

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms

Version 3.0 - April 2018

AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie.....	6
1.1. Herausgeber.....	6
1.2. Federführende Fachgesellschaften	6
1.3. Finanzierung der Leitlinie	6
1.4. Kontakt	6
1.5. Zitierweise.....	6
1.6. Besonderer Hinweis	7
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie.....	7
1.8. Weitere Leitliniendokumente	8
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	8
1.10. Abkürzungsverzeichnis	8
2. Einführung	13
2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (Version 3, 2018).....	13
2.2. Geltungsbereich und Zweck	13
2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung	13
2.2.2. Patientenzielgruppe	13
2.2.3. Adressaten.....	14
2.2.4. Gültigkeitsdauer und und Aktualisierungsverfahren.....	14
2.3. Grundlagen der Methