschrittene Krankheit, Verschlechterung des körperlichen Zustandes, Defekt an sichtbaren Arealen) und psychosoziale Faktoren (negative kognitive Bewertung des Melanoms, Fehlen sozialer Unterstützung) identifiziert [299, 911].

Melanompatienten mit aktiver, problemzentrierter Copingstrategie zeigen eine bessere Bewältigung als Patienten mit passiven oder vermeidenden Copingstilen [304, 917, 920, 921].

Einzelne Untersuchungen weisen darauf hin, dass ähnlich wie bei anderen Krebserkrankungen individuelle Parameter den Krankheitsverlauf im Hinblick auf die Bewältigung der Krankheit positiv wie auch negativ beeinflussen können.

Bei der Anpassungsleistung von Melanomüberlebenden hat die kognitive Bewertung den größten Anteil: Je geringer das Gefühl der Bedrohung, je größer das Gefühl der Herausforderung und je höher die Bewertung der Fähigkeit zur Bewältigung, umso besser ist die Anpassungsleistung. Die objektiven krankheitsbezogenen Variablen spielen eine viel geringere Rolle [922].

Soziale Unterstützung spielt eine kritische Rolle in der psychischen Anpassung von Melanompatienten und ist assoziiert mit aktivem Coping sowie geringerer psychischer Belastung [300, 304, 911].

Die aktuelle Datenlage lässt noch keine gesicherten Aussagen zu, aber es gibt begründete Hinweise dafür, dass psychosoziale Interventionen die Lebensqualität von Melanompatienten verbessern können. Frühzeitige, strukturierte Interventionen fördern bei Melanompatienten einen aktiv kognitiven Bewältigungsstil, reduzieren affektive Belastungen und bewirken eine deutlich verbesserte Lebensqualität (z. B. weniger Depression, weniger Fatigue, mehr Energie) [921].

#### **Fazit:**

Im Unterschied zu anderen Krebsformen wurde die psychosoziale Versorgung von Melanompatienten bisher noch wenig untersucht. Bessere Kenntnisse über somatische, soziale, Verhaltens- und kognitive Faktoren können dazu führen, optimierte psychosoziale Behandlungs- und Überwachungsstrategien zu entwickeln und gesundheitsfördernde Interventionen zu bestimmen. Zur systematischen und differenzierten Bestimmung von Belastungen und Betreuungsbedarf von Melanompatienten und gezielten Indikationen psychoonkologischer Maßnahmen können neben dem klinischen Urteilsbild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO-BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen (HF), das Distress Thermometer (DT) oder der Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK) hilfreich sein [923]. Medizinische und psychosoziale Risikomerkmale können Anhaltspunkte geben, wann eine intensivere Betreuung, Beratung oder ggf. psychotherapeutische oder psychopharmakologische Mitbehandlung sinnvoll ist, wobei psychoonkologische Interventionen am individuellen Bedarf der Patienten und Angehörigen auszurichten sind.

## 11.4. Lebensqualität

### D. Nashan, G. Strittmatter

Die globale Erfassung der Lebensqualität (LQ) mit einer Darstellung funktioneller und symptomatischer Variablen sollte ein Standard sein und durch differenzierte Erfassungsinstrumente im Verlauf der Erkrankung und assoziiert zu Therapien ausgeführt werden. Differenzierte Langzeitmessungen sind durch longitudinale Studien mit einer symptomadaptierten, validierten Erfassung zu sichern.

Eine methodische Umsetzung der Erfassung von LQ im klinischen Alltag ist wünschenswert, da gezielte Interventionen abzuleiten sind. Schlüssige Evidenzen für den nachweislichen Benefit von Interventionen auf das Überleben liegen bisher nicht vor. Interventionen können einzelne Dimensionen der Lebensqualität positiv beeinflussen [254, 286].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health-related Quality of Life“, HRQOL) stellt ein latentes Konstrukt dar, das nicht direkt beobachtbar ist, sondern nur indirekt über Indikatoren operationalisiert werden kann. Erhebungsinstrumente sind sowohl unidimensionale Verfahren (Globalfragen) als auch multidimensionale Verfahren. Instrumente zur Erfassung der LQ lassen sich in krankheitsübergreifende (generische) und krankheitsspezifische Verfahren klassifizieren. Ein weitgehender Konsens darüber besteht, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur sinnvoll aus der subjektiven Sicht der Betroffenen erfasst werden kann [924].

Es besteht keine allgemeinverbindliche Definition des Begriffs „gesundheitsbezogene Lebensqualität“; entsprechend wird eine operationale Definition als ein multidimensionales Konstrukt, das körperliche, emotionale, mentale, soziale, spirituelle und verhaltensbezogenen Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit beinhaltet, herangezogen.

Häufig eingesetzte krankheitsübergreifende Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität von Melanompatienten sind: „EORTC QLQ-C30“, „Short Form-36“ (SF-36), „Brief Symptom Inventory“ (BSI), „Global Quality of Life Scale“ (GLQ-8) und „Quality of Well-Being Self-administered Questionnaire“ (QWB-SA). Des Weiteren eingesetzte Instrumente sind der Fragebogen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Melanompatienten (FACT-M), zudem FACT-BRM für Zytokintherapie und FACT-F für

„Fatigue“, „State Trait Anxiety Inventory“ (STAI) und „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) für Angst und Depression [917, 925-927]. Weitere Module wie der „Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire“ (CTSQ,) zur Erfassung der LQ unter Therapie sind in der Entwicklung [928].

Die Lebensqualität wird wesentlich bestimmt durch das Vorliegen oder die Abwesenheit von subjektiv als belastend erlebten Problemen. Im speziell für Hauttumorpatienten entwickelten Hornheider Fragebogen (HF) bietet die differenzierte Belastungserfassung in den 8 relevanten Belastungsbereichen eine gewichtete multidimensionale Selbsteinschätzung und damit entscheidende Indikatoren zur indirekten Bestimmung der LQ und Ansatzpunkte zur Verbesserung der Lebensqualität. Das Überschreiten dimensionspezifischer Belastungsschwellenwerte zeigt den Betreuungsbedarf an und erlaubt die direkte Zuordnung von Interventionen, welche die gezielte Entlastung des einzelnen Patienten und damit die Verbesserung seiner Lebensqualität zum Ziel haben [919].

Fatigue stellt auch für Melanompatienten ein herausragendes Kriterium der Lebensqualität dar. Die Bedeutung zeigt sich in der Erfassung vergleichbarer Dimensionen (physisches, psychisches, emotionales und kognitives Befinden) wie auch der Inzidenz einer „cancer-related fatigue“, von der 50–90 % der Patienten betroffen sind [929]. 31 verschiedene Skalen zur Erfassung von Fatigue sind möglich [930], wovon jedoch nur wenige beim malignen Melanom bisher eingesetzt wurden. Vornehmlich sind stellvertretend der „EORTC-QLQ C30“ und die „Common Toxicity Criteria“ genutzt worden [931].

Die Abgrenzung von Fatigue und Depression stellt sich, wenn auch schwierig, zunehmend als notwendig heraus, da gezielte psychoonkologische und medikamentöse Empfehlungen erarbeitet werden [932].

Entsprechend einzelner Erfassungen weisen Melanompatienten nicht unbedingt eine schlechtere LQ im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und anderen Tumorkollektiven auf [918]. Einbrüche ihrer LQ erfahren Patienten in der primären Diagnosephase, im Krankheitsprogress und unter systemischen Therapien [581, 590, 595, 910, 927, 933, 934]. Prädisponierende Einflussfaktoren für den Verlauf der LQ sind bisher unzureichend validiert, wenn auch einzelne Untersuchungen auf die negative Korrelation von weiblichem Geschlecht, bestehender Depression, schlechterem Sozialstatus und mangelndem Coping hinweisen [913, 935].

#### **Fazit:**

Der Einfluss der Lebensqualität auf die Compliance, konsequente Therapiedurchführung und möglicherweise assoziiert mit einem besseren Krankheitsverlauf (rezidivfreies Überleben) unterstreichen die Bedeutung der Erfassung der LQ. Grundlegend ist eine gezielte, spezifische Erfassung zu fordern, da erst diese eine adaptierte Therapie erlaubt und damit verbundene Symptombesserungen erfassbar macht.

## **11.5. Schmerztherapie**

Bezüglich der Schmerztherapie sei auf das entsprechende Kapitel in der S3-Leitlinie Palliativmedizin unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html> verwiesen.

## 11.6. Antiemetische Therapie

Bezüglich der antiemetischen Therapie sei auf das entsprechende Kapitel in der S3-Leitlinie Supportivtherapie unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.

## 11.7. Lymphödem

**D. Nshan, J. Hübner**

Relevante Formen der Lymphödeme beim Melanom beruhen auf einer Verlegung des Lymphabflusses durch den Tumor oder werden sekundär durch Therapien induziert [936] wie z. B. durch

- Operationen, insbesondere Lymphadenektomien [937],
- Radiatio [938]
- Extremitätenperfusion [939].

Unbehandelt kann ein chronisch persistierendes Lymphödem entstehen.

Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist eine optimale Rückbildung der vermehrten interstitiellen Ansammlung von Gewebsflüssigkeit, Erhalt und Optimierung von Körperfunktionen.

Bezüglich der Anamneseerhebung und diagnostischer Maßnahmen sei auf die Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“ hingewiesen. (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>). Eine mögliche klinische Stadieneinteilung umfasst:

- Stadium I: Ödem von weicher Konsistenz, Hochlagern reduziert Schwellung
- Stadium II: Ödem mit sekundären Gewebsveränderungen, Hochlagern ohne Wirkung
- Stadium III: Elephantiastische harte Schwellung, häufig lobuläre Form mit typischen Hautveränderungen

### Fazit:

Grundsätzliche therapeutische Verfahren sind die komplexe physikalische Entstauungstherapie, die manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapien und entstauende Bewegungsübungen. Die Hautpflege und psychoonkologische Betreuung sollten in das Behandlungskonzept integriert sein.

Eine Symptombesserung durch die komplexe physikalische Entstauungstherapie beim Melanom nach inguinaler Lymphknotenoperation ließ sich nachweisen [940].

Eine gut angeleitete körperliche Aktivität postoperativ führt weder zu einer vermehrten Entwicklung von neuen Lymphödemem noch verstärkt sie bestehende Lymphödeme.

## 11.8. Hämatologische Nebenwirkungen

H. Link

### 11.8.1. Anämie

Bezüglich der tumorthherapie-induzierten Anämie sei auf das entsprechende Kapitel in der S3-Leitlinie Supportivtherapie unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.

### 11.8.2. Substitution von Thrombozyten

Text aus der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer 2008 (1) und DGHO (<http://www.dgho-onkopedia.de>, [http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie\\_Gesamtdokument-deutsch\\_07032011.pdf](http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf))

#### Indikation zur Thrombozytentransfusion

Bei Erwachsenen mit krankheits- oder therapiebedingter passagerer Thrombozytopenie nach Chemotherapie maligner hämatologischer Neoplasien wird ein Trigger von 10 000 Thrombozyten/ $\mu$ l für prophylaktische Plättchentransfusionen empfohlen, wenn keine blutungsrelevanten Begleitumstände vorliegen. Dies wurde vorwiegend bei Patienten mit akuter Leukämie untersucht.

Bei Patienten mit soliden Malignomen und Thrombozytopenie nach Strahlen- oder Chemotherapie werden die Transfusionstrigger wie bei hämatologisch-onkologischen Patienten übernommen. Es fehlen hierzu prospektive Studien. Liegen manifeste Blutungskomplikationen vor (z. B. bei nekrotisierenden soliden Primärtumoren), sind u. U. höhere Plättchenzahlen notwendig (> 50 000/ $\mu$ l).

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung empfohlen bei:

- Erwachsenen mit akuter Leukämie, prophylaktisch erst ab einem Thrombozytenwert von  $\leq 10\,000/\mu\text{l}$  oder bei manifesten Blutungen
- Patienten mit soliden Malignomen ohne zusätzliches Blutungsrisiko erst bei einem Thrombozytenwert  $\leq 10\,000/\mu\text{l}$  oder bei manifesten Blutungen

#### Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken

Zu dieser Gruppe gehören Patienten der o.g. Gruppe mit zusätzlichem Blutungsrisiko. Bei hämatologischen Krankheiten, aber auch bei Patienten mit soliden Tumoren und Chemotherapie-assoziiertes Thrombozytopenie haben sich bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Blutungskomplikationen herauskristallisiert:

Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen bei Thrombozytopenie:

- Infektionen
- klinische Zeichen der Hämorrhagie (z. B. petechiale Blutungen)
- Fieber über 38 °C



- Leukozytose
- plasmatische (pro-hämorrhagische) Gerinnungsstörung
- steiler Thrombozytenzahlabfall
- vorbestehende Nekrosebereiche

Bei thrombozytopenischen Malignompatienten mit einem oder mehreren dieser Risikofaktoren wird in der Regel die prophylaktische Gabe von Plättchenkonzentraten bei Thrombozytenzahlen  $\leq 20\ 000/\mu\text{l}$  empfohlen.

Die Thrombozytentransfusion wird bei hämatologisch-onkologischen und onkologischen Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken empfohlen bei:

- Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren bei einem Thrombozytenwert von  $< 20\ 000/\mu\text{l}$
- bei manifesten Blutungen

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Es stehen zwei Präparate zur Verfügung. Das Pool-TK enthält in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten (von 4–6 Spendern)  $240$  bis  $360 \times 10^9$  Thrombozyten in  $200$  bis  $350$  ml Plasma oder einer Plasmaersatz-Lösung. Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat enthält in der Regel  $200$  bis  $400 \times 10^9$  Thrombozyten in etwa  $200$  bis  $300$  ml Plasma eines Einzelspenders.

### 11.8.3. Neutropenie, febrile Neutropenie, Infektionen

Bezüglich der tumortherapie-induzierten Neutropenie sei auf das entsprechende Kapitel in der S3-Leitlinie Supportivtherapie unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.

## 11.9. Palliativversorgung

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei Melanompatienten im Stadium IV sollte eine frühzeitige Einbindung spezialisierter palliativmedizinischer ambulanter oder stationärer Kompetenz erfolgen. Falls nicht verfügbar, sollte eine entsprechende Beratung stattfinden oder Kontaktadressen vermittelt werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

**M. Meissner, W. Nehls, J. Gärtner, U. Kleeberg, R. Voltz**

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von beispielsweise Schmerzen, Übelkeit, Dyspnoe sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Ein grundlegender Bestandteil

palliativmedizinischer Versorgung ist die Patientenautonomie und -partizipation, was die regelmäßige Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Betroffenen und die aktive Beteiligung der Patienten in die therapeutischen Entscheidungen miteinschließt. An dieser Stelle sei auf die allgemeinen Richtlinien hingewiesen, wie sie in der im Mai 2015 erschienenen ‚S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung‘ (AWMF-Registernummer: 128/001OL) ausführlich beschrieben werden (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>). Dort finden sich auch wesentliche Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin mit einem Behandlungspfad für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.

In den letzten 5 Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten mit einer Melanomerkrankung im Stadium IV durch die neuen Therapieoptionen (z.B. zielgerichtete Therapien und Immuntherapien) wesentlich verbessert und auch ein längerfristiges Überleben eines Teils der Patienten scheint möglich. Trotzdem führt die Erkrankung noch bei einem Großteil der Patienten auch bei Einsatz aller zur Verfügung stehenden chirurgischen, system- und strahlentherapeutischen Maßnahmen auf absehbare Sicht zu einer Reduktion des Allgemeinzustandes und zum Tod. In einer großen Studie von Becker *et al.* konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit malignem Melanom einen hohen Bedarf an palliativer Versorgung haben [941]. Die Patienten leiden zum Teil unter ausgeprägten Symptomen (z. B. Schmerzen, Luftnot) und psychosozialen Beeinträchtigungen [941, 942]. Die palliative Versorgung von Melanompatienten ist noch nicht optimal gewährleistet. So konnte Gallai Serezal *et al.* zeigen, dass bei jedem vierten Melanompatienten vor dem Tode der Bedarf an Palliativversorgung nicht erfasst wurde und bei über einem Viertel der Patienten auch noch in den letzten 4 Wochen vor dem Tode ausgedehnte therapeutische Interventionen durchgeführt wurden [943]. Hier soll eine wesentlich frühzeitigere Einbindung eines palliativmedizinischen Teams erfolgen. Die neuen Therapieoptionen (z.B. zielgerichtete Therapien und Immuntherapien) bieten nicht nur neue vielversprechende Chancen für die Patienten, sondern auch neue komplexe Nebenwirkungsprofile. Es kommt beispielsweise bei einem Teil der Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität. So geht die Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Ipilimumab mit einem erhöhten Risiko für eine ausgeprägte Fatigue einher [944]. Ähnliches wurde für die Kombination aus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor beschrieben [945]. Solche Nebenwirkungen lassen sich in einem interdisziplinären Team mit palliativmedizinischer Beteiligung effektiver angehen.

Um die Patienten und ihr soziales Umfeld auf diese Situation vorzubereiten, empfiehlt die WHO die frühzeitige Einbindung spezialisierter palliativmedizinischer Kompetenz [946]. Die Gründe hierfür sind (I) bestmögliche Symptomlinderung und Lebensqualität durch gemeinsame, interdisziplinäre Behandlung, (II) eine optimierte, bedürfnisorientierte, sektorenübergreifende Versorgung, (III) umfassende Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen in psychosozialen und spirituellen Fragen, (IV) Stärkung des Vertrauens und Vermittlung von Sicherheit in das interdisziplinäre Behandlungsteam durch Koordination von tumorspezifischen und palliativmedizinischen Maßnahmen, (V) Unterstützung bei der Versorgung und Betreuung von Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium durch Koordination stationärer und spezialisierter ambulanter Palliativversorgung [947].

Für eine optimale Betreuung ist wichtig, Patienten und Angehörige frühzeitig über die Möglichkeiten einer umfassenden, multiprofessionellen palliativmedizinischen Versorgung zu informieren [948]. Grundsätzlich soll allen Patienten mit einer

Krebserkrankung der Zugang zu Informationen über Palliativversorgung ermöglicht werden, unabhängig von ihrem Krankheitsstadium (S3-Leitlinie Palliativmedizin). Ein palliativmedizinisches Erstgespräch sollte zum Zeitpunkt einer systemischen Metastasierung erfolgen, wenn keine Interventionen in kurativer Intention mehr zur Verfügung stehen, wie durch ASCO, NCCN und WHO empfohlen [949-954]. Dies trifft auf den Großteil der Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV und im inoperablen Stadium III zu. Auch die Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG e.V. (APM) hat diese ASCO-Empfehlungen übernommen [954]. Idealerweise findet der initiale Patientenkontakt zur Palliativmedizin in vertrauter Umgebung statt. Ziel sollte eine gute Vernetzung von supportivtherapeutischen, palliativtherapeutischen und palliativmedizinischen Maßnahmen sein.

## 12. Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement (QM)

### 12.1. Hattumorzentren

#### C. Garbe

Seit Anfang 2009 werden in Deutschland Hattumorzentren eingerichtet, 58 Zentren wurden bis Mitte 2017 zertifiziert. Die Zertifizierung erfolgt in zwei Phasen:

- Prüfung des Erhebungsbogen Hattumorzentren (download [www.onkoziert.de](http://www.onkoziert.de)) von zwei Fachauditoren, Rücklauf mit Angaben über Abweichungen oder Hinweisen zur Verbesserung (Bewertung des Erhebungsbogens) an das Zentrum.
- Fachaudit, welches von den zwei Fachauditoren durchgeführt wird, die auch den Erhebungsbogen bewertet haben. Es werden nicht nur das Zentrum selbst, sondern auch die kooperierenden Abteilungen besucht.

Das Herzstück des Hattumorzentrums ist die interdisziplinäre Hattumorkonferenz. Hier sollten möglichst viele therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Die Einrichtung einer eigenen Hattumorkonferenz/Hattumorboard mit den Hauptbeteiligten aus Dermatologie, internistischer Onkologie, Chirurgie, Radiologie und Strahlentherapie ist ein wesentlicher Schritt für die Etablierung des Zentrums. Es müssen schriftliche Vereinbarungen mit Hauptbehandlungspartnern und weiteren Behandlungspartnern geschlossen werden. Mindestzahlen in der Behandlung von Hattumorpatienten werden gefordert.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tumordokumentation. Alle Hattumoren müssen elektronisch erfasst und dokumentiert werden. Patientenpfade und SOPs (Standard Operating Procedures) für Behandlungen (Wächterlymphknoten, Systemtherapie etc.) werden vorgelegt. Eine gute Kooperation mit den Einweisern, mit der Psychoonkologie und mit dem Sozialdienst muss gewährleistet sein.

Ziel ist die Koordination der Betreuung und interdisziplinäre Versorgung von Hattumorpatienten entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens. Die Implementierung der vorliegenden S3-Leitlinie spielt hier eine wesentliche Rolle.

### 12.2. Klinische Studien

12.1.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Patienten mit metastasiertem Melanom sollen zur Abstimmung der weiteren Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Hattumorboard vorgestellt werden. Die Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien sollte in jedem Fall geprüft werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

### C. Czeschik, D. Schadendorf

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit trägt wesentlich zur verbesserten Kommunikation der beteiligten Disziplinen als auch der schnelleren Entscheidungsfindung bei. Das interdisziplinäre Hauttumorboard umfasst entscheidungsbefugte Kollegen mit nachgewiesener Erfahrung im spezifischen Entscheidungsfeld. Eine kontinuierliche externe Überprüfung der Behandlungspfade und Entscheidungsbäume trägt zur weiteren Qualitätssteigerung bei.

„Klinische Studien sind ein Instrument zur Bewertung der Effektivität von neuen oder veränderten Interventionen, die ein weites Spektrum an klinischen Maßnahmen umfassen können.

Studien beinhalten häufig eine medikamentöse Therapie, können aber auch auf die Bewertung von neuer Medizintechnik, chirurgischen Methoden, anderen externen Eingriffen (z. B. Strahlentherapie) oder psychosozialen Aspekten ausgelegt sein.

In der Regel wird die Frage gestellt, ob eine neue Therapie besser als die bisherige ist. Es ist üblich, jede Gruppe, die eine neue Therapie erhält, mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, der vor Entscheidung zur Studienteilnahme alternativ die beste verfügbare Therapie nach bisherigen Maßstäben angeboten werden muss.

Die randomisierte klinische Studie (randomised clinical trial, RCT), in der die Patienten nach dem Zufallsprinzip zur Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden, stellt den Goldstandard zur Bewertung neuer therapeutischer Maßnahmen dar.

Zur Durchführung klinischer Studien ist eine signifikante Menge an finanziellen Ressourcen notwendig; es wird das Einverständnis nach adäquater Aufklärung („informed consent“) der Patienten vorausgesetzt und häufig erfordern sie auch die Beteiligung einer größeren Anzahl an Zentren und ärztlichen bzw. anderen medizinischen Mitarbeitern, um eine angemessene Rekrutierung von Studienteilnehmern sicherzustellen und somit eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen [955, 956].

Die kooperative Durchführung von Studien durch verschiedene Arbeitsgruppen mit geeigneten, durchdachten Protokollen und einer strengen Evaluation ist der wahrscheinlich aussichtsreichste Weg in Richtung einer evidenzbasierten Gesundheitsversorgung.

Als Einwand gegen RCTs wird häufig angeführt, dass Studienteilnehmer Risiken eingehen, die bei Therapie außerhalb einer Studie nicht auftreten würden. Andere sehen die Teilnahme an RCTs als vorteilhaft für den Patienten an, da diese mit der besten verfügbaren Versorgung und klinischen Überwachung einhergeht.

Ein Cochrane-Review [955] kam zu dem Ergebnis, dass die Effekte einer Studienteilnahme („trial effects“) unabhängig sowohl von den Effekten der zu vergleichenden Therapien („treatment effects“) als auch von den Unterschieden zwischen den Patienten, die an Studien teilnahmen, und solchen, die nicht teilnahmen, waren. Die Autoren gelangten aufgrund dieser Daten zu dem Schluss, dass die Patienten mit der Teilnahme an einer Studie kein größeres Risiko eingehen als das, dem sie auch bei einer Therapie außerhalb einer klinischen Studie ausgesetzt sind. Auch die Annahme, dass die Ergebnisse von RCTs nicht auf die klinische Praxis übertragen werden können, wird hiermit infrage gestellt. Diese Ergebnisse stellen nach Meinung der Autoren eine geeignete Grundlage dar, um Patienten die Teilnahme an RCTs anzubieten.

Unklarheiten und Unsicherheiten bezüglich der Wirkung einer Therapie können am besten durch Durchführung einer klinischen Studie geklärt werden, vorausgesetzt dass

die Einschlusskriterien für die Studie sich an den Merkmalen der Population orientieren, für die auch in der klinischen Praxis die entsprechende Intervention infrage kommen würde [957].<sup>12</sup>

Studien tragen somit wesentlich zu einem unbeeinflussten Erkenntnisgewinn bei und sind elementare Bausteine der evidenzbasierten Medizin.

## 12.3. Qualitätsindikatoren

### S. Wesselmann

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [1462]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [959]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „AG Qualitätsindikatoren“. Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie geprüft 2018, der neuen starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der aktualisierten Leitlinie, den Ergebnissen der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft [960] und den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG ist im Leitlinienreport dargelegt.

Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden drei neue Indikatoren angenommen. Vorschläge für zwei weitere neue Qualitätsindikatoren wurden ausgearbeitet, bewertet und vorläufig angenommen, jedoch nicht publiziert, da die aktuelle Leitlinienversion hierzu keine starken Leitlinienempfehlungen enthält. Sollten diese im Rahmen eines Amendements oder Aktualisierung konsentiert werden, können diese zwei Qualitätsindikatoren in das bestehende Set aufgenommen werden. Die beiden Indikatoren sind im Leitlinienreport unter dem Kapitel „Qualitätsindikatoren“ beschrieben.

Die drei neuen Qualitätsindikatoren des Updates 2018 kommen zu den sechs bereits bestehenden Indikatoren hinzu. Zwei der bestehenden Qualitätsindikatoren wurden modifiziert (QI 5, Therapeutische Lymphadenektomie und QI 3, Vorstellung Hauttumorboard (vormals QI 12)).

Das finale Set besteht somit aus neun Qualitätsindikatoren.

---

<sup>12</sup> 33. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working, P., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008. S.127

**Tabelle 24: Bewertungstabelle der potenziellen Qualitätsindikatoren**

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

**QI 1: Sicherheitsabstand (1 cm) bei radikaler Exzision (seit 2013)**

<p><b>Zähler:</b> Patienten mit radikaler Exzision mit Sicherheitsabstand 1 cm</p> <p><b>Nenner:</b> Patienten mit einem primären, kutanen Melanom und kurativer radikaler Exzision bei einer Tumordicke <math>\leq 2</math> mm</p>	<p>Empfehlung 4.8</p> <p>Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.</p> <p><i>Stadium:</i> pT1, pT2 <i>Tumordicke nach Breslow:</i> <math>\leq 1-2</math> mm <i>Sicherheitsabstand:</i> 1 cm</p>	<p>EG A, LoE 1a</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Sicherheitsabstand 1 cm bei kurativer radikaler Exzision eines Melanoms mit Tumordicke <math>\leq 2</math> mm</p>
---	--	---

**QI 2: Sicherheitsabstand (2 cm) bei radikaler Exzision (seit 2013)**

<p><b>Zähler:</b> Patienten mit radikaler Exzision mit Sicherheitsabstand 2 cm</p> <p><b>Nenner:</b> Patienten mit einem primären, kutanen Melanom und kurativer radikaler Exzision bei einer Tumordicke <math>&gt; 2</math> mm</p>	<p>Empfehlung 4.8</p> <p>Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.</p> <p><i>Stadium:</i> pT3, pT4 <i>Tumordicke nach Breslow:</i> 2,01-<math>&gt;4,0</math> mm <i>Sicherheitsabstand:</i> 2 cm</p>	<p>EG A, LoE 1a</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Sicherheitsabstand 2 cm bei kurativer radikaler Exzision eines Melanoms mit Tumordicke <math>&gt; 2</math> mm</p>
---	--	---

**QI 3: Vorstellung Hauttumorboard (seit 2013, vormals QI 12, 2018 modifiziert)**

<p><b>Zähler:</b> Patienten, die in dem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt werden</p> <p><b>Nenner:</b> Pat. mit mukosalem Melanom oder kutanem Melanom Stadium IV</p>	<p>Empfehlung 12.1</p> <p>Patienten mit metastasiertem Melanom (ab Stadium III) sollen zur Abstimmung der weiteren Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt werden. Die Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien sollte in jedem Fall geprüft werden.</p>	<p>EK</p> <p>EK</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Vorstellung von Patienten mit mukosalem Melanom oder kutanem Melanom Stadium IV in</p>
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
	<p>Empfehlung 10.8</p> <p>Bei der Behandlung von Schleimhautmelanomen sollen die für die jeweilige anatomische Region zuständigen Fachdisziplinen (z.B. MKG, HNO, Gynäkologie, Urologie, Viszeralchirurgie) mit eingebunden und beteiligt werden.</p>	interdisziplinärem Hauttumorboard

#### QI 4: Wächterlymphknoten-Biopsie (seit 2013)

<p><b>Zähler:</b></p> <p>Patienten bei denen die Wächterlymphknoten-Biopsie durchgeführt wird</p> <p><b>Nenner:</b></p> <p>Patienten mit einem primären, kutanen Melanom <math>\geq</math> pT2a und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung</p>	<p>Empfehlung 4.36</p> <p>Zur Stadienzuordnung soll die Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden.</p>	<p>EG A, LoE 1a</p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst häufig Wächterlymphknoten-Biopsie bei primären, kutanen Melanom <math>\geq</math> pT2a und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung</p>
--	---	---

#### QI 5: Therapeutische Lymphadenektomie (seit 2016 ausgesetzt, 2018 modifiziert)

<p><b>Zähler:</b></p> <p>Patienten mit therapeutischer LAD bei jedem pT und c/pN1b oder c/pN2b oder c/pN3b und M0</p> <p><b>Nenner:</b></p> <p>Patienten mit malignem Melanom mit jedem pT und c/pN1b oder c/pN2b oder c/pN3b und M0</p>	<p>Empfehlung 6.19</p> <p>Die therapeutische LAD soll beim klinischen Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknoten-Sonographie, CT, PET/CT) ohne Hinweis auf Fernmetastasen durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst häufig therapeutische LAD bei klinischem Nachweis einer lymphogenen Metastasierung und fehlendem Hinweis auf Fernmetastasen</p>
--	---	---



Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
<b>QI 6: Beratung Sozialdienst (neu 2018)</b>		
<p><b>Zähler:</b> Anzahl der Patienten, die sozialarbeiterisch beraten wurden</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patienten mit kutanem Melanom</p>	<p>Empfehlung 9.1</p> <p>Patienten mit malignem Melanom sollen über den Rechtsanspruch auf eine Rehabilitationsmaßnahme informiert werden. Das Antragsverfahren sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Krankheitsverarbeitung (gilt dann auch für in situ-Melanome), Funktions- oder Teilhabestörungen bereits im Rahmen der Primärversorgung initiiert werden. Weitere Voraussetzungen sind das Vorliegen von Rehabilitationsfähigkeit und eine positive Rehabilitationsprognose.</p>	<p>EK</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Beratung durch den Sozialdienst bei Patienten mit malignem Melanom</p>
<b>QI 7: Erstlinientherapie kutanes Melanom Stad. IV (neu 2018)</b>		
<p><b>Zähler:</b> Anzahl Patienten mit BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor-Therapie oder Anti-PD-1-basierter Erstlinientherapie</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patienten mit kutanem Melanom Stadium IV mit begonnener, systemischer Erstlinientherapie</p>	<p>Empfehlung 7.12</p> <p>Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden.</p>	<p>EG A, LoE 1b</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor-Therapie oder Anti-PD-1-basierte Erstlinientherapie bei kutanem Melanom Stadium IV</p>
<b>QI 8: Erhebung Mutationsstatus (KIT, BRAF und NRAS) bei mukosalem Melanom (neu 2018)</b>		
<p><b>Zähler:</b> Anzahl Pat. mit Erhebung Mutationsstatus für KIT, BRAF und NRAS</p> <p><b>Nenner:</b></p>	<p>Empfehlung 10.4</p> <p>Bei lokaler Inoperabilität bzw. ab dem Stadium der Lymphknotenmetastasierung soll der Mutationsstatus von mukosalen Melanomen für KIT, BRAF und NRAS erhoben werden.</p>	<p>EK</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Erhebung des Mutationsstatus für KIT, BRAF und NRAS bei</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Alle Patienten mit mukosalem Melanom cT4 und/oder N+		mukosalem Melanom cT4 und/oder N+

#### QI 9: LDH-Bestimmung (seit 2013)

<p><b>Zähler:</b> Patienten mit LDH-Bestimmung</p> <p><b>Nenner:</b> Patienten mit malignem Melanom bei Eintritt Stadium IV</p>	<p>Empfehlung 7.7</p> <p>LDH soll als Teil der aktuellen AJCC-Klassifikation bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.</p>	<p>EG A, LoE 1b</p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig LDH-Bestimmung bei Patienten mit malignem Melanom bei Eintritt Stadium IV</p>
---	---	---

## 13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus lokoregionaler Metastasen .....	113
Abbildung 2: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen .....	113
Abbildung 3: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen.....	120

## 14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009) .....	20
Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung .....	21
Tabelle 3: Konsensusstärke .....	21
Tabelle 4: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009) .....	26
Tabelle 5: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) .....	26
Tabelle 6: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) .....	27
Tabelle 7: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) .....	28
Tabelle 8: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016).....	29
Tabelle 9: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) .....	30
Tabelle 10: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016).....	32
Tabelle 11: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - klinisch (AJCC 2016 / UICC 2016).....	33
Tabelle 12: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016).....	34
Tabelle 13: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB .....	52
Tabelle 14: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III .....	77
Tabelle 15: Übersicht randomisierte Studien zu Interferon-alpha in unterschiedlichen Dosierungen..	111
Tabelle 16: Vergleich Auftreten von Grad-3- und -4-Toxizität Hochdosis versus Niedrigdosis versus Beobachtung in der E1690-Studie [Kirkwood et al. 2000] .....	111
Tabelle 17: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV .....	121
Tabelle 18: Übersicht randomisierte Studie zu BRAF-/MEK-Inhibitoren.....	132
Tabelle 19: Übersicht randomisierte Studien zu Ipilimumab .....	135
Tabelle 20: Übersicht verschiedener Polychemotherapie-Schemata für das metastasierte Melanom...	140
Tabelle 21: TNM/AJCC Klassifikation für mukosale Melanome des oberen Aero-Digestivtraktes (2009) .....	189
Tabelle 22: Mutationsfrequenzen von KIT in mukosalen Melanomen (nach [821]) .....	190
Tabelle 23: Mutationsfrequenzen von BRAF und NRAS in mukosalen Melanomen (nach [829]) .....	191
Tabelle 24: Bewertungstabelle der potenziellen QualitätsindikatorenAbbildungsverzeichnis .....	215

## 15. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
2. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015, Robert-Koch-Institut: Berlin.
3. Saarland, K. 2012 [cited 2012; Available from: <http://www.krebsregister.saarland.de/>].
4. Voss, L.-D., *Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989*. 1999: Urban & Fischer, Mchn. 408.
5. Kaatsch, P., et al., *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8., Auflage ed. 2012: Robert Koch-Institut. 136.
6. Breitbart, E.W., et al., *Systematic skin cancer screening in Northern Germany*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(2): p. 201-11.
7. Elwood, J.M., *Screening for melanoma and options for its evaluation [see comment]*. Journal of medical screening, 1994. **1**(1): p. 22-38.
8. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.
9. Azzola, M.F., et al., *Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center*. Cancer, 2003. **97**(6): p. 1488-98.
10. Gershenwald, J.E., et al., *Melanoma of the Skin*, in *AJCC Cancer Staging Manual*. 2016, Springer International Publishing. p. 563-585.
11. American Joint Committee on Cancer. *Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System*. 2017 [cited 2017 02.Jun.2017].
12. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party, *Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand*. 2008.
13. Benati, E., et al., *Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: an International Dermoscopy Society study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(4): p. 732-736.
14. Blum, A., et al., *Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS)*. Arch Dermatol, 2011. **147**(10): p. 1181-7.
15. Braun, R.P., et al., *Dermoscopy of acral melanoma: a multicenter study on behalf of the international dermoscopy society*. Dermatology, 2013. **227**(4): p. 373-80.
16. Bowling, J., et al., *Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society*. Dermatology, 2007. **214**(1): p. 3-5.
17. Malvey, J., et al., *Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(1): p. 84-95.
18. Menzies, S.W., et al., *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy*. 2003: Mcgraw-Hill Professional. 186.
19. Menzies, S.W. and I. Zalaudek, *Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions*. Arch Dermatol, 2006. **142**(9): p. 1211-2.

20. Bafounta, M.L., et al., *Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests.* Archives of Dermatology, 2001. 137(10): p. 1343-1350.
21. Kittler, H., et al., *Compliance with follow-up and prognosis among patients with thin melanomas.* European Journal of Cancer, 2001. 37(12): p. 1504-1509.
22. Argenziano, G., et al., *Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer.* J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1877-82.
23. Benelli, C., et al., *The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma.* Eur J Dermatol, 1999. 9(6): p. 470-6.
24. Bono, A., et al., *Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry.* Dermatology, 2002. 205(4): p. 362-6.
25. Bono, A., et al., *Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm.* Br J Dermatol, 2006. 155(3): p. 570-3.
26. Carli, P., et al., *The problem of false-positive diagnosis in melanoma screening: the impact of dermoscopy.* Melanoma Res, 2003. 13(2): p. 179-82.
27. Carli, P., et al., *Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study.* J Am Acad Dermatol, 2004. 50(5): p. 683-9.
28. Carli, P., et al., *Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001.* Br J Dermatol, 2004. 150(4): p. 687-92.
29. Cristofolini, M., et al., *Dermoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions.* Melanoma Res, 1994. 4(6): p. 391-4.
30. Dummer, W., K.A. Doehnel, and W. Remy, *[Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma].* Hautarzt, 1993. 44(12): p. 772-6.
31. Stanganelli, I., M. Serafini, and L. Bucch, *A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions.* Dermatology, 2000. 200(1): p. 11-6.
32. Vestergaard, M.E., et al., *Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting.* Br J Dermatol, 2008. 159(3): p. 669-76.
33. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working, P., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.* The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.
34. Dolianitis, C., et al., *Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions.* Arch Dermatol, 2005. 141(8): p. 1008-14.
35. Westerhoff, K., W.H. McCarthy, and S.W. Menzies, *Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy.* British Journal of Dermatology, 2000. 143(5): p. 1016-1020.
36. Binder, 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(2 Pt 1): p. 197-202.
37. Menzies, S.W., et al., *Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma.* Arch Dermatol, 2008. 144(9): p. 1120-7.

38. Ronger, S., et al., *Dermoscopic examination of nail pigmentation*. Arch Dermatol, 2002. **138**(10): p. 1327-33.
39. Haenssle, H.A., et al., *Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(5): p. 980-5.
40. Haenssle, H.A., et al., *Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas*. JAMA Dermatol, 2016. **152**(3): p. 291-8.
41. Kittler, H., et al., *Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging*. Arch Dermatol, 2006. **142**(9): p. 1113-9.
42. Robinson, J.K. and B.J. Nickoloff, *Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients*. Arch Dermatol, 2004. **140**(1): p. 49-56.
43. Menzies, S.W., et al., *Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions*. Arch Dermatol, 2001. **137**(12): p. 1583-9.
44. Menzies, S.W., et al., *Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial*. Br J Dermatol, 2009. **161**(6): p. 1270-7.
45. Tiersten, A.D., et al., *Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome*. J Dermatol Surg Oncol, 1991. **17**(1): p. 44-8.
46. Wang, S.Q., et al., *Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(1): p. 15-20.
47. MacKie, R.M., *Early detection, screening and surveillance for malignant melanoma. A critique of current methods of reducing secondary mortality from malignant melanoma*. Skin Cancer, 1993. **8**(4): p. 269-274.
48. Feit, N.E., S.W. Dusza, and A.A. Marghoob, *Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography*. Br J Dermatol, 2004. **150**(4): p. 706-14.
49. Kelly, J.W., et al., *A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance*. Medical Journal of Australia, 1997. **167**(4): p. 191-194.
50. Goodson, A.G., et al., *Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma*. Dermatol Surg, 2010. **36**(7): p. 1087-98.
51. Stevenson, A.D., et al., *Systematic review of diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for melanoma diagnosis in patients with clinically equivocal skin lesions*. Dermatol Pract Concept, 2013. **3**(4): p. 19-27.
52. Rahman, A., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of the Accuracy of Confocal Microscopy in the Diagnosis of Skin Cancer*. J Cancer Res Therap Oncol, 2015. **1**(1): p. 1-8.
53. Xiong, Y.D., et al., *A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(8): p. 1295-302.
54. Alarcon, I., et al., *Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions*. Br J Dermatol, 2014. **170**(4): p. 802-8.
55. Pellacani, G., et al., *Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study*. Br J Dermatol, 2014. **171**(5): p. 1044-51.

56. Pellacani, G., et al., *Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(3): p. 413-9.
57. Malvehy, J., et al., *Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety*. Br J Dermatol, 2014. **171**(5): p. 1099-107.
58. Seidenari, S., et al., *Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e70682.
59. Balu, M., et al., *Distinguishing between benign and malignant melanocytic nevi by in vivo multiphoton microscopy*. Cancer Res, 2014. **74**(10): p. 2688-97.
60. Elbaum, M., et al., *Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(2): p. 207-18.
61. Monheit, G., et al., *The performance of MelaFind: a prospective multicenter study*. Arch Dermatol, 2011. **147**(2): p. 188-94.
62. Hauschild, A., et al., *To excise or not: impact of MelaFind on German dermatologists' decisions to biopsy atypical lesions*. J Dtsch Dermatol Ges, 2014. **12**(7): p. 606-14.
63. Gambichler, T., et al., *A multicentre pilot study investigating high-definition optical coherence tomography in the differentiation of cutaneous melanoma and melanocytic naevi*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(3): p. 537-41.
64. Lim, L., et al., *Clinical study of noninvasive in vivo melanoma and nonmelanoma skin cancers using multimodal spectral diagnosis*. J Biomed Opt, 2014. **19**(11): p. 117003.
65. Philipsen, P.A., et al., *Diagnosis of malignant melanoma and basal cell carcinoma by in vivo NIR-FT Raman spectroscopy is independent of skin pigmentation*. Photochem Photobiol Sci, 2013. **12**(5): p. 770-6.
66. Tronnier, M., et al., *[Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society]*. Hautarzt, 1997. **48**(10): p. 720-9.
67. Tran, K.T., N.A. Wright, and C.J. Cockerell, *Biopsy of the pigmented lesion--when and how*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(5): p. 852-71.
68. Martin, R.C., 2nd, et al., *Is incisional biopsy of melanoma harmful?* Am J Surg, 2005. **190**(6): p. 913-7.
69. Ng, J.C., et al., *The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service*. Arch Dermatol, 2010. **146**(3): p. 234-9.
70. Pflugfelder, A., et al., *Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies*. Clin Dermatol, 2010. **28**(3): p. 316-8.
71. Stell, V.H., et al., *Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(2): p. 893-8.
72. Sladden, M.J., et al., *Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD004835.
73. Kenady, D.E., B.W. Brown, and C.M. McBride, *Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates*. Surgery, 1982. **92**(4): p. 615-618.



74. Hunger, R.E., et al., *Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: no evidence for improved clinical outcome*. Br J Dermatol, 2014. **171**(6): p. 1391-6.
75. Wheatley, K., et al., *Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation*. Cancer Treat Rev, 2016. **42**: p. 73-81.
76. Veronesi, U. and N. Cascinelli, *Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma*. Arch Surg, 1991. **126**(4): p. 438-41.
77. Kunishige, J.H., D.G. Brodland, and J.A. Zitelli, *Surgical margins for melanoma in situ*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(3): p. 438-44.
78. MacKenzie Ross, A.D., et al., *The Association Between Excision Margins and Local Recurrence in 11,290 Thin (T1) Primary Cutaneous Melanomas: A Case-Control Study*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(4): p. 1082-9.
79. Joyce, K.M., et al., *An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015. **3**(2): p. e301.
80. McLeod, M., et al., *Surgical treatments for lentigo maligna: a review*. Dermatol Surg, 2011. **37**(9): p. 1210-28.
81. Mohrle, M., et al., *[Prognostic parameters and surgical strategies for facial melanomas]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2003. **1**(6): p. 457-63.
82. Stevenson, O. and I. Ahmed, *Lentigo maligna : prognosis and treatment options*. Am J Clin Dermatol, 2005. **6**(3): p. 151-64.
83. Lichte, V., et al., *Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. three-dimensional histology*. Br J Dermatol, 2009. **160**(3): p. 591-9.
84. Loser, C., et al., *Microscopically controlled surgery (MCS)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2010. **8**(11): p. 920-5.
85. Moehrle, M., et al., *"Functional" surgery in subungual melanoma*. Dermatol Surg, 2003. **29**(4): p. 366-74.
86. Mohrle, M., *[Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2003. **1**(11): p. 869-75.
87. Dengel, L., et al., *Skin mapping with punch biopsies for defining margins in melanoma: when you don't know how far to go*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3028-35.
88. Brown, C.D. and J.A. Zitelli, *The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma*. Dermatol Surg, 1995. **21**(4): p. 285-90.
89. Cohen, L.M., et al., *Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections*. Cancer, 1994. **73**(12): p. 2964-2970.
90. Dawn, M.E., A.G. Dawn, and S.J. Miller, *Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review*. Dermatol Surg, 2007. **33**(4): p. 395-402.
91. Dong, X.D., et al., *Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma*. Cancer, 2000. **88**(5): p. 1063-71.
92. Garbe, C. and T. Eigentler, *Treatment of malignant melanoma at the stage of distant metastasis*. Hautarzt, 2004. **55**(2): p. 195-212.

93. Testori, A., et al., *Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma*. Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 6**: p. vi22-9.
94. Wornom, I.L., et al., *Surgery as Palliative Treatment for Distant Metastases of Melanoma*. Annals of Surgery, 1986. **204**(2): p. 181-185.
95. Young, S.E., et al., *Can surgical therapy alone achieve long-term cure of melanoma metastatic to regional nodes?* Cancer journal (Sudbury, Mass.), 2006. **12**(3): p. 207-211.
96. Martinez, S.R. and S.E. Young, *A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(7): p. 614-20.
97. Schwager, S.S., et al., *Management of primary and metastasized melanoma in Germany in the time period 1976-2005: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. Melanoma Res, 2008. **18**(2): p. 112-9.
98. Farshad, A., et al., *A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays*. British Journal of Dermatology, 2002. **146**(6): p. 1042-1046.
99. Harwood, A.R., *Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983. **9**(7): p. 1019-21.
100. Schmid-Wendtner, M.H., et al., *Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(3): p. 477-82.
101. Ang, K.K., et al., *Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(4): p. 795-8.
102. Stevens, G., et al., *Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy*. Cancer, 2000. **88**(1): p. 88-94.
103. Storper, I.S., et al., *The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma*. Am J Otolaryngol, 1993. **14**(6): p. 426-31.
104. Foote, M.C., et al., *Desmoplastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control*. ANZ J Surg, 2008. **78**(4): p. 273-6.
105. Vongtama, R., et al., *Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma*. Head Neck, 2003. **25**(6): p. 423-8.
106. Wasif, N., R.J. Gray, and B.A. Pockaj, *Desmoplastic melanoma - the step-child in the melanoma family?* J Surg Oncol, 2011. **103**(2): p. 158-62.
107. Rule, W.G., et al., *Results of NCCTG N0275 (Alliance) - a phase II trial evaluating resection followed by adjuvant radiation therapy for patients with desmoplastic melanoma*. Cancer Med, 2016. **5**(8): p. 1890-6.
108. Seegenschmiedt, M.H., et al., *Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(3): p. 607-18.
109. Chen, J.Y., et al., *Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases*. Cancer, 2008. **113**(10): p. 2770-2778.
110. Arora, A., et al., *Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma*. Cancer, 2005. **104**(7): p. 1462-1467.
111. LeBoit, P.E., G. Burg, and D. Weedon, *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. 2005: World Health Organization. 356.

112. Garbe, C., et al., *Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice*. J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9**(9): p. 690-9.
113. Piris, A., M.C. Mihm, Jr., and L.M. Duncan, *AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management*. J Cutan Pathol, 2011. **38**(5): p. 394-400.
114. Guitart, J., et al., *Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases*. Arch Dermatol, 2002. **138**(5): p. 603-8.
115. Morris, K.T., et al., *Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 316-22.
116. Kashani-Sabet, M., et al., *Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma*. Arch Dermatol, 2001. **137**(9): p. 1169-73.
117. Sawyer, A., et al., *Does staging computered tomography change management in thick malignant melanoma?* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. **62**(4): p. 453-6.
118. Vereecken, P., et al., *Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005. **19**(1): p. 66-73.
119. Yancovitz, M., et al., *Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 1107-1114.
120. Xing, Y., et al., *Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(2): p. 129-42.
121. Fogarty, G.B. and C. Tartaglia, *The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. **18**(4): p. 360-2.
122. Schlamann, M., et al., *[Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma]*. Rofo, 2008. **180**(2): p. 143-7.
123. Hafner, J., et al., *Baseline staging in cutaneous malignant melanoma*. Br J Dermatol, 2004. **150**(4): p. 677-86.
124. Hofmann, U., et al., *Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival*. Br J Cancer, 2002. **87**(2): p. 151-7.
125. Terhune, M.H., N. Swanson, and T.M. Johnson, *Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma*. Archives of Dermatology, 1998. **134**(5): p. 569-572.
126. Tsao, H., et al., *Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival*. Arch Dermatol, 2004. **140**(1): p. 67-70.
127. Wang, T.S., et al., *Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(3): p. 399-405.
128. Bafounta, M.L., et al., *Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis*. Lancet Oncol, 2004. **5**(11): p. 673-80.
129. Voit, C., et al., *Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 847-52.
130. Ardizzoni, A., et al., *Stage I-II melanoma: the value of metastatic work-up*. Oncology, 1987. **44**(2): p. 87-89.

131. Garbe, C., et al., *Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy*. J Clin Oncol, 2003. **21**(3): p. 520-9.
132. Goerz, G., et al., *[Malignant melanoma: which examinations are useful in staging and follow-up?]*. Dtsch Med Wochenschr, 1986. **111**(33): p. 1230-3.
133. Mocellin, S., G. Zavagno, and D. Nitti, *The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2008. **123**(10): p. 2370-6.
134. Bosserhoff, A.K., et al., *Melanoma-inhibiting activity, a novel serum marker for progression of malignant melanoma*. Cancer Res, 1997. **57**(15): p. 3149-53.
135. Garbe, C., et al., *Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1737-1745.
136. Hofmann, M.A., et al., *Diagnostic value of melanoma inhibitory activity serum marker in the follow-up of patients with stage I or II cutaneous melanoma*. Melanoma Res, 2009. **19**(1): p. 17-23.
137. Krahn, G., et al., *S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase*. Anticancer Research, 2001. **21**(2B): p. 1311-1316.
138. Auge, J.M., et al., *S-100beta and MIA in advanced melanoma in relation to prognostic factors*. Anticancer Res, 2005. **25**(3A): p. 1779-82.
139. Schmitz, C., et al., *Comparative study on the clinical use of protein S-100B and MIA (melanoma inhibitory activity) in melanoma patients*. Anticancer Research, 2000. **20**(6D): p. 5059-5063.
140. Dumitrascu, G., et al., *Serum markers in skin melanoma--preliminary study*. Roumanian archives of microbiology and immunology, 2009. **68**(3): p. 125-135.
141. Meral, R., et al., *Prognostic significance of melanoma inhibiting activity levels in malignant melanoma*. Melanoma Res, 2001. **11**(6): p. 627-32.
142. Tas, F., et al., *Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma*. Am J Clin Oncol, 2004. **27**(3): p. 225-8.
143. Juergensen, A., et al., *Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100 beta*. Tumour Biol, 2001. **22**(1): p. 54-8.
144. Garnier, J.P., et al., *Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma*. Eur J Cancer, 2007. **43**(4): p. 816-21.
145. Veit-Haibach, P., et al., *Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(6): p. 910-8.
146. Minn, H. and P. Vihinen, *Melanoma imaging with highly specific PET probes: ready for prime time?* J Nucl Med, 2011. **52**(1): p. 5-7.
147. Jimenez-Requena, F., et al., *Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(2): p. 284-300.
148. Krug, B., et al., *The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(7): p. 1434-5; author reply 1436-7.
149. Clark, P.B., et al., *Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma*. Arch Surg, 2006. **141**(3): p. 284-8.

150. El-Maraghi, R.H. and A.Z. Kielar, *PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis*. J Am Coll Radiol, 2008. 5(8): p. 924-31.
151. Klode, J., et al., *Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American Joint Committee on Cancer stages I and II*. Dermatol Surg, 2010. 36(4): p. 439-45.
152. Maubec, E., et al., *F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm*. Melanoma Res, 2007. 17(3): p. 147-54.
153. Revel, A., et al., *La TEP-TDM au 18FDG a-t-elle un intérêt dans la stadification ganglionnaire des mélanomes malins cutanés cervicofaciaux bénéficiant de la technique du ganglion sentinelle ? À propos de 22 cas*. Médecine Nucléaire, 2010. 34(9): p. 528-539.
154. Singh, B., et al., *Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma*. Melanoma Res, 2008. 18(5): p. 346-52.
155. Veit-Haibach, P., et al., *Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. 36(6): p. 910-8.
156. Kersey, P.A., et al., *The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma*. Br J Surg, 1985. 72(8): p. 614-7.
157. Khansur, T., J. Sanders, and S.K. Das, *Evaluation of staging workup in malignant melanoma*. Arch Surg, 1989. 124(7): p. 847-9.
158. Zartman, G.M., M.R. Thomas, and W.A. Robinson, *Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanoma*. J Surg Oncol, 1987. 35(3): p. 163-4.
159. van der Ploeg, I.M., et al., *The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(6): p. 1537-42.
160. Kunte, C., et al., *Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma*. Melanoma Res, 2010. 20(4): p. 330-7.
161. Mays, M.P., et al., *Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy?* Cancer, 2010. 116(6): p. 1535-1544.
162. McMasters, K.M., et al., *Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma*. Surgery, 2001. 130(2): p. 151-156.
163. Morton, D.L., et al., *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. N Engl J Med, 2006. 355(13): p. 1307-17.
164. Testori, A., et al., *Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI)*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(7): p. 2018-27.
165. Valsecchi, M.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2011. 29(11): p. 1479-87.
166. Warycha, M., et al., *Metaanalysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma ( $\leq 1$  mm)*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. 60(3): p. AB10.
167. Leiter, U., et al., *Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(1): p. 129-37.

168. Satzger, I., et al., *Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(2): p. 514-20.
169. Kretschmer, L., et al., *Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection*. *Melanoma Res*, 2008. **18**(1): p. 16-21.
170. Morton, D.L., et al., *Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial*. *Ann Surg*, 2005. **242**(3): p. 302-11; discussion 311-3.
171. Roaten, J.B., et al., *Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma*. *Arch Surg*, 2005. **140**(1): p. 85-9.
172. Nguyen, C.L., et al., *Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status*. *Am J Surg*, 2001. **181**(1): p. 8-11.
173. Taylor, R.C., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007. **25**(7): p. 869-875.
174. Kretschmer, L., et al., *Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma*. *Int J Cancer*, 2011. **129**(6): p. 1435-42.
175. Gutzmer, R., et al., *Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008. **6**(3): p. 198-203.
176. Scoggins, C.R., et al., *Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma*. *Arch Surg*, 2010. **145**(7): p. 622-7.
177. Dadras, S.S., et al., *Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes*. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 2005. **18**(9): p. 1232-1242.
178. Doeden, K., et al., *Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis*. *J Cutan Pathol*, 2009. **36**(7): p. 772-80.
179. Massi, D., et al., *Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case-control study*. *J Clin Pathol*, 2006. **59**(2): p. 166-73.
180. Paek, S.C., et al., *The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma*. *Cancer*, 2007. **109**(1): p. 100-108.
181. Puleo, C.A., et al., *Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered?* *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 2005. **12**(4): p. 230-235.
182. Socrier, Y., et al., *Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients*. *Br J Dermatol*, 2010. **162**(4): p. 830-4.
183. Kaur, M.R., et al., *Melanoma histopathology reporting: are we complying with the National Minimum Dataset?* *J Clin Pathol*, 2007. **60**(10): p. 1121-3.
184. Leong, W.L., D.M. Ghazarian, and D.R. McCreedy, *Previous wide local excision of primary melanoma is not a contraindication for sentinel lymph node biopsy of the trunk and extremity*. *J Surg Oncol*, 2003. **82**(3): p. 143-6.
185. McCreedy, D.R., et al., *Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma*. *Can J Surg*, 2001. **44**(6): p. 432-4.

186. Alazraki, N., et al., *Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of Intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0*. Journal of Nuclear Medicine, 2002. **43**(10): p. 1414-1418.
187. Chakera, A.H., et al., *EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(10): p. 1713-42.
188. Cochran, A.J., et al., *The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies*. Cancer, 2000. **89**(2): p. 236-241.
189. Satzger, I., et al., *Sentinel node biopsy in malignant melanoma*. Onkologe, 2010. **16**(12): p. 1140-1149.
190. Vogt, H., et al., *[Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis]*. Nuklearmedizin, 2010. **49**(4): p. 167-72; quiz N19.
191. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4): p. 392-9.
192. Even-Sapir, E., et al., *Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system*. Journal of Nuclear Medicine, 2003. **44**(9): p. 1413-1420.
193. Mar, M.V., et al., *Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging*. J Nucl Med Technol, 2007. **35**(1): p. 10-6; quiz 17-20.
194. Dengel, L.T., et al., *Intraoperative imaging guidance for sentinel node biopsy in melanoma using a mobile gamma camera*. Ann Surg, 2011. **253**(4): p. 774-8.
195. Vidal-Sicart, S., et al., *Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult-to-locate sentinel nodes*. J Nucl Med, 2010. **51**(8): p. 1219-25.
196. Chakera, A.H., et al., *One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(6): p. 928-37.
197. Wendler, T., et al., *First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(8): p. 1452-61.
198. Bostick, P., et al., *Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins*. Arch Surg, 1999. **134**(1): p. 43-9.
199. Kretschmer, L., et al., *[Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignant melanoma -- blue dye alone versus blue dye plus gamma detection]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. **3**(8): p. 615-22.
200. King, T.A., et al., *A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2004. **11**(5): p. 535-41.
201. Lloyd, M.S., et al., *Contraindications to sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma*. Br J Plast Surg, 2004. **57**(8): p. 725-7.
202. Abrahamsen, H.N., et al., *Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision*. Cancer, 2004. **100**(8): p. 1683-1691.
203. Cook, M.G., et al., *The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma*. J Pathol, 2003. **200**(3): p. 314-9.

204. Gietema, H.A., et al., *Sentinel lymph node investigation in melanoma: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry*. J Clin Pathol, 2004. 57(6): p. 618-20.
205. Spanknebel, K., et al., *Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis*. Am J Surg Pathol, 2005. 29(3): p. 305-17.
206. Mitteldorf, C., et al., *Cutting a sentinel lymph node into slices is the optimal first step for examination of sentinel lymph nodes in melanoma patients*. Mod Pathol, 2009. 22(12): p. 1622-7.
207. Satzger, I., et al., *Prognostic significance of histopathological parameters in sentinel nodes of melanoma patients*. Histopathology, 2007. 50(6): p. 764-772.
208. Starz, H., et al., *A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma*. Cancer, 2001. 91(11): p. 2110-2121.
209. van Akkooi, A.C., et al., *Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden*. Eur J Cancer, 2009. 45(16): p. 2736-42.
210. Meier, A., et al., *Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes--an analysis of 697 patients from a single center*. Cancer, 2010. 116(13): p. 3178-88.
211. Starz, H., K. Siedlecki, and B.R. Balda, *Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma*. Ann Surg Oncol, 2004. 11(3 Suppl): p. 162S-8S.
212. van Akkooi, A.C., et al., *Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?* Ann Oncol, 2006. 17(10): p. 1578-85.
213. Negrier, S., et al., *[Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations]*. Ann Dermatol Venereol, 2005. 132(12 Pt 2): p. 10S3-10S85.
214. Stojadinovic, A., et al., *Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma*. Ann Surg, 2002. 235(1): p. 92-8.
215. Blaheta, H.J., et al., *Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma*. J Invest Dermatol, 2000. 114(4): p. 637-42.
216. Kuo, C.T., et al., *Prediction of disease outcome in melanoma patients by molecular analysis of paraffin-embedded sentinel lymph nodes*. J Clin Oncol, 2003. 21(19): p. 3566-72.
217. Palmieri, G., et al., *Detection of occult melanoma cells in paraffin-embedded histologically negative sentinel lymph nodes using a reverse transcriptase polymerase chain reaction assay*. Journal of Clinical Oncology, 2001. 19(5): p. 1437-1443.
218. Ribuffo, D., et al., *Prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-negative sentinel nodes in malignant melanoma*. Ann Surg Oncol, 2003. 10(4): p. 396-402.
219. Rimoldi, D., et al., *Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes from melanoma patients: direct comparison of multimarker molecular and immunopathological methods*. Melanoma Res, 2003. 13(5): p. 511-20.
220. Gutzmer, R., et al., *Specificity of tyrosinase and HMB45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies*. Histopathology, 2002. 41(6): p. 510-518.



221. Murali, R., et al., *Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(29): p. 4441-9.
222. Satzger, I., et al., *Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(6): p. 1723-32.
223. Scolyer, R.A., et al., *Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma*. Am J Clin Pathol, 2004. **122**(4): p. 532-9.
224. Dewar, D.J., et al., *The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3345-9.
225. Murali, R., et al., *Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma*. Cancer, 2009. **115**(21): p. 5026-5037.
226. Balch, C.M., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases*. J Clin Oncol, 2010. **28**(14): p. 2452-9.
227. van der Ploeg, I.M., et al., *Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 301-4.
228. Debarbieux, S., et al., *Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection*. Br J Dermatol, 2007. **157**(1): p. 58-67.
229. Riber-Hansen, R., et al., *Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival*. Histopathology, 2009. **54**(7): p. 796-803.
230. Van Der Ploeg, A.P., et al., *Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria*. J Clin Oncol, 2011. **29**(16): p. 2206-14.
231. Frankel, T.L., et al., *Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(9): p. 2403-11.
232. Satzger, I., et al., *Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(8): p. 1175-80.
233. van der Ploeg, I.M., et al., *Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node?* Ann Surg, 2009. **249**(6): p. 1003-7.
234. Kappauf, H.W., *Kommunikation in der Onkologie*. Der Onkologe, 2004. **10**(11): p. 1251-1260.
235. Schroder, C., G. Schmutzer, and E. Braehler, *[Representative survey of german people concerning enlightenment and patient directive in a case of terminal illness]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2002. **52**(5): p. 236-43.
236. Baile, W.F., et al., *SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer*. Oncologist, 2000. **5**(4): p. 302-11.
237. Keller, M. and A. Werner, *Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten*. Der Onkologe, 2006. **12**(1): p. 55-61.
238. Harrison, J.D., et al., *What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review*. Support Care Cancer, 2009. **17**(8): p. 1117-28.

239. Kleeberg, U.R., et al., *Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study*. Support Care Cancer, 2005. **13**(5): p. 303-10.
240. Sanson-Fisher, R., et al., *The unmet supportive care needs of patients with cancer. Supportive Care Review Group*. Cancer, 2000. **88**(1): p. 226-237.
241. de Haes, H. and S. Teunissen, *Communication in palliative care: a review of recent literature*. Curr Opin Oncol, 2005. **17**(4): p. 345-50.
242. Fallowfield, L. and V. Jenkins, *Communicating sad, bad, and difficult news in medicine*. Lancet, 2004. **363**(9405): p. 312-319.
243. Fukui, S., et al., *A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer*. Cancer, 2008. **113**(6): p. 1462-1470.
244. Ong, L.M., et al., *Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction*. Patient Educ Couns, 2000. **41**(2): p. 145-56.
245. Schofield, P.E., et al., *Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer*. Ann Oncol, 2003. **14**(1): p. 48-56.
246. Lienard, A., et al., *Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three-person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians*. Psychooncology, 2008. **17**(5): p. 488-96.
247. Razavi, D., et al., *How to optimize physicians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of posttraining consolidation workshops*. J Clin Oncol, 2003. **21**(16): p. 3141-9.
248. Butow, P., et al., *Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context?* Patient Educ Couns, 2010. **78**(2): p. 261-8.
249. Edwards, A. and G. Elwyn, *Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision*. Health Expect, 2006. **9**(4): p. 307-20.
250. Back, A.L., et al., *Teaching communication skills to medical oncology fellows*. J Clin Oncol, 2003. **21**(12): p. 2433-6.
251. Dowsett, S.M., et al., *Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach*. Psychooncology, 2000. **9**(2): p. 147-56.
252. Stiefel, F., N. Favre, and J.N. Despland, *Communication skills training in oncology: it works!* Recent Results Cancer Res, 2006. **168**: p. 113-9.
253. Fallowfield, L. and V. Jenkins, *Effective communication skills are the key to good cancer care*. Eur J Cancer, 1999. **35**(11): p. 1592-7.
254. Fawzy, N.W., *A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients*. Cancer Nurs, 1995. **18**(6): p. 427-38.
255. Derdiarian, A.K., *Effects of information on recently diagnosed cancer patients' and spouses' satisfaction with care*. Cancer Nurs, 1989. **12**(5): p. 285-92.
256. Martinez, L.S., et al., *Patient-clinician information engagement increases treatment decision satisfaction among cancer patients through feeling of being informed*. Patient Educ Couns, 2009. **77**(3): p. 384-90.

257. Belvedere, O., et al., *Information given to cancer patients on diagnosis, prognosis and treatment: the clinical oncologist's perspective*. Eur J Cancer, 2004. **40**(12): p. 1850-4.
258. Innes, S. and S. Payne, *Advanced cancer patients' prognostic information preferences: a review*. Palliat Med, 2009. **23**(1): p. 29-39.
259. Kaplowitz, S.A., S. Campo, and W.T. Chiu, *Cancer patients' desires for communication of prognosis information*. Health Commun, 2002. **14**(2): p. 221-41.
260. Adams, E., M. Boulton, and E. Watson, *The information needs of partners and family members of cancer patients: a systematic literature review*. Patient Educ Couns, 2009. **77**(2): p. 179-86.
261. Ankem, K., *Factors influencing information needs among cancer patients: A meta-analysis*. Library & Information Science Research, 2006. **28**(1): p. 7-23.
262. Cox, A., et al., *Information needs and experiences: an audit of UK cancer patients*. Eur J Oncol Nurs, 2006. **10**(4): p. 263-72.
263. Elkin, E.B., et al., *Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5275-80.
264. Jansen, J., et al., *Does age really matter? Recall of information presented to newly referred patients with cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5450-7.
265. Jenkins, V., L. Fallowfield, and J. Saul, *Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres*. Br J Cancer, 2001. **84**(1): p. 48-51.
266. Kirschning, S. and E. von Kardorff, *[Which information relatives of patients with cancer are searching for? Are the findings helpful for coping and care?]*. Med Klin (Munich), 2007. **102**(2): p. 136-40.
267. Pinquart, M. and P.R. Duberstein, *Information needs and decision-making processes in older cancer patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2004. **51**(1): p. 69-80.
268. Arraras, J.I., et al., *An international validation study of the EORTC QLQ-INFO25 questionnaire: an instrument to assess the information given to cancer patients*. Eur J Cancer, 2010. **46**(15): p. 2726-38.
269. Arraras, J.I., et al., *EORTC QLQ-INFO26: a questionnaire to assess information given to cancer patients a preliminary analysis in eight countries*. Psychooncology, 2007. **16**(3): p. 249-54.
270. Arraras, J.I., et al., *Development of a questionnaire to evaluate the information needs of cancer patients: the EORTC questionnaire*. Patient Educ Couns, 2004. **54**(2): p. 235-41.
271. Manne, S. and S. Lessin, *Prevalence and correlates of sun protection and skin self-examination practices among cutaneous malignant melanoma survivors*. J Behav Med, 2006. **29**(5): p. 419-34.
272. Uliasz, A. and M. Lebwohl, *Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma*. Int J Dermatol, 2007. **46**(6): p. 575-7.
273. Manne, S., et al., *Sun protection and skin surveillance practices among relatives of patients with malignant melanoma: prevalence and predictors*. Prev Med, 2004. **39**(1): p. 36-47.
274. Parker, P.A., et al., *Breaking bad news about cancer: Patients' preferences for communication*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(7): p. 2049-2056.
275. Voogt, E., et al., *Information needs of patients with incurable cancer*. Support Care Cancer, 2005. **13**(11): p. 943-8.

276. Feldman-Stewart, D., et al., *Overall information needs of early-stage prostate cancer patients over a decade: highly variable and remarkably stable*. Support Care Cancer, 2009. 17(4): p. 429-35.
277. Frojd, C. and L. Von Essen, *Is doctors' ability to identify cancer patients' worry and wish for information related to doctors' self-efficacy with regard to communicating about difficult matters?* Eur J Cancer Care (Engl), 2006. 15(4): p. 371-8.
278. Katz, V.L., R.M. Farmer, and D. Dotters, *Focus on primary care: from nevus to neoplasm: myths of melanoma in pregnancy*. Obstet Gynecol Surv, 2002. 57(2): p. 112-9.
279. Schwartz, J.L., E.L. Mozurkewich, and T.M. Johnson, *Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant*. Cancer, 2003. 97(9): p. 2130-2133.
280. Wallace, W.H.B., R.A. Anderson, and D.S. Irvine, *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* The Lancet Oncology, 2005. 6(4): p. 209-218.
281. Bramlette, T.B., et al., *Interferon Alfa-2b or not 2b? Significant differences exist in the decision-making process between melanoma patients who accept or decline high-dose adjuvant interferon Alfa-2b treatment*. Dermatol Surg, 2007. 33(1): p. 11-6.
282. Brandberg, Y., et al., *Six-month follow-up of effects of an information programme for patients with malignant melanoma*. Patient Educ Couns, 1996. 28(2): p. 201-8.
283. Passalacqua, R., et al., *Effects of media information on cancer patients' opinions, feelings, decision-making process and physician-patient communication*. Cancer, 2004. 100(5): p. 1077-1084.
284. Boesen, E.H., et al., *Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study*. J Clin Oncol, 2005. 23(6): p. 1270-7.
285. Fawzy, F.I., A.L. Canada, and N.W. Fawzy, *Malignant melanoma - Effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up*. Archives of General Psychiatry, 2003. 60(1): p. 100-103.
286. Trask, P.C., et al., *Cognitive-behavioral intervention for distress in patients with melanoma: comparison with standard medical care and impact on quality of life*. Cancer, 2003. 98(4): p. 854-864.
287. Buhles, N. and C. Sander, *[Dermato-oncological rehabilitation]*. Hautarzt, 2005. 56(7): p. 659-64.
288. Lehmann, C., U. Koch, and A. Mehnert, *Die Bedeutung der Arzt-Patient-Kommunikation für die psychische Belastung und Inanspruchnahme von Unterstützungsangeboten bei Krebspatienten. Ein Literaturüberblick über den gegenwärtigen Forschungsstand unter besonderer Berücksichtigung patientenseitiger Präferenzen.I*. PpMP, 2009(259): p. 253-263.
289. Mager, W.M. and M.A. Andrykowski, *Communication in the cancer 'bad news' consultation: patient perceptions and psychological adjustment*. Psycho-oncology, 2002. 11(1): p. 35-46.
290. Bergelt, C. and M. Härter, *Partizipative Entscheidungsfindung: der Patient als Partner*. best practice onkologie, 2010(5): p. 49-55.
291. Keller, M. and J. Zwingmann, *Arzt-Patient-Kommunikation in der Onkologie*. Forum, 2009(24): p. 39-42.
292. Ramirez, A.J., et al., *Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians*. British journal of cancer, 1995. 71(6): p. 1263-1269.

293. Bartsch, H.H., *Kommunikation und gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Krebspatienten*. Forum, 2005(2): p. 43-46.
294. Fallowfield, L., et al., *Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9307): p. 650-656.
295. Gysels, M., A. Richardson, and I.J. Higginson, *Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of effectiveness*. Support Care Cancer, 2004. **12**(10): p. 692-700.
296. Hack, T.F., et al., *The communication goals and needs of cancer patients: a review*. Psychooncology, 2005. **14**(10): p. 831-45; discussion 846-7.
297. Fallowfield, L., et al., *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. Br J Cancer, 2001. **84**(8): p. 1011-5.
298. Keller, M., et al., *Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach*. Ann Oncol, 2004. **15**(8): p. 1243-9.
299. Missiha, S.B., N. Solish, and L. From, *Characterizing anxiety in melanoma patients*. J Cutan Med Surg, 2003. **7**(6): p. 443-8.
300. Sollner, W., et al., *Need for supportive counselling--the professionals' versus the patients' perspective. A survey in a representative sample of 236 melanoma patients*. Psychother Psychosom, 1998. **67**(2): p. 94-104.
301. Girgis, A. and R.W. Sanson-Fisher, *Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners*. J Clin Oncol, 1995. **13**(9): p. 2449-56.
302. Ptacek, J.T. and T.L. Eberhardt, *Breaking bad news. A review of the literature*. JAMA, 1996. **276**(6): p. 496-502.
303. Schofield, P.E., et al., *Hearing the bad news of a cancer diagnosis: the Australian melanoma patient's perspective*. Ann Oncol, 2001. **12**(3): p. 365-71.
304. Holland, J.C. and J.H. Rowland, *Handbook of Psychooncology. Psychological Care of the Patient with Cancer*. Oxford University Press . 1989.
305. Erim, Y., *Interkulturelle Kommunikation in der psychoonkologischen Arbeit mit Migranten*. FORUM, 2009(26): p. 43-47.
306. Ptacek, J.T. and J.J. Ptacek, *Patients' perceptions of receiving bad news about cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(21): p. 4160-4164.
307. Kissane, D.W., et al., *Psychological morbidity in the families of patients with cancer*. Psychooncology, 1994(3): p. 47-56.
308. Kneier, A.W., *Coping with melanoma - ten strategies that promote psychological adjustment*. Surgical Clinics of North America, 2003. **83**(2): p. 417-+.
309. Strittmatter, G., *Einbeziehung der Familie in die Krankenbetreuung und begleitende Familientherapie*. Schattauer Verlag; (im Druck). 2011. **3. Auflage**.
310. Merckaert, I., et al., *Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs*. Psychooncology, 2010. **19**(2): p. 141-9.
311. Gebest, H.J. and B. Hiller, *Kommunikationsmedium Internet*. FORUM, 2009(24): p. 54-57.

312. Herman, K., et al., *Stage III thick (>4.0 mm) lower extremity melanoma: is timing of lymph node involvement a prognostic factor?* World J Surg, 2009. **33**(3): p. 469-74.
313. Roses, D.F., et al., *Survival with regional and distant metastases from cutaneous malignant melanoma.* Surg Gynecol Obstet, 1991. **172**(4): p. 262-8.
314. Weide, B., et al., *Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up.* Cancer Immunology Immunotherapy, 2011. **60**(4): p. 487-493.
315. Balch, C.M., et al., *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma.* J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3635-48.
316. Kim, C.J., et al., *The new melanoma staging system.* Cancer Control, 2002. **9**(1): p. 9-15.
317. Francken, A.B., et al., *Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma.* Br J Surg, 2008. **95**(11): p. 1401-7.
318. Leiter, U., et al., *Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry.* J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(1): p. 37-45.
319. Uren, R.F., et al., *High-resolution ultrasound to diagnose melanoma metastases in patients with clinically palpable lymph nodes.* Australas Radiol, 1999. **43**(2): p. 148-52.
320. Pfannenber, C., et al., *Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma.* Eur J Cancer, 2007. **43**(3): p. 557-64.
321. Muller-Horvat, C., et al., *Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma.* Eur J Cancer, 2006. **42**(3): p. 342-50.
322. Kruijff, S., et al., *S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3455-62.
323. Nowecki, Z.I., et al., *Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level.* Br J Dermatol, 2008. **159**(3): p. 597-605.
324. Brouard, M., et al., *[Serum S100B protein and stage of cutaneous melanoma: a prospective study].* Ann Dermatol Venereol, 2000. **127**(1): p. 56-9.
325. Schultz, E.S., T.L. Diepgen, and P. Von Den Driesch, *Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma.* Br J Dermatol, 1998. **138**(3): p. 426-30.
326. Kaskel, P., et al., *S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma.* J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(6): p. 962-9.
327. Stahlecker, J., et al., *MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma.* Anticancer Research, 2000. **20**(6D): p. 5041-5044.
328. Guba, M., et al., *Elevated MIA serum levels are predictors of poor prognosis after surgical resection of metastatic malignant melanoma.* Oncol Rep, 2002. **9**(5): p. 981-4.
329. Lens, M.B., et al., *Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Surg, 2002. **137**(4): p. 458-61.

330. O'Brien, C.J., M.P. Gianoutsos, and M.J. Morgan, *Neck dissection for cutaneous malignant melanoma*. World J Surg, 1992. **16**(2): p. 222-6.
331. Morton, D.L., et al., *Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic*. Ann Surg, 1991. **214**(4): p. 491-9; discussion 499-501.
332. Fink, A.M., et al., *Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II*. Melanoma research, 2004. **14**(2): p. 141-145.
333. Starritt, E.C., et al., *Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 18-23.
334. Nagaraja, V. and G.D. Eslick, *Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(7): p. 669-80.
335. Satzger, I., et al., *Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node?* Melanoma Res, 2014. **24**(5): p. 454-61.
336. Van Der Ploeg, A.P., et al., *Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution*. Ann Surg, 2014. **260**(1): p. 149-57.
337. Van Der Ploeg, A.P., et al., *Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection*. Br J Surg, 2012. **99**(10): p. 1396-405.
338. Satzger, I., et al., *Which parameters to choose for prediction of non-sentinel lymph node positivity in melanoma?* J Clin Oncol, 2011. **29**(11): p. e315; author reply e316-7.
339. Egger, M.E., et al., *Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma*. J Am Coll Surg, 2014. **218**(4): p. 519-28.
340. Murali, R., et al., *Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients*. Ann Surg, 2011. **253**(6): p. 1155-64.
341. Bamboat, Z.M., et al., *Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(9): p. 3117-23.
342. Leiter, U., et al., *Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. 757-67.
343. Faries, M.B., et al., *Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma*. N Engl J Med, 2017. **376**(23): p. 2211-2222.
344. Fritsch, V.A., J.E. Cunningham, and E.J. Lentsch, *Completion Lymph Node Dissection Based on Risk of Nonsentinel Metastasis in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **154**(1): p. 94-103.
345. Smith, V.A., J.E. Cunningham, and E.J. Lentsch, *Completion node dissection in patients with sentinel node-positive melanoma of the head and neck*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **146**(4): p. 591-9.
346. Fadaki, N., et al., *Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome?* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(9): p. 3089-97.

347. Al Ghazal, P., et al., *Lower prevalence of lymphatic metastasis and poorer survival of the sentinel node-negative patients limit the prognostic value of sentinel node biopsy for head or neck melanomas*. *Melanoma Res*, 2014. **24**(2): p. 158-64.
348. Easson, A.M., L.E. Rotstein, and D.R. McCready, *Lymph node assessment in melanoma*. *J Surg Oncol*, 2009. **99**(4): p. 176-85.
349. Jakub, J.W., et al., *Regional node dissection for melanoma: techniques and indication*. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007. **16**(1): p. 247-61.
350. Mack, L.A. and J.G. McKinnon, *Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins*. *J Surg Oncol*, 2004. **86**(4): p. 189-99.
351. Spillane, A.J., et al., *Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma*. *Ann Surg*, 2009. **249**(3): p. 473-80.
352. Neuss, H., et al., *Postoperative surgical complications after radical axillary lymph node dissection in melanoma disease result in increased pain*. *Int Surg*, 2010. **95**(2): p. 166-71.
353. Byers, R.M., *Treatment of the neck in melanoma*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1998. **31**(5): p. 833-9.
354. Medina, J.E., et al., *Current management of cutaneous malignant melanoma of the head and neck*. *Acta Otolaryngol*, 2002. **122**(8): p. 900-6.
355. O'Brien, C.J., et al., *Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years*. *Am J Surg*, 1991. **162**(4): p. 310-4.
356. Schmalbach, C.E., T.M. Johnson, and C.R. Bradford, *The management of head and neck melanoma*. *Curr Probl Surg*, 2006. **43**(11): p. 781-835.
357. Wiener, M., R.F. Uren, and J.F. Thompson, *Lymphatic drainage patterns from primary cutaneous tumours of the forehead: refining the recommendations for selective neck dissection*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014. **67**(8): p. 1038-44.
358. Reynolds, H.M., et al., *Three-dimensional visualization of skin lymphatic drainage patterns of the head and neck*. *Head Neck*, 2009. **31**(10): p. 1316-25.
359. Robbins, K.T., et al., *Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991. **117**(6): p. 601-5.
360. Robbins, K.T., et al., *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002. **128**(7): p. 751-8.
361. Supriya, M., et al., *Managing regional metastasis in patients with cutaneous head and neck melanoma - is selective neck dissection appropriate?* *Am J Otolaryngol*, 2014. **35**(5): p. 610-6.
362. Geltzeiler, M., et al., *Regional control of head and neck melanoma with selective neck dissection*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. **140**(11): p. 1014-8.
363. Robbins, K., et al., *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2008. **134**(5): p. 536-538.
364. O'Brien, C.J., et al., *Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy*. *Am J Surg*, 1995. **170**(5): p. 461-6.
365. Karakousis, C.P., et al., *Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications*. *Surgery*, 1990. **108**(1): p. 10-17.



366. Fujiwara, M., et al., *Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(9): p. 1561-4.
367. Hochwald, S.N., et al., *Epitrochlear lymph node dissection*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 505.
368. Lawton, G., H. Rasque, and S. Ariyan, *Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma*. J Am Coll Surg, 2002. **195**(3): p. 339-51.
369. Coit, D.G. and M.F. Brennan, *Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity*. Arch Surg, 1989. **124**(2): p. 162-6.
370. Strobbe, L.J., et al., *Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors*. Ann Surg Oncol, 1999. **6**(3): p. 255-62.
371. Agrawal, S., et al., *The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma*. Cancer, 2009. **115**(24): p. 5836-5844.
372. Bibault, J.E., et al., *Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma*. 2011, BioMed Central Ltd. (34 - 42 Cleveland Street, London W1T 4LB, United Kingdom): United Kingdom.
373. Creagan, E.T., et al., *Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study*. Cancer, 1978. **42**(5): p. 2206-2210.
374. Gojkovic-Horvat, A., et al., *Adjuvant Radiotherapy for Palpable Melanoma Metastases to the Groin: When to Irradiate?* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2011.
375. Hamming-Vrieze, O., et al., *Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **135**(8): p. 795-800.
376. Moncrieff, M.D., et al., *Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3022-7.
377. O'Brien, C.J., et al., *Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma*. Head Neck, 1997. **19**(7): p. 589-94.
378. Shen, P., L.A. Wanek, and D.L. Morton, *Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas?* Annals of surgical oncology, 2000. **7**(8): p. 554-9; discussion 560-1.
379. Strojjan, P., et al., *Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(4): p. 1039-45.
380. Barbour, S., et al., *Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable?* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(12): p. 4052-9.
381. Danish, H.H., et al., *The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis*. Melanoma Res, 2016. **26**(6): p. 595-603.
382. Gojkovic-Horvat, A., et al., *Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(1): p. 310-6.
383. Henderson, M.A., et al., *Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after*

- lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1049-60.
384. Mendenhall, W.M., et al., *Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence.* Am J Otolaryngol, 2013. **34**(4): p. 320-2.
385. Pinkham, M.B., et al., *Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **86**(4): p. 702-8.
386. Fuhrmann, D., et al., *Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas?* The British journal of dermatology, 2001. **144**(1): p. 66-70.
387. Henderson, M.A., et al., *Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01).* Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(18): p. LBA9084.
388. Garbe, C., et al., *Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects.* Oncologist, 2011. **16**(1): p. 5-24.
389. Mocellin, S., et al., *Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6**: p. Cd008955.
390. Mocellin, S., et al., *Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis.* J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(7): p. 493-501.
391. Verma, S., et al., *Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma.* Cancer, 2006. **106**(7): p. 1431-1442.
392. Wheatley, K., et al., *Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials.* Cancer treatment reviews, 2003. **29**(4): p. 241-252.
393. Lens, M.B. and M. Dawes, *Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials.* J Clin Oncol, 2002. **20**(7): p. 1818-25.
394. Eggermont, A.M., et al., *Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy.* N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1845-1855.
395. Eggermont, A.M., et al., *Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(5): p. 522-30.
396. Petrella, T., et al., *Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. **24**(6): p. 413-23.
397. Flaherty, L.E., et al., *Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group.* J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3771-8.
398. Hill, G.J., 2nd, et al., *DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040.* Cancer, 1981. **47**(11): p. 2556-2562.
399. Veronesi, U., et al., *A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma.* N Engl J Med, 1982. **307**(15): p. 913-6.

400. Lejeune, F.J., et al., *An Assessment of Dtic Versus Levamisole or Placebo in the Treatment of High-Risk Stage-I Patients after Surgical Removal of a Primary Melanoma of the Skin - a Phase-iii Adjuvant Study - Eortc Protocol 18761*. European Journal of Cancer & Clinical Oncology, 1988. **24**(Suppl 2): p. S81-S90.
401. Quirt, I.C., *Randomized Controlled Trial of Adjuvant Chemo-Immunotherapy with Dtic and Bcg after Complete Excision of Primary Melanoma with a Poor Prognosis or Melanoma Metastases*. Canadian Medical Association Journal, 1983. **128**(8): p. 929-933.
402. Fisher, R.I., et al., *Adjuvant immunotherapy or chemotherapy for malignant melanoma. Preliminary report of the National Cancer Institute randomized clinical trial*. Surg Clin North Am, 1981. **61**(6): p. 1267-77.
403. Petrella, T., et al., *Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009*. 2009, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
404. Hansson, J., et al., *Adjuvant chemotherapy of malignant melanoma. A pilot study*. Am J Clin Oncol, 1985. **8**(1): p. 47-50.
405. Karakousis, C. and L. Blumenson, *Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma*. Eur J Cancer, 1993. **29A**(13): p. 1831-5.
406. Karakousis, C.P. and L.J. Emrich, *Adjuvant treatment of malignant melanoma with DTIC + estracyt or BCG*. J Surg Oncol, 1987. **36**(4): p. 235-8.
407. Eigentler, T.K., et al., *Adjuvant treatment with vindesine in comparison to observation alone in patients with metastasized melanoma after complete metastasectomy: a randomized multicenter trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group*. Melanoma Research, 2008. **18**(5): p. 353-358.
408. Retsas, S., et al., *Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival*. Cancer, 1994. **73**(8): p. 2119-2130.
409. Hersey, P., et al., *Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: Results of a randomized trial*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(20): p. 4181-4190.
410. Sondak, V.K., et al., *Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: Overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(8): p. 2058-2066.
411. Sosman, J.A., et al., *Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome*. J Clin Oncol, 2002. **20**(8): p. 2067-75.
412. Bystryn, J.C., et al., *Double-blind trial of a polyvalent, shed-antigen, melanoma vaccine*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(7): p. 1882-7.
413. Wallack, M.K., et al., *Favorable clinical responses in subsets of patients from a randomized, multi-institutional melanoma vaccine trial*. Ann Surg Oncol, 1996. **3**(2): p. 110-7.
414. Wallack, M.K., et al., *Increased survival of patients treated with a vaccinia melanoma oncolysate vaccine: second interim analysis of data from a phase III, multi-institutional trial*. Ann Surg, 1997. **226**(2): p. 198-206.
415. Morton, D.L., et al., *An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites*. ASCO Meeting Abstracts, 2007. **25**(18\_suppl): p. 8508.

416. Kirkwood, J.M., et al., *High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801*. J Clin Oncol, 2001. **19**(9): p. 2370-80.
417. Eggermont, A.M., et al., *EORTC 18961: Post-operative adjuvant ganglioside GM2-KLH21 vaccination treatment vs observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: 2nd interim analysis led to an early disclosure of the results*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(15): p. 9004.
418. Lawson, D.H., et al., *Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Yeast-Derived Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) Versus Peptide Vaccination Versus GM-CSF Plus Peptide Vaccination Versus Placebo in Patients With No Evidence of Disease After Complete Surgical Resection of Locally Advanced and/or Stage IV Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697)*. J Clin Oncol, 2015. **33**(34): p. 4066-76.
419. Ghussen, F., et al., *A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma*. Ann Surg, 1984. **200**(6): p. 764-8.
420. Ghussen, F., et al., *Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities*. World J Surg, 1989. **13**(5): p. 598-602.
421. Koons, H.S., et al., *Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1998. **16**(9): p. 2906-2912.
422. Petrella, T., et al., *Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. **24**(6): p. 413-23.
423. Spitler, L.E. and R. Sagebiel, *A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma*. N Engl J Med, 1980. **303**(20): p. 1143-7.
424. Loutfi, A., et al., *Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage I cutaneous malignant melanoma*. Clin Invest Med, 1987. **10**(4): p. 325-8.
425. Quirt, I.C., et al., *Improved survival in patients with poor-prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. J Clin Oncol, 1991. **9**(5): p. 729-35.
426. Agarwala, S.S., et al., *Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group*. Cancer, 2004. **100**(8): p. 1692-1698.
427. Albarranweick, M., *Retrospektive Fall-Kontroll-Studie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Iscador P.c.Hg*. 1998, University Freiburg: Freiburg.
428. Augustin, M., et al., *Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (Viscum album L.) extract. Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland*. Arzneimittelforschung, 2005. **55**(1): p. 38-49.
429. Grossarth-Maticek, R. and R. Ziegler, *Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador)*. Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin, 2007.

430. Kleeberg, U.R., et al., *Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M (R) versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis*. European Journal of Cancer, 2004. **40**(3): p. 390-402.
431. Ernst, E., K. Schmidt, and M.K. Steuer-Vogt, *Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials*. Int J Cancer, 2003. **107**(2): p. 262-7.
432. Edler, L., *Mistel in der Krebstherapie: Fragwürdige Ergebnisse neuerer klinischer Studien*. Dtsch Arztebl International, 2004. **101**(1-2): p. 44-.
433. Horneber, M.A., et al., *Mistletoe therapy in oncology*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. (2)(2): p. CD003297.
434. Schuppli, R., *Die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms mit Iscador® c.Hg*. Krebs und Alternativmedizin II. (Ed. W. F. Jungi and H.-J. Senn) pp. 84-87, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 1990.
435. Stumpf, C., et al., *[Retrospective study of malignant melanoma patients treated with mistletoe extracts]*. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd, 2003. **10**(5): p. 248-55.
436. Corrie, P.G., et al., *Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(6): p. 620-30.
437. Pirard, D., et al., *Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis*. Dermatology, 2004. **208**(1): p. 43-8.
438. Grob, J.J., et al., *Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma*. Lancet, 1998. **351**(9120): p. 1905-10.
439. Pehamberger, H., et al., *Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1425-9.
440. Eggermont, A.M., et al., *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial*. Lancet, 2008. **372**(9633): p. 117-26.
441. Garbe, C., et al., *Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis*. Ann Oncol, 2008. **19**(6): p. 1195-201.
442. Kirkwood, J.M., et al., *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J Clin Oncol, 1996. **14**(1): p. 7-17.
443. Hansson, J., et al., *Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 144-52.
444. Garbe, C., et al., *Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects*. The oncologist, 2011. **16**(1): p. 5-24.
445. Kirkwood, J.M., 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**(12): p. 2444-58.
446. Mohr, P., et al., *Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(34): p. 4077-84.

447. Cascinelli, N., et al., *Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. 358(9285): p. 866-9.
448. Hancock, B.W., et al., *Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma*. J Clin Oncol, 2004. 22(1): p. 53-61.
449. McMasters, K.M., et al., *Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy*. J Clin Oncol, 2016. 34(10): p. 1079-86.
450. Eggermont, A.M., et al., *Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity*. Eur J Cancer, 2016. 55: p. 111-21.
451. Eggermont, A.M., et al., *EORTC 18991 phase III trial: Long-term adjuvant pegylated interferon- $\alpha$ 2b (PEG-IFN) versus observation in resected stage III melanoma: Long-term results at 7.6-years follow-up*. ASCO Meeting Abstracts, 2011. 29(15\_suppl): p. 8506b.
452. Grob, J.J., et al., *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study*. Eur J Cancer, 2013. 49(1): p. 166-74.
453. Eigentler, T.K., et al., *Adjuvant treatment with pegylated interferon alpha-2a versus low-dose interferon alpha-2a in patients with high-risk melanoma. A randomized phase III DeCOG trial*. Annals of Oncology, 2016.
454. Meier, F., et al., *Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol, 2002. 147(1): p. 62-70.
455. Kretschmer, L., et al., *Factors predicting the risk of in-transit recurrence after sentinel lymphonodectomy in patients with cutaneous malignant melanoma*. Ann Surg Oncol, 2006. 13(8): p. 1105-12.
456. Turley, R.S., A.K. Raymond, and D.S. Tyler, *Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis*. Surg Oncol Clin N Am, 2011. 20(1): p. 79-103.
457. Chadha, M., et al., *Role of brachytherapy in malignant melanoma: a preliminary report*. J Surg Oncol, 1990. 43(4): p. 223-7.
458. Overgaard, J., et al., *Some Factors of Importance in the Radiation Treatment of Malignant-Melanoma*. Radiotherapy and Oncology, 1986. 5(3): p. 183-192.
459. Overgaard, J., et al., *Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology*. Int J Hyperthermia, 2009. 25(Web Page): p. 323-334.
460. Overgaard, J. and M. Overgaard, *Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma*. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 1987. 3(6): p. 483-501.
461. Seegenschmiedt, M.H., et al., *[Long term results following radiation therapy of locally recurrent and metastatic malignant melanoma]*. Hautarzt, 1999. 50(8): p. 572-9.

462. Katz, H.R., *The relative effectiveness of radiation therapy, corticosteroids, and surgery in the management of melanoma metastatic to the central nervous system.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981. 7(7): p. 897-906.
463. Konefal, J.B., B. Emami, and M.V. Pilepich, *Malignant melanoma: analysis of dose fractionation in radiation therapy.* Radiology, 1987. 164(3): p. 607-610.
464. Mameghan, H. and T. Knittel, *Response of melanoma to heat and radiation therapy--a review of the literature and experience from The Prince of Wales Hospital, Sydney.* Med J Aust, 1988. 149(9): p. 474-6, 478-81.
465. Spratt, D.E., et al., *Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis.* J Clin Oncol, 2014. 32(28): p. 3144-55.
466. Sisti, A., G. Sisti, and C.M. Oranges, *Topical treatment of melanoma skin metastases with imiquimod: a review.* Dermatol Online J, 2015. 21(2).
467. Mali, B., et al., *Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Surg Oncol, 2013. 39(1): p. 4-16.
468. Byrne, C.M., et al., *Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy).* Melanoma Research, 2005. 15(1): p. 45-51.
469. Damian, D.L., et al., *Topical diphencyprone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma.* Australas J Dermatol, 2009. 50(4): p. 266-71.
470. Dehesa, L.A., et al., *[Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2].* Actas Dermosifiliogr, 2009. 100(7): p. 571-85.
471. Gaudy, C., et al., *Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma.* J Cutan Med Surg, 2006. 10(3): p. 115-21.
472. Green, D.S., et al., *Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma.* Br J Dermatol, 2007. 156(2): p. 337-45.
473. Radny, P., et al., *Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases.* British Journal of Cancer, 2003. 89(9): p. 1620-1626.
474. Rols, M.P., et al., *Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma.* Melanoma Res, 2000. 10(5): p. 468-74.
475. Sersa, G., et al., *Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients.* Clin Cancer Res, 2000. 6(3): p. 863-7.
476. Weide, B., et al., *High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma.* Cancer, 2010. 116(17): p. 4139-46.
477. Andtbacka, R.H., et al., *Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma.* J Clin Oncol, 2015. 33(25): p. 2780-8.
478. Kelderman, S., et al., *Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma.* Cancer Immunol Immunother, 2014. 63(5): p. 449-58.
479. Weide, B., et al., *Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up.* Cancer Immunology Immunotherapy, 2011. 60(4): p. 487-493.

480. Hassan, S., et al., *Erratum to: Pathologic Complete Response to Intralesional Interleukin-2 Therapy Associated with Improved Survival in Melanoma Patients with In-Transit Disease*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22 Suppl 3**: p. S1603.
481. Hassan, S., et al., *Pathologic Complete Response to Intralesional Interleukin-2 Therapy Associated with Improved Survival in Melanoma Patients with In-Transit Disease*. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. **22(6)**: p. 1950-1958.
482. Byers, B.A., et al., *Treatment of in-transit melanoma with intra-lesional interleukin-2: a systematic review*. *J Surg Oncol*, 2014. **110(6)**: p. 770-5.
483. Strobbe, L.J., et al., *Topical dinitrochlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma*. *Melanoma Res*, 1997. **7(6)**: p. 507-12.
484. Terheyden, P., et al., *Chemoimmunotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact sensitizers: results of a nationwide survey of the German Dermatologic Co-operative Oncology Group*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007. **133(7)**: p. 437-44.
485. Campana, L.G., et al., *Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors*. *Eur J Surg Oncol*, 2016.
486. Thompson, J.F., P. Hersey, and E. Wachter, *Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal*. *Melanoma Res*, 2008. **18(6)**: p. 405-11.
487. von Wussow, P., et al., *Intralesional interferon-alpha therapy in advanced malignant melanoma*. *Cancer*, 1988. **61(6)**: p. 1071-1074.
488. Fierlbeck, G., et al., *[Intralesional therapy of melanoma metastases with recombinant interferon-beta]*. *Hautarzt*, 1992. **43(1)**: p. 16-21.
489. Khorana, A.A., et al., *A phase I trial of immunotherapy with intratumoral adenovirus-interferon-gamma (TG1041) in patients with malignant melanoma*. *Cancer Gene Ther*, 2003. **10(4)**: p. 251-9.
490. Storm, F.K., F.C. Sparks, and D.L. Morton, *Treatment for melanoma of the lower extremity with intralesional injection of bacille Calmette Guerin and hyperthermic perfusion*. *Surg Gynecol Obstet*, 1979. **149(1)**: p. 17-21.
491. Tan, J.K. and V.C. Ho, *Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma*. *J Dermatol Surg Oncol*, 1993. **19(11)**: p. 985-90.
492. Hayes, A.J., et al., *Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma*. *Br J Surg*, 2004. **91(6)**: p. 673-82.
493. Thompson, J.F., et al., *Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion*. *Semin Surg Oncol*, 1998. **14(3)**: p. 238-47.
494. Beasley, G.M., et al., *Isolated limb infusion for in-transit malignant melanoma of the extremity: a well-tolerated but less effective alternative to hyperthermic isolated limb perfusion*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15(8)**: p. 2195-205.
495. Moreno-Ramirez, D., et al., *Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety*. *Oncologist*, 2010. **15(4)**: p. 416-27.
496. Cornett, W.R., et al., *Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020*. *J Clin Oncol*, 2006. **24(25)**: p. 4196-201.
497. Deroose, J.P., et al., *Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha for patients with melanoma in-transit metastases*. *Br J Surg*, 2011. **98(11)**: p. 1573-80.



498. Marsden, J.R., et al., *Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010*. Br J Dermatol, 2010. **163**(2): p. 238-56.
499. Dietlein, M., et al., *Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis*. Nuclear medicine communications, 1999. **20**(3): p. 255-261.
500. Kuan, A.K., F.I. Jackson, and J. Hanson, *Multimodality detection of metastatic melanoma*. J R Soc Med, 1988. **81**(10): p. 579-82.
501. Stas, M., et al., *18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact*. Melanoma Res, 2002. **12**(5): p. 479-90.
502. Davila, D., A. Antoniou, and M.A. Chaudhry, *Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy*. Semin Nucl Med, 2015. **45**(1): p. 3-15.
503. Paschen, A., et al., *Differential clinical significance of individual NKG2D ligands in melanoma: soluble ULBP2 as an indicator of poor prognosis superior to S100B*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(16): p. 5208-15.
504. Agarwala, S.S., et al., *LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(10): p. 1807-14.
505. Deichmann, M., et al., *S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1891-6.
506. Andres, R., et al., *Prognostic value of serum S-100B in malignant melanoma*. Tumori, 2004. **90**(6): p. 607-610.
507. Brouard, M., et al., *Serum S100B protein and cutaneous malignant melanoma stage: a prospective study*. Annales De Dermatologie Et De Venereologie, 2000. **127**(1): p. 56-59.
508. Schlagenhauff, B., et al., *Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: recommendations for initial staging examinations*. Cancer, 1997. **80**(1): p. 60-5.
509. Lowes, M.A., et al., *T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primary melanomas*. Journal of Investigative Dermatology, 1997. **108**(6): p. 914-919.
510. Prens, S.P., et al., *Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(13): p. 3586-92.
511. Tefany, F.J., et al., *Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma*. J Invest Dermatol, 1991. **97**(2): p. 197-202.
512. Lee, C.C., et al., *Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 535-41.
513. Vijuk, G. and A.S. Coates, *Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: a retrospective matched cohort study*. Ann Oncol, 1998. **9**(4): p. 419-22.
514. Tos, T., H. Klyver, and K.T. Drzewiecki, *Extensive screening for primary tumor is redundant in melanoma of unknown primary*. J Surg Oncol, 2011. **104**(7): p. 724-7.
515. Goel, V.K., et al., *Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(1): p. 154-60.

516. Ascierto, P.A., et al., *MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(3): p. 249-56.
517. Carvajal, R.D., et al., *KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2327-34.
518. Guo, J., et al., *Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2904-9.
519. Brand, C.U., et al., *Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors*. *Cancer*, 1997. **79**(12): p. 2345-2353.
520. Leo, F., et al., *Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?* *Br J Cancer*, 2000. **83**(5): p. 569-72.
521. Sanki, A., R.A. Scolyer, and J.F. Thompson, *Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(3): p. 313-9.
522. Delaunay, M.M., et al., *[Surgery of pulmonary metastasis from malignant melanoma. Results and criteria of surgical excision]*. *Ann Dermatol Venereol*, 1991. **118**(4): p. 287-95.
523. Mathisen, D.J., M.W. Flye, and J. Peabody, *The role of thoracotomy in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma*. *Ann Thorac Surg*, 1979. **27**(4): p. 295-9.
524. Petersen, R.P., et al., *Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **133**(1): p. 104-10.
525. Manola, J., et al., *Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(22): p. 3782-93.
526. Harpole, D.H., Jr., et al., *Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992. **103**(4): p. 743-8; discussion 748-50.
527. Andrews, S., et al., *Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma*. *Cancer Control*, 2006. **13**(3): p. 218-23.
528. Neuman, H.B., et al., *Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(10): p. 2847-53.
529. Albert, J.G., et al., *Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin*. *Endoscopy*, 2011. **43**(6): p. 490-498.
530. Chua, T.C., A. Saxena, and D.L. Morris, *Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases*. *Ann Acad Med Singapore*, 2010. **39**(8): p. 634-9.
531. Berger, A.C., et al., *Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract*. *Ann Surg Oncol*, 1999. **6**(2): p. 155-60.
532. Ollila, D.W., et al., *Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract*. *Arch Surg*, 1996. **131**(9): p. 975-9; 979-80.
533. Pawlik, T.M., et al., *Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease*. *Ann Surg Oncol*, 2006. **13**(5): p. 712-20.
534. Branum, G.D., et al., *The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland*. *Surgery*, 1991. **109**(2): p. 127-131.

535. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature, 2002. **417**(6892): p. 949-54.
536. Long, G.V., et al., *Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **386**(9992): p. 444-51.
537. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 30-9.
538. Larkin, J., et al., *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*. N Engl J Med, 2014. **371**(20): p. 1867-76.
539. Mai, R., et al., *Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials*. Oncotarget, 2015.
540. Hauschild, A., et al., *Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet, 2012. **380**(9839): p. 358-65.
541. Flaherty, K.T., et al., *Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma*. N Engl J Med, 2012. **367**(2): p. 107-14.
542. McArthur, G.A., et al., *Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(3): p. 323-32.
543. Ascierto, P.A., et al., *Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(9): p. 1248-60.
544. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.
545. Robert, C., et al., *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2517-26.
546. Larkin, J., et al., *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(1): p. 23-34.
547. Robert, C., et al., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. N Engl J Med, 2015. **372**(4): p. 320-30.
548. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2521-32.
549. Hersh, E.M., et al., *A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma*. Invest New Drugs, 2011. **29**(3): p. 489-98.
550. Maio, M., et al., *Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(10): p. 1191-6.
551. Robert, C., et al., *Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(8): p. 2232-9.
552. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(17): p. 1889-94.

553. Weber, J.S., et al., *Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(4): p. 375-84.
554. Schadendorf, D., et al., *Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG*. *Ann Oncol*, 2006. **17**(4): p. 563-70.
555. Schwartzentruher, D.J., et al., *gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(22): p. 2119-27.
556. Danson, S., et al., *Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(13): p. 2551-7.
557. Falkson, C.I., G. Falkson, and H.C. Falkson, *Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(8): p. 1403-8.
558. Falkson, C.I., et al., *Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(5): p. 1743-51.
559. Kaufmann, R., et al., *Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(35): p. 9001-7.
560. Young, A.M., et al., *Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2001. **13**(6): p. 458-65.
561. Avril, M.F., et al., *Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(6): p. 1118-25.
562. Bedikian, A.Y., et al., *Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(29): p. 4738-45.
563. Bedikian, A.Y., et al., *Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(4): p. 787-93.
564. Chapman, P.B., et al., *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(26): p. 2507-16.
565. Chauvergne, J., et al., *[Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone]*. *Sem Hop*, 1982. **58**(46): p. 2697-701.
566. Kefford, R.F., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy*. *Mol Cancer*, 2010. **9**: p. 69.
567. McDermott, D.F., et al., *Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(13): p. 2178-85.
568. Middleton, M.R., et al., *Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(1): p. 158-66.

569. O'Day, S., et al., *A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- $\alpha$ v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma*. Br J Cancer, 2011. **105**(3): p. 346-52.
570. Patel, P.M., et al., *Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032)*. Eur J Cancer, 2011. **47**(10): p. 1476-83.
571. Ringborg, U., et al., *Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study*. Med Oncol Tumor Pharmacother, 1989. **6**(4): p. 285-9.
572. Thomson, D.B., et al., *Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial*. Melanoma Res, 1993. **3**(2): p. 133-138.
573. Weber, J.S., et al., *Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial*. Melanoma Res, 2011. **21**(6): p. 530-4.
574. Bedikian, A.Y., et al., *Dacarbazine with or without oblimersen (a Bcl-2 antisense oligonucleotide) in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma and low-normal serum lactate dehydrogenase: 'The AGENDA trial'*. Melanoma Res, 2014. **24**(3): p. 237-43.
575. Daponte, A., et al., *Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-alpha in advanced malignant melanoma*. J Transl Med, 2013. **11**: p. 38.
576. Hersh, E.M., et al., *A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma*. Ann Oncol, 2015. **26**(11): p. 2267-74.
577. !!! INVALID CITATION !!! [512, 523, 529, 534-542].
578. Eigentler, T., et al., *Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials*. Lancet Oncology, 2003. **4**(12): p. 748-759.
579. Carter, R.D., et al., *DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065)*. Cancer Treat Rep, 1976. **60**(5): p. 601-9.
580. Chapman, P.B., et al., *Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2745-51.
581. Chiarion Sileni, V., et al., *Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients*. Melanoma Res, 2001. **11**(2): p. 189-96.
582. Luikart, S.D., G.T. Kennealey, and J.M. Kirkwood, *Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma*. J Clin Oncol, 1984. **2**(3): p. 164-8.
583. Moon, J.H., et al., *Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma*. Cancer, 1975. **35**(2): p. 368-371.
584. Hauschild, A., et al., *Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(17): p. 2823-30.

585. Ribas, A., et al., *Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 908-18.
586. Verma S., P.T., Hamm C., Bak K., Charette M., Melanoma Disease Site Group, *Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma*. 2007/2011.
587. Atkins, M.B., et al., *Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(35): p. 5748-54.
588. Eton, O., et al., *Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(8): p. 2045-52.
589. Rosenberg, S.A., et al., *Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b*. *Journal of Clinical Oncology*, 1999. **17**(3): p. 968-975.
590. Bender, C.M., et al., *Cognitive function and quality of life in interferon therapy for melanoma*. *Clin Nurs Res*, 2000. **9**(3): p. 352-63.
591. Bottomley, A., et al., *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(18): p. 2916-23.
592. Brandberg, Y., et al., *Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(13): p. 2012-9.
593. Cashin, R.P., et al., *Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies*. *Value Health*, 2008. **11**(2): p. 259-71.
594. Cohen, L., et al., *Quality of life in patients with malignant melanoma participating in a phase I trial of an autologous tumour-derived vaccine*. *Melanoma Res*, 2002. **12**(5): p. 505-11.
595. Dixon, S., et al., *Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial*. *Br J Cancer*, 2006. **94**(4): p. 492-8.
596. Hofmann, M.A., et al., *Prospective evaluation of supportive care with or without CVD chemotherapy as a second-line treatment in advanced melanoma by patient's choice: a multicentre Dermatologic Cooperative Oncology Group trial*. *Melanoma Res*, 2011. **21**(6): p. 516-23.
597. Kiebert, G.M., D.L. Jonas, and M.R. Middleton, *Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine*. *Cancer Invest*, 2003. **21**(6): p. 821-9.
598. Rataj, D., et al., *Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients*. *Cancer Nurs*, 2005. **28**(3): p. 172-8.
599. Robinson, D.W., Jr., et al., *Health-related quality of life among patients with metastatic melanoma: results from an international phase 2 multicenter study*. *Melanoma Res*, 2012. **22**(1): p. 54-62.
600. Sigurdardottir, V., C. Bolund, and M. Sullivan, *Quality of life evaluation by the EORTC questionnaire technique in patients with generalized malignant melanoma on chemotherapy*. *Acta Oncol*, 1996. **35**(2): p. 149-58.

601. Trask, P.C., et al., *Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon*. *Psychooncology*, 2004. **13**(8): p. 526-36.
602. Ziefle, S., et al., *Health-related quality of life before and during adjuvant interferon-alpha treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial)*. *J Immunother*, 2011. **34**(4): p. 403-8.
603. Schadendorf, D., et al., *Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(3): p. 700-6.
604. Schadendorf, D., et al., *Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma*. *Eur J Cancer*, 2015. **51**(7): p. 833-40.
605. Grob, J.J., et al., *Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(7): p. 1428-36.
606. Hatswell, A.J., et al., *Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death*. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. **12**: p. 140.
607. Grob, J.J., et al., *Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(13): p. 1389-98.
608. Long, G.V., et al., *Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(10): p. 1940-6.
609. Schadendorf, D., et al., *Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma*. *Eur J Cancer*, 2016. **67**: p. 46-54.
610. Eigentler, T.K., et al., *Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy*. *Cancer Treat Rev*, 2016. **45**: p. 7-18.
611. Spain, L., S. Diem, and J. Larkin, *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. *Cancer Treat Rev*, 2016. **44**: p. 51-60.
612. Heinzerling, L. and S.M. Goldinger, *A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors*. *Curr Opin Oncol*, 2017. **29**(2): p. 136-144.
613. Berman, D., et al., *Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma*. *Cancer Immun*, 2010. **10**: p. 11.
614. Di Giacomo, A.M., M. Biagioli, and M. Maio, *The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications*. *Semin Oncol*, 2010. **37**(5): p. 499-507.
615. Weber, J., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(17): p. 5591-8.
616. Kahler, K.C., et al., *Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016. **14**(7): p. 662-81.
617. Verschuren, E.C., et al., *Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(6): p. 836-42.

618. Lankes, K., et al., *Anti-TNF-refractory colitis after checkpoint inhibitor therapy: Possible role of CMV-mediated immunopathogenesis*. *Oncoimmunology*, 2016. 5(6): p. e1128611.
619. Hofmann, L., et al., *Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy*. *Eur J Cancer*, 2016. 60: p. 190-209.
620. Wen, X., et al., *Safety of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with melanoma*. *Melanoma Res*, 2016. 26(3): p. 284-9.
621. Johncilla, M., et al., *Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases*. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(8): p. 1075-84.
622. Naidoo, J., et al., *Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies*. *Ann Oncol*, 2015. 26(12): p. 2375-91.
623. Zimmer, L., et al., *Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy*. *Eur J Cancer*, 2016. 60: p. 210-25.
624. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. *N Engl J Med*, 2015. 372(21): p. 2006-17.
625. Torino, F., S.M. Corsello, and R. Salvatori, *Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors*. *Curr Opin Oncol*, 2016. 28(4): p. 278-87.
626. Gonzalez-Rodriguez, E. and D. Rodriguez-Abreu, *Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events*. *Oncologist*, 2016. 21(7): p. 804-16.
627. Villadolid, J. and A. Amin, *Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities*. *Transl Lung Cancer Res*, 2015. 4(5): p. 560-75.
628. Peuvrel, L., et al., *Profile of vemurafenib-induced severe skin toxicities*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. 30(2): p. 250-7.
629. Manousaridis, I., et al., *Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013. 27(1): p. 11-8.
630. Fava, P., et al., *Dermatological approach to vemurafenib skin toxicity: a single centre experience*. *G Ital Dermatol Venereol*, 2016. 151(1): p. 25-31.
631. Lacouture, M.E., et al., *Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events*. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 71(1): p. 161-9.
632. Khoja, L., et al., *Real-world efficacy, toxicity and clinical management of ipilimumab treatment in metastatic melanoma*. *Oncol Lett*, 2016. 11(2): p. 1581-1585.
633. Welsh, S.J. and P.G. Corrie, *Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma*. *Ther Adv Med Oncol*, 2015. 7(2): p. 122-36.
634. Choe, C.H., et al., *Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib*. *Am J Ophthalmol*, 2014. 158(4): p. 831-837.e2.
635. Huang, W., et al., *PD0325901, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, produces ocular toxicity in a rabbit animal model of retinal vein occlusion*. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009. 25(6): p. 519-30.
636. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma*. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2521-32.
637. Hahn, L. and K.L. Pepple, *Bilateral neuroretinitis and anterior uveitis following ipilimumab treatment for metastatic melanoma*. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2016. 6(1): p. 14.



638. Kiratli, H., M.C. Mocan, and M. Irkeç, *In vivo Confocal Microscopy in Differentiating Ipilimumab-Induced Anterior Uveitis from Metastatic Uveal Melanoma*. Case Rep Ophthalmol, 2016. 7(3): p. 126-131.
639. Miserocchi, E., et al., *New-onset uveitis during CTLA-4 blockade therapy with ipilimumab in metastatic melanoma patient*. Can J Ophthalmol, 2015. 50(1): p. e2-4.
640. Nallapaneni, N.N., et al., *Ipilimumab-induced hypophysitis and uveitis in a patient with metastatic melanoma and a history of ipilimumab-induced skin rash*. J Natl Compr Canc Netw, 2014. 12(8): p. 1077-81.
641. Papavasileiou, E., et al., *Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation--A Case Series and Review of the Literature*. Ocul Immunol Inflamm, 2016. 24(2): p. 140-6.
642. Nguyen, A.T., et al., *Cyclosporine for Dry Eye Associated With Nivolumab: A Case Progressing to Corneal Perforation*. Cornea, 2016. 35(3): p. 399-401.
643. Crews, J., et al., *Ipilimumab-Associated Retinopathy*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2015. 46(6): p. 658-60.
644. McElnea, E., et al., *Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab*. Orbit, 2014. 33(6): p. 424-7.
645. Borodic, G., D.M. Hinkle, and Y. Cia, *Drug-induced graves disease from CTLA-4 receptor suppression*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011. 27(4): p. e87-8.
646. Renouf, D.J., et al., *Ocular toxicity of targeted therapies*. J Clin Oncol, 2012. 30(26): p. 3277-86.
647. Medina, T.M. and K.D. Lewis, *The evolution of combined molecular targeted therapies to advance the therapeutic efficacy in melanoma: a highlight of vemurafenib and cobimetinib*. Onco Targets Ther, 2016. 9: p. 3739-52.
648. Infante, J.R., et al., *Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial*. Lancet Oncol, 2012. 13(8): p. 773-81.
649. Sause, W.T., et al., *Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. 20(3): p. 429-32.
650. Overgaard, J., H. von der Maase, and M. Overgaard, *A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985. 11(10): p. 1837-9.
651. Herbert, S.H., et al., *The Effect of Palliative Radiation-Therapy on Epidural Compression Due to Metastatic Malignant-Melanoma*. Cancer, 1991. 67(10): p. 2472-2476.
652. Engin, K., et al., *Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. 25(1): p. 87-94.
653. Katz, H.R., *The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981. 7(7): p. 907-11.
654. Lobo, P.A., et al., *Radiotherapy in the management of malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981. 7(1): p. 21-6.
655. Pyrhonen, S.O. and M.J. Kajanti, *The Use of Large Fractions in Radiotherapy for Malignant-Melanoma*. Radiotherapy and Oncology, 1992. 24(3): p. 195-197.
656. Richtig, E., et al., *Organ- and treatment-specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma*. Br J Dermatol, 2005. 153(5): p. 925-31.

657. Rounsaville, M.C., et al., *Radiotherapy in the management of cutaneous melanoma: effect of time, dose, and fractionation*. *Front Radiat Ther Oncol*, 1988. **22**: p. 62-78.
658. Strauss, A., et al., *Radiation-Therapy of Malignant Melanomas - an Evaluation of Clinically Used Fractionation Schemes*. *Cancer*, 1981. **47**(6): p. 1262-1266.
659. Doss, L.L. and N. Memula, *The radioresponsiveness of melanoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982. **8**(7): p. 1131-4.
660. Rate, W.R., L.J. Solin, and A.T. Turrisi, *Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. **15**(4): p. 859-64.
661. Kirova, Y.M., et al., *Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma*. *Melanoma research*, 1999. **9**(6): p. 611-613.
662. Konefal, J.B., B. Emami, and M.V. Pilepich, *Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma*. *Cancer*, 1988. **61**(2): p. 243-246.
663. Caralt, M., et al., *Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011. **18**(2): p. 268-75.
664. Frenkel, S., et al., *Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases*. *Br J Ophthalmol*, 2009. **93**(8): p. 1042-6.
665. Herman, P., et al., *Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection*. *World J Surg*, 2007. **31**(1): p. 171-4.
666. Mariani, P., et al., *Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(11): p. 1192-7.
667. Rose, D.M., et al., *Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience*. *Arch Surg*, 2001. **136**(8): p. 950-5.
668. Salmon, R.J., et al., *Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy*. *Eur J Surg Oncol*, 1998. **24**(2): p. 127-30.
669. Woon, W.W., et al., *Liver resection and cryotherapy for metastatic melanoma*. *Int Surg*, 2008. **93**(5): p. 274-7.
670. Hughes, M.S., et al., *Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(4): p. 1309-19.
671. Agarwala, S.S., R. Panikkar, and J.M. Kirkwood, *Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver*. *Melanoma Res*, 2004. **14**(3): p. 217-22.
672. Ahrar, J., et al., *Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma*. *Cancer Invest*, 2011. **29**(1): p. 49-55.
673. Alexander, H.R., Jr., et al., *Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2003. **9**(17): p. 6343-6349.
674. Becker, J.C., et al., *Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2*. *Br J Cancer*, 2002. **87**(8): p. 840-5.

675. Fiorentini, G., et al., *Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study.* In vivo (Athens, Greece), 2009. **23**(1): p. 131-137.
676. Huppert, P.E., et al., *Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma.* Eur J Radiol, 2010. **74**(3): p. e38-44.
677. Kennedy, A.S., et al., *A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma.* Cancer Invest, 2009. **27**(6): p. 682-90.
678. Khayat, D., et al., *Fotemustine (S 10036) in the intra-arterial treatment of liver metastasis from malignant melanoma. A phase II Study.* Am J Clin Oncol, 1991. **14**(5): p. 400-4.
679. Melichar, B., et al., *Liver metastases from uveal melanoma: clinical experience of hepatic arterial infusion of cisplatin, vinblastine and dacarbazine.* Hepatogastroenterology, 2009. **56**(93): p. 1157-62.
680. Patel, K., et al., *Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study.* Melanoma Res, 2005. **15**(4): p. 297-304.
681. Peters, S., et al., *Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients.* Ann Oncol, 2006. **17**(4): p. 578-83.
682. Rizell, M., et al., *Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma.* Melanoma Res, 2008. **18**(2): p. 120-6.
683. Schuster, R., et al., *Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome.* Melanoma Res, 2010. **20**(3): p. 191-6.
684. Sharma, K.V., et al., *Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma.* AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(1): p. 99-104.
685. Siegel, R., et al., *Hepatic arterial Fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous melanoma is as effective as in ocular melanoma.* Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(5): p. 627-32.
686. Storm, F.K., et al., *Thermochemotherapy for melanoma metastases in liver.* Cancer, 1982. **49**(6): p. 1243-1248.
687. Vogl, T., et al., *Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival.* J Cancer Res Clin Oncol, 2007. **133**(3): p. 177-84.
688. Yamamoto, A., et al., *High-dose immunoembolization: survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma.* Radiology, 2009. **252**(1): p. 290-298.
689. Edelhauser, G., et al., *Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis.* AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(6): p. 1387-92.
690. Devaux, S., et al., *Hepatic transarterial chemoembolization (HACE) with cisplatin in liver metastases from cutaneous melanoma: a prospective study of three patients.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(2): p. e261-2.
691. Farshid, P., et al., *Repetitive chemoembolization of hypovascular liver metastases from the most common primary sites.* Future Oncol, 2013. **9**(3): p. 419-26.
692. Klingenstein, A., et al., *Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2013. **36**(1): p. 158-65.

693. Venturini, M., et al., *Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients*. J Vasc Interv Radiol, 2012. 23(7): p. 937-41.
694. Noter, S.L., et al., *Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver*. Melanoma Res, 2004. 14(1): p. 67-72.
695. van Etten, B., et al., *Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases*. Eur J Surg Oncol, 2009. 35(5): p. 539-45.
696. Cantore, M., et al., *Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study*. Tumori, 1994. 80(1): p. 37-9.
697. Egerer, G., et al., *Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients*. Int J Clin Oncol, 2001. 6(1): p. 25-8.
698. Melichar, B., et al., *Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver*. Hepatogastroenterology, 2001. 48(42): p. 1711-5.
699. Mornex, F., et al., *A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma*. Melanoma Res, 2003. 13(1): p. 97-103.
700. Eigentler, T.K., et al., *Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma*. 2011, John Wiley and Sons Inc. (P.O.Box 18667, Newark NJ 07191-8667, United States): United States. p. 1697-1703.
701. Fife, K.M., et al., *Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases*. J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1293-300.
702. Raizer, J.J., et al., *Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features*. Neuro Oncol, 2008. 10(2): p. 199-207.
703. Wronski, M. and E. Arbit, *Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients*. J Neurosurg, 2000. 93(1): p. 9-18.
704. Staudt, M., et al., *Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma*. Br J Cancer, 2010. 102(8): p. 1213-8.
705. Stevens, G., I. Firth, and A. Coates, *Cerebral metastases from malignant melanoma*. Radiother Oncol, 1992. 23(3): p. 185-91.
706. Goyal, S., et al., *Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review*. JAMA Oncol, 2015. 1(5): p. 668-76.
707. Knisely, J.P., et al., *Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival*. J Neurosurg, 2012. 117(2): p. 227-33.
708. Silk, A.W., et al., *Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases*. Cancer Med, 2013. 2(6): p. 899-906.
709. Mathew, M., et al., *Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery*. Melanoma Res, 2013. 23(3): p. 191-5.
710. Sambade, M.J., et al., *Melanoma cells show a heterogeneous range of sensitivity to ionizing radiation and are radiosensitized by inhibition of B-RAF with PLX-4032*. Radiother Oncol, 2011. 98(3): p. 394-9.

711. Anker, C.J., et al., *Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma*. J Clin Oncol, 2013. **31**(17): p. e283-7.
712. Peuvrel, L., et al., *Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib*. Eur J Dermatol, 2013. **23**(6): p. 879-81.
713. Patel, K.R., et al., *BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis*. Melanoma Res, 2016. **26**(4): p. 387-94.
714. Ly, D., et al., *Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment*. J Neurosurg, 2015. **123**(2): p. 395-401.
715. Hecht, M., et al., *Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1238-44.
716. Anker, C.J., et al., *Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **95**(2): p. 632-46.
717. Agarwala, S.S., et al., *Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(11): p. 2101-7.
718. Amaravadi, R.K., et al., *Phase II Trial of Temozolomide and Sorafenib in Advanced Melanoma Patients with or without Brain Metastases*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(24): p. 7711-7718.
719. Bafaloukos, D., et al., *The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma*. Melanoma Res, 2004. **14**(4): p. 289-94.
720. Chang, J., et al., *A phase II study of the sequential administration of dacarbazine and fotemustine in the treatment of cerebral metastases from malignant melanoma*. Eur J Cancer, 1994. **30A**(14): p. 2093-5.
721. Dummer, R., et al., *Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study*. Eur J Cancer, 2014. **50**(3): p. 611-21.
722. Hwu, W.J., et al., *Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study*. Cancer, 2005. **103**(12): p. 2590-2597.
723. Larkin, J.M., et al., *A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma*. Br J Cancer, 2007. **96**(1): p. 44-8.
724. Long, G.V., et al., *Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(11): p. 1087-95.
725. Margolin, K., et al., *Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(5): p. 459-65.
726. Schadendorf, D., et al., *Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study*. Ann Oncol, 2006. **17**(10): p. 1592-7.
727. Vestermarck, L.W., et al., *A phase II study of thalidomide in patients with brain metastases from malignant melanoma*. Acta Oncol, 2008. **47**(8): p. 1526-30.
728. Jacquillat, C., et al., *Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases*. Cancer, 1990. **66**(9): p. 1873-8.

729. Spagnolo, F., et al., *Survival of patients with metastatic melanoma and brain metastases in the era of MAP-kinase inhibitors and immunologic checkpoint blockade antibodies: A systematic review*. *Cancer Treat Rev*, 2016. **45**: p. 38-45.
730. Margolin, K., *Ipilimumab in a Phase II trial of melanoma patients with brain metastases*. *Oncoimmunology*, 2012. **1**(7): p. 1197-1199.
731. Dicker, T.J., et al., *A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group*. *Br J Dermatol*, 1999. **140**(2): p. 249-54.
732. Hohnheiser, A.M., et al., *Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence*. *World J Surg*, 2011. **35**(3): p. 580-9.
733. Poo-Hwu, W.J., et al., *Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma*. *Cancer*, 1999. **86**(11): p. 2252-2258.
734. Rueth, N.M., et al., *Conditional survival after surgical treatment of melanoma: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(6): p. 1662-8.
735. Trotter, S.C., et al., *A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013. **6**(9): p. 18-26.
736. Moloney, F.J., et al., *Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study*. *JAMA Dermatol*, 2014. **150**(8): p. 819-27.
737. Ferrone, C.R., et al., *Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas*. *Jama*, 2005. **294**(13): p. 1647-54.
738. Rychetnik, L., et al., *Follow-up of early stage melanoma: specialist clinician perspectives on the functions of follow-up and implications for extending follow-up intervals*. *J Surg Oncol*, 2013. **107**(5): p. 463-8.
739. Mitchell, J., et al., *The experience of melanoma follow-up care: an online survey of patients in australia*. *J Skin Cancer*, 2014. **2014**: p. 429149.
740. Baughan, C.A., et al., *Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1993. **5**(3): p. 174-80.
741. Coit, D.G., et al., *NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(8): p. 945-58.
742. Dummer, R., et al., *Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2010. **21** Suppl 5: p. v194-7.
743. Bichakjian, C.K., et al., *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology*. *J Am Acad Dermatol*, 2011. **65**(5): p. 1032-47.
744. The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Ministry of Health New Zealand, *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. 2008.
745. Rychetnik, L., et al., *Shared care in the follow-up of early-stage melanoma: a qualitative study of Australian melanoma clinicians' perspectives and models of care*. *BMC Health Serv Res*, 2012. **12**: p. 468.
746. DiFronzo, L.A., L.A. Wanek, and D.L. Morton, *Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up*. *Cancer*, 2001. **91**(8): p. 1520-1524.

747. Francken, A.B., E. Bastiaannet, and H.J. Hoekstra, *Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma*. *Lancet Oncol*, 2005. **6**(8): p. 608-21.
748. Goggins, W.B. and H. Tsao, *A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors*. *Cancer*, 2003. **97**(3): p. 639-643.
749. Johnson, T.M., T. Hamilton, and L. Lowe, *Multiple primary melanomas*. *J Am Acad Dermatol*, 1998. **39**(3): p. 422-7.
750. Kang, S., et al., *Multiple primary cutaneous melanomas*. *Cancer*, 1992. **70**(7): p. 1911-1916.
751. Stucky, C.C., et al., *Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma*. *Am J Surg*, 2010. **200**(6): p. 770-4; discussion 774-5.
752. Jones, E.L., et al., *Long-term follow-up and survival of patients following a recurrence of melanoma after a negative sentinel lymph node biopsy result*. *JAMA Surg*, 2013. **148**(5): p. 456-61.
753. Maroti, M., et al., *A prospective population-based study, aiming to support decision-making in a follow-up programme for patients with cutaneous malignant melanoma, based on patterns of recurrence*. *Eur J Dermatol*, 2016. **26**(6): p. 586-591.
754. Elsaesser O, et al., *Prognosis of sentinel node staged patients with primary cutaneous melanoma*. *PLoS One*, 2012. **7**(1): p. e29791.
755. Brobeil, A., et al., *Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma*. *Ann Surg Oncol*, 1997. **4**(1): p. 19-23.
756. Francken, A.B., et al., *Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(6): p. 1924-33.
757. Fusi, S., S. Ariyan, and A. Sternlicht, *Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population*. *Plast Reconstr Surg*, 1993. **91**(1): p. 94-8.
758. Kelly, J.W., M.S. Blois, and R.W. Sagebiel, *Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma*. *J Am Acad Dermatol*, 1985. **13**(5 Pt 1): p. 756-60.
759. Martini, L., et al., *First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow-up schedule*. *Tumori*, 1994. **80**(3): p. 188-197.
760. Zogakis, T.G., et al., *Natural history of melanoma in 773 patients with tumor-negative sentinel lymph nodes*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(5): p. 1604-11.
761. Romano, E., et al., *Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(18): p. 3042-7.
762. Dancey, A., et al., *Views of UK melanoma patients on routine follow-up care*. *Br J Plast Surg*, 2005. **58**(2): p. 245-50.
763. Murchie, P., et al., *Patient satisfaction with GP-led melanoma follow-up: a randomised controlled trial*. *Br J Cancer*, 2010. **102**(10): p. 1447-55.
764. Livingstone, E., et al., *Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - results of a multicentre and longitudinal study*. *Eur J Cancer*, 2015. **51**(5): p. 653-67.
765. Petrella T, V.S., Spithoff K, Quirt I, McCready D, Melanoma Disease Site Group,, *Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009*. 2009.

766. Francken, A.B., et al., [Detection of the first recurrence in patients with melanoma: three quarters by the patient, one quarter during outpatient follow-up]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2008. **152**(10): p. 557-62.
767. Podlipnik, S., et al., Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2016. **75**(3): p. 516-24.
768. NICE, *Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma*, in *The Manual*. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006, NICE.
769. Watts, C.G., et al., Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2015. **172**(1): p. 33-47.
770. Idorn, L.W., et al., A 3-year follow-up of sun behavior in patients with cutaneous malignant melanoma. *JAMA Dermatol*, 2014. **150**(2): p. 163-8.
771. Murchie, P., et al., Designing an integrated follow-up programme for people treated for cutaneous malignant melanoma: a practical application of the MRC framework for the design and evaluation of complex interventions to improve health. *Fam Pract*, 2007. **24**(3): p. 283-92.
772. Scally, C.P. and S.L. Wong, Intensity of follow-up after melanoma surgery. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(3): p. 752-7.
773. McCarthy, W.H., et al., Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gynecol Obstet*, 1988. **166**(6): p. 497-502.
774. Hengge, U.R., et al., Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007. **5**(10): p. 898-907.
775. Leiter, U., et al., Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma Research*, 2009. **19**(1): p. 50-57.
776. Basseres, N., et al., Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology*, 1995. **191**(3): p. 199-203.
777. Turner, R.M., et al., Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(35): p. 4641-6.
778. Leiter, U., et al., Follow-up of cutaneous melanoma: Stage-dependent hazard rates of recurrence and coupled melanoma. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2009. **7**: p. 166-167.
779. Rutkowski, P. and I. Lugowska, Follow-up in melanoma patients. *Memo*, 2014. **7**(2): p. 83-86.
780. Wevers, K.P., et al., Cutaneous melanoma: medical specialists' opinions on follow-up and sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 2014. **40**(10): p. 1276-83.
781. Salama, A.K., et al., Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e57665.
782. Husson, O., et al., Melanoma survivors are dissatisfied with perceived information about their diagnosis, treatment and follow-up care. *Br J Dermatol*, 2010. **163**(4): p. 879-81.
783. Johnson, R.C., et al., Follow-up of patients with a thin melanoma. *Br J Surg*, 1999. **86**(5): p. 619-21.



784. DiFronzo, L.A., et al., *Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma*. *Ann Surg Oncol*, 1999. **6**(7): p. 705-11.
785. Voit, C., et al., *Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients*. *Cancer*, 2001. **91**(12): p. 2409-2416.
786. Aukema, T.S., et al., *Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(6): p. 1657-61.
787. Egberts, F., et al., *Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse*. *Melanoma Res*, 2009. **19**(1): p. 31-5.
788. Schlagenhauff, B., et al., *Significance of serum protein S100 levels in screening for melanoma metastasis: does protein S100 enable early detection of melanoma recurrence?* *Melanoma research*, 2000. **10**(5): p. 451-459.
789. Brown, R.E., et al., *Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography*. *Surgery*, 2010. **148**(4): p. 711-6; discussion 716-7.
790. Morton, R.L., J.C. Craig, and J.F. Thompson, *The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(3): p. 571-7.
791. Cromwell, K.D., et al., *Variability in melanoma post-treatment surveillance practices by country and physician specialty: a systematic review*. *Melanoma Res*, 2012. **22**(5): p. 376-85.
792. Kaufmann, P.M. and W. Crone-Munzebrock, *Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma*. *Aktuelle Radiologie*, 1992. **2**(2): p. 81-85.
793. Rinne, D., et al., *Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients*. *Cancer*, 1998. **82**(9): p. 1664-1671.
794. DeRose, E.R., et al., *Utility of 3-year torso computed tomography and head imaging in asymptomatic patients with high-risk melanoma*. *Melanoma Res*, 2011. **21**(4): p. 364-9.
795. Hausmann, D., et al., *Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma*. 2011, Blackwell Publishing Ltd (9600 Garsington Road, Oxford OX4 2XG, United Kingdom): United Kingdom. p. 212-222.
796. Strobel, K., et al., *High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases*. *Radiology*, 2007. **244**(2): p. 566-574.
797. Hausmann, D., et al., *Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011. **9**(3): p. 212-22.
798. Leiter, U. and W. Stroebel, *Sozialmedizinische Maßnahmen nach Melanomdiagnose*, in *Management des Melanoms*. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 401-404.
799. Aster-Schenck, I., et al., *Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener 2010*, Deutsche Rentenversicherung Bund: Berlin.
800. Bilsing, B. and B. Anger, *Rehabilitation von Patienten mit malignem Melanom*. *HAUT*, 2011. **5**(3): p. 108-111.
801. Kurrat, W. and N. Buhles, *Reha-Maßnahmen bei Hauttumoren*. *Ästhetische Dermatologie*, 2010: p. 8-14.

802. Deutsche Rentenversicherung Bund, Geschäftsbereich Sozialmedizin und Rehabilitation, Bereich Sozialmedizin, *Leitlinie zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei Krankheiten der Haut*. 2012: Berlin.
803. Buhles, N. and C. Sander, *Dermato-oncological rehabilitation*. Der Hautarzt, 2005. **56**(7): p. 659-664.
804. Blanchard, C.M., et al., *Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II*. J Clin Oncol, 2008. **26**(13): p. 2198-204.
805. Ugurel, S. and A. Enk, *Skin cancer: Follow-Up, rehabilitation, palliative and supportive care*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2008. **6**(6): p. 492-499.
806. Carvajal, R.D., S.A. Spencer, and W. Lydiatt, *Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(3): p. 345-56.
807. Gru, A.A., et al., *Mucosal melanoma: correlation of clinicopathologic, prognostic, and molecular features*. Melanoma Res, 2014. **24**(4): p. 360-70.
808. Casiraghi, O. and M. Lefevre, *[Undifferentiated malignant round cell tumors of the sinonasal tract and nasopharynx]*. Ann Pathol, 2009. **29**(4): p. 296-312.
809. Gondak, R.O., et al., *Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2012. **17**(6): p. e919-24.
810. Kerr, E.H., et al., *Head and neck mucosal malignant melanoma: clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators*. Int J Surg Pathol, 2012. **20**(1): p. 37-46.
811. Song, H., et al., *Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases*. Histopathology, 2015. **67**(4): p. 548-56.
812. Thompson, L.D., J.A. Wieneke, and M. Miettinen, *Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 594-611.
813. Chung, A.F., J.M. Woodruff, and J.L. Lewis, Jr., *Malignant melanoma of the vulva: A report of 44 cases*. Obstet Gynecol, 1975. **45**(6): p. 638-46.
814. Podratz, K.C., et al., *Melanoma of the vulva: an update*. Gynecol Oncol, 1983. **16**(2): p. 153-68.
815. Zambo, K., et al., *Is the clinical staging system a good choice in the staging of vulvar malignancies?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(11): p. 1878-9; author reply 1880.
816. Tcheung, W.J., et al., *Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia*. J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(4): p. 598-605.
817. Heinzelmann-Schwarz, V.A., et al., *A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker*. Int J Mol Med, 2014. **33**(4): p. 784-94.
818. Buchanan, D.J., J. Schlaerth, and T. Kurosaki, *Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **178**(6): p. 1177-84.
819. Petru, E., et al., *Primary malignant melanoma of the vagina: long-term remission following radiation therapy*. Gynecol Oncol, 1998. **70**(1): p. 23-6.
820. Leitao, M.M., Jr., et al., *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas*. Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(9 Suppl 3): p. S117-22.

821. Tacastacas, J.D., et al., *Update on primary mucosal melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(2): p. 366-75.
822. Edge, S., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010, New York, NY: Springer.
823. Samstein, R.M., et al., *Localized sinonasal mucosal melanoma: Outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response*. Head Neck, 2016. **38**(9): p. 1310-7.
824. Frakes, J.M., et al., *Outcomes of mucosal melanoma of the head and neck*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016. **60**(2): p. 268-73.
825. Sun, C.Z., et al., *Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma*. Oral Oncol, 2012. **48**(7): p. 647-52.
826. Luna-Ortiz, K., et al., *Comparative study between two different staging systems (AJCC TNM VS BALLANTYNE'S) for mucosal melanomas of the Head & Neck*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2016. **21**(4): p. e425-30.
827. Pfister, D.G., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(3): p. 320-38.
828. Moreno, M.A., et al., *Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center*. Cancer, 2010. **116**(9): p. 2215-23.
829. Lopez, F., et al., *Update on primary head and neck mucosal melanoma*. Head Neck, 2016. **38**(1): p. 147-55.
830. Houette, A., et al., *Prognostic value of two tumour staging classifications in patients with sinonasal mucosal melanoma*. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2016. **133**(5): p. 313-317.
831. Wechter, M.E., et al., *Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(4): p. 554-62.
832. Chae, W.Y., et al., *Preliminary Suggestion about Staging of Anorectal Malignant Melanoma May Be Used to Predict Prognosis*. Cancer Res Treat, 2016. **48**(1): p. 240-9.
833. Lutzky, J., J. Bauer, and B.C. Bastian, *Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation*. Pigment Cell Melanoma Res, 2008. **21**(4): p. 492-3.
834. Hodi, F.S., et al., *Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 2046-51.
835. Handolias, D., et al., *Clinical responses observed with imatinib or sorafenib in melanoma patients expressing mutations in KIT*. Br J Cancer, 2010. **102**(8): p. 1219-23.
836. Hodi, F.S., et al., *Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin*. J Clin Oncol, 2013. **31**(26): p. 3182-90.
837. Cullinane, C., et al., *Preclinical evaluation of nilotinib efficacy in an imatinib-resistant KIT-driven tumor model*. Mol Cancer Ther, 2010. **9**(5): p. 1461-8.
838. Carvajal, R.D., et al., *Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition*. Clin Cancer Res, 2015. **21**(10): p. 2289-96.

839. Lee, S.J., et al., *Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06)*. *Oncologist*, 2015. **20**(11): p. 1312-9.
840. Beadling, C., et al., *KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(21): p. 6821-8.
841. Chraybi, M., et al., *Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations*. *Hum Pathol*, 2013. **44**(9): p. 1902-11.
842. Colombino, M., et al., *Unexpected distribution of cKIT and BRAF mutations among southern Italian patients with sinonasal melanoma*. *Dermatology*, 2013. **226**(3): p. 279-84.
843. Omholt, K., et al., *KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(12): p. 3933-42.
844. Rivera, R.S., et al., *C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma*. *Virchows Arch*, 2008. **452**(1): p. 27-32.
845. Turri-Zanoni, M., et al., *Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases*. *Head Neck*, 2013. **35**(8): p. 1066-77.
846. Zebary, A., et al., *KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases*. *Br J Cancer*, 2013. **109**(3): p. 559-64.
847. Antonescu, C.R., et al., *L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition*. *Int J Cancer*, 2007. **121**(2): p. 257-64.
848. Ni, S., et al., *c-kit gene mutation and CD117 expression in human anorectal melanomas*. *Hum Pathol*, 2012. **43**(6): p. 801-7.
849. Oxley, J.D., et al., *Clinicopathological and molecular study of penile melanoma*. *J Clin Pathol*, 2012. **65**(3): p. 228-31.
850. Ashida, A., et al., *Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas*. *Int J Cancer*, 2009. **124**(4): p. 862-8.
851. Cho, J.H., et al., *Nilotinib in patients with metastatic melanoma harboring KIT gene aberration*. *Invest New Drugs*, 2012. **30**(5): p. 2008-14.
852. Curtin, J.A., et al., *Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(26): p. 4340-6.
853. Kong, Y., et al., *Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(7): p. 1684-91.
854. Minor, D.R., et al., *Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(5): p. 1457-63.
855. Sekine, S., et al., *Esophageal melanomas harbor frequent NRAS mutations unlike melanomas of other mucosal sites*. *Virchows Arch*, 2009. **454**(5): p. 513-7.
856. Buery, R.R., et al., *NRAS and BRAF mutation frequency in primary oral mucosal melanoma*. *Oncol Rep*, 2011. **26**(4): p. 783-7.
857. Curtin, J.A., et al., *Distinct sets of genetic alterations in melanoma*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(20): p. 2135-47.

858. Greaves, W.O., et al., *Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma*. J Mol Diagn, 2013. **15**(2): p. 220-6.
859. Gore, M.R. and A.M. Zanation, *Survival in Sinonasal Melanoma: A Meta-analysis*. J Neurol Surg B Skull Base, 2012. **73**(3): p. 157-62.
860. Ciarrocchi, A., et al., *Extensive surgery and lymphadenectomy do not improve survival in primary melanoma of the anorectum: results from analysis of a large database (SEER)*. Colorectal Dis, 2016.
861. Lund, V.J., et al., *European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base*. Rhinol Suppl, 2010(22): p. 1-143.
862. Lopez, F., et al., *Update on primary head and neck mucosal melanoma*. Head Neck, 2014.
863. Yen, C.I., et al., *Anorectal melanoma: review of 22 consecutive cases*. Hepatogastroenterology, 2013. **60**(121): p. 89-93.
864. Ferraioli, D., et al., *Genital melanoma: prognosis factors and treatment modality*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **294**(5): p. 1037-1045.
865. van Geel, A.N., et al., *Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature*. Urology, 2007. **70**(1): p. 143-7.
866. Sanchez-Ortiz, R., et al., *Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: a 40-year single institution experience*. J Urol, 2005. **173**(6): p. 1958-65.
867. Penel, N., et al., *Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins*. Laryngoscope, 2006. **116**(6): p. 993-5.
868. Krengli, M., et al., *Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(3): p. 751-9.
869. Medina, J.E., et al., *Current management of mucosal melanoma of the head and neck*. J Surg Oncol, 2003. **83**(2): p. 116-22.
870. Starek, I., P. Koranda, and P. Benes, *Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma?* Melanoma Res, 2006. **16**(5): p. 423-7.
871. Kobayashi, K., et al., *Sentinel node mapping in vulvovaginal melanoma using SPECT/CT lymphoscintigraphy*. Clin Nucl Med, 2009. **34**(12): p. 859-61.
872. Meleti, M., et al., *Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy*. Head Neck, 2008. **30**(12): p. 1543-51.
873. Benlyazid, A., et al., *Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **136**(12): p. 1219-25.
874. Vandenhende, C., et al., *Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients*. J Laryngol Otol, 2012. **126**(2): p. 147-51.
875. Temam, S., et al., *Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck*. Cancer, 2005. **103**(2): p. 313-9.
876. Nakashima, J.P., et al., *Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2008. **70**(6): p. 344-51.

877. Owens, J.M., D.B. Roberts, and J.N. Myers, *The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **129**(8): p. 864-8.
878. Saigal, K., et al., *Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy*. ISRN Oncol, 2012. **2012**: p. 785131.
879. Wushou, A., et al., *Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma*. J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(4): p. 553-8.
880. Li, W., et al., *Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 758.
881. D'Angelo, S.P., et al., *Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis*. J Clin Oncol, 2017. **35**(2): p. 226-235.
882. Del Vecchio, M., et al., *Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma*. Eur J Cancer, 2014. **50**(1): p. 121-7.
883. Postow, M.A., et al., *Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma*. Oncologist, 2013. **18**(6): p. 726-32.
884. Shoushtari, A.N., et al., *The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma*. Cancer, 2016. **122**(21): p. 3354-3362.
885. Zimmer, L., et al., *Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma*. J Transl Med, 2015. **13**: p. 351.
886. Ugurel, S., et al., *Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1398-405.
887. Wyman, K., et al., *Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy*. Cancer, 2006. **106**(9): p. 2005-11.
888. Kim, K.B., et al., *Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma*. Br J Cancer, 2008. **99**(5): p. 734-40.
889. Quintas-Cardama, A., et al., *Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib*. Nat Clin Pract Oncol, 2008. **5**(12): p. 737-40.
890. Woodman, S.E., et al., *Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma: molecular, cellular, and clinical correlates*. Mol Cancer Ther, 2009. **8**(8): p. 2079-85.
891. Bartell, H.L., et al., *Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma*. Head Neck, 2008. **30**(12): p. 1592-8.
892. Harting, M.S. and K.B. Kim, *Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma*. Melanoma Res, 2004. **14**(6): p. 517-20.
893. Kim, K.B., et al., *Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma*. Cancer, 2004. **100**(7): p. 1478-83.
894. Horneber, M., et al., *Unkonventionelle Verfahren – Chancen für die Arzt-Patient- Beziehung [Unconventional methods. Chances for the physician-patient relationship]*. Der Onkologe, 2003. **9**(12): p. 1335-1342.

895. Dewey, A., et al., *Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. (1)(1): p. CD004597.
896. Taixiang, W., A.J. Munro, and L. Guanjian, *Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. (1)(1): p. CD004540.
897. Zhang, M., et al., *Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. (2)(2): p. CD004921.
898. Cascinelli, N., et al., *Perinodular injection of thymopentin (TP5) in cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma*. Melanoma Res, 1993. 3(6): p. 471-6.
899. Cascinelli, N., et al., *Evaluation of clinical efficacy and tolerability of intravenous high dose thymopentin in advanced melanoma patients*. Melanoma Res, 1998. 8(1): p. 83-9.
900. Clemente, C., et al., *Biological activity and clinical efficacy of intravenous high-dose thymopentin in metastatic melanoma patients*. Melanoma Res, 1996. 6(1): p. 63-9.
901. Trevisan, G. and A. Agolzer, *[Thymopentin in the treatment of cutaneous melanoma]*. G Ital Dermatol Venereol, 1989. 124(5): p. 245-9.
902. Ezzo, J.M., et al., *Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. (2)(2): p. CD002285.
903. Kassab, S., et al., *Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments*. Cochrane Database Syst Rev, 2009. (2)(2): p. CD004845.
904. Weiger, W.A., et al., *Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer*. Ann Intern Med, 2002. 137(11): p. 889-903.
905. Cohen, L., et al., *Discussing complementary therapies in an oncology setting*. J Soc Integr Oncol, 2007. 5(1): p. 18-24.
906. Adler, S.R. and J.R. Fosket, *Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter - A qualitative study in women with breast cancer*. Journal of Family Practice, 1999. 48(6): p. 453-458.
907. Montbriand, M.J., *Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories*. Cancer Nurs, 1998. 21(1): p. 36-45.
908. Tasaki, K., et al., *Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives*. Psychooncology, 2002. 11(3): p. 212-20.
909. Mehnert, A.P., C; Koch, U, *Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus*. Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 2003. 12: p. 77-84.
910. Cornish, D., et al., *A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma*. Ann Oncol, 2009. 20 Suppl 6: p. vi51-8.
911. Kasparian, N.A., J.K. McLoone, and P.N. Butow, *Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature*. Arch Dermatol, 2009. 145(12): p. 1415-27.
912. Augustin, M.Z., I.; Dieterle, W.; Schöpf, E.; Muthny, F, *Bedarf und Motivation zu psychosozialen Interventionen bei Patienten mit malignen Hauttumoren*. Zeitschrift für Hautkrankheiten, 1997: p. 333-338.
913. Blum, A., et al., *[Psychosocial burdens and subjective experience of melanoma patients in the ambulant follow-up]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2003. 53(6): p. 258-66.

914. Brandberg, Y.B., C.; Sigurdardottir, V.; Sjoden, PO.; Sullivan, M, *Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma*. Psychooncology, 1992: p. 71-78.
915. Sollner, W., I. Zschocke, and M. Augustin, [*Melanoma patients: psychosocial stress, coping with illness and social support. A systematic review*]. Psychother Psychosom Med Psychol, 1998. **48**(9-10): p. 338-48.
916. Strittmatter, G., R. Mawick, and M. Tilkorn, [*Need for psychosocial management of facial and skin tumor patients*]. Psychother Psychosom Med Psychol, 1998. **48**(9-10): p. 349-57.
917. Trask, P.C., et al., *Psychosocial characteristics of individuals with non-stage IV melanoma*. J Clin Oncol, 2001. **19**(11): p. 2844-50.
918. Sigurdardottir, V., et al., *The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique*. Qual Life Res, 1993. **2**(3): p. 193-203.
919. Rumpold, G., et al., [*The validity of the Hornheide questionnaire for psychosocial support in skin tumor patients: a survey in an Austrian and German outpatient population with melanoma*]. Psychother Psychosom Med Psychol, 2001. **51**(1): p. 25-33.
920. Brown, J.E., et al., *Coping with metastatic melanoma: the last year of life*. Psychooncology, 2000. **9**(4): p. 283-92.
921. Fawzy, F.I., et al., *Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(9): p. 681-9.
922. Hamama-Raz, Y., et al., *Objective and subjective stressors and the psychological adjustment of melanoma survivors*. Psychooncology, 2007. **16**(4): p. 287-94.
923. Herschbach, P. and J. Weis, *Screeningverfahren in der Psychoonkologie - Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten*. 2010, Deutsche Krebsgesellschaft: Berlin.
924. Loquai, C., et al., *Quality of life in melanoma patients during adjuvant treatment with pegylated interferon-alpha2b: patients' and doctors' views*. Eur J Dermatol, 2011. **21**(6): p. 976-84.
925. Cormier, J.N., et al., *Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale*. J Support Oncol, 2005. **3**(2): p. 139-45.
926. Cormier, J.N. and R.L. Askew, *Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma*. Surg Oncol Clin N Am, 2011. **20**(1): p. 201-13.
927. Newton-Bishop, J.A., et al., *A quality-of-life study in high-risk (thickness  $\geq$  or 2 mm) cutaneous melanoma patients in a randomized trial of 1-cm versus 3-cm surgical excision margins*. J Investig Dermatol Symp Proc, 2004. **9**(2): p. 152-9.
928. Trask, P.C., et al., *Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire*. Value Health, 2008. **11**(4): p. 669-79.
929. Kirkwood, J.M., et al., *Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy*. J Clin Oncol, 2002. **20**(17): p. 3703-18.
930. Brown, L.F. and K. Kroenke, *Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review*. Psychosomatics, 2009. **50**(5): p. 440-7.
931. Stone, P.C. and O. Minton, *Cancer-related fatigue*. Eur J Cancer, 2008. **44**(8): p. 1097-104.



932. Hauschild, A., et al., *Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion*. *Cancer*, 2008. **112**(5): p. 982-94.
933. Chiarion-Sileni, V., et al., *Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio-chemotherapy in advanced melanoma patients*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(11): p. 1577-85.
934. Noorda, E.M., et al., *The health-related quality of life of long-term survivors of melanoma treated with isolated limb perfusion*. *Eur J Surg Oncol*, 2007. **33**(6): p. 776-82.
935. Beutel, M.E., et al., *[Psycho-oncological aspects of malignant melanoma. A systematic review from 1990-2008]*. *Hautarzt*, 2009. **60**(9): p. 727-33.
936. Cormier, J.N., et al., *Lymphedema beyond breast cancer*. 2010, John Wiley and Sons Inc. (P.O.Box 18667, Newark NJ 07191-8667, United States): United States. p. 5138-5149.
937. Faries, M.B., et al., *The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I)*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(12): p. 3324-9.
938. Bastiaannet, E., J.C. Beukema, and H.J. Hoekstra, *Radiation therapy following lymph node dissection in melanoma patients: treatment, outcome and complications*. *Cancer Treat Rev*, 2005. **31**(1): p. 18-26.
939. Vrouenraets, B.C., et al., *Toxicity and morbidity of isolated limb perfusion*. *Semin Surg Oncol*, 1998. **14**(3): p. 224-31.
940. Carmeli, E. and R. Bartoletti, *Retrospective trial of complete decongestive physical therapy for lower extremity secondary lymphedema in melanoma patients*. *Support Care Cancer*, 2011. **19**(1): p. 141-7.
941. Becker, G., et al., *Palliative cancer care: an epidemiologic study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(6): p. 646-50.
942. Strittmatter, G., M. Tilkorn, and R. Mawick, *How to identify patients in need of psychological intervention*. *Recent Results Cancer Res*, 2002. **160**: p. 353-61.
943. Gallais Serezal, I., et al., *End-of-life care for hospitalized patients with metastatic melanoma in France: a nationwide, register-based study*. *Br J Dermatol*, 2016. **175**(3): p. 583-92.
944. Abdel-Rahman, O., et al., *Treatment-associated Fatigue in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors; a Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016. **28**(10): p. e127-38.
945. Long, G.V., et al., *Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(8): p. 871-8.
946. World Health Organization. *Palliative Care*. 2017 [cited 2017 10.01.2017]; Available from: <http://www.who.int/ncds/management/palliative-care/en/>.
947. Gaertner, J., et al., *Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach*. *Support Care Cancer*, 2011. **19**(7): p. 1037-43.
948. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 733-42.
949. Bruera, E. and D. Hui, *Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(25): p. 4013-7.

950. Bundesärztekammer, Deutscher Hospiz- und PalliativVerband e.V., and Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. *Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland*. 2017 [cited 2017 10.01.2017]; Available from: [www.charta-zur-betreuung-sterbender.de](http://www.charta-zur-betreuung-sterbender.de).
951. Ferris, F.D., et al., *Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(18): p. 3052-8.
952. Levy, M., et al., *Palliative Care Version 1.2016*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(1): p. 82-113.
953. Levy, M.H., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009. **7**(4): p. 436-73.
954. Peppercorn, J.M., et al., *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(6): p. 755-60.
955. Vist, G.E., et al., *Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. **(3)**(3): p. MR000009.
956. Vist, G.E., et al., *Systematic review to determine whether participation in a trial influences outcome*. *BMJ*, 2005. **330**(7501): p. 1175.
957. Kunz, R., G. Vist, and A.D. Oxman, *Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. **(2)**(2): p. MR000012.
958. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
959. *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie*. 2017, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).
960. *Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren*. 2017, Deutsche Krebsgesellschaft: Berlin.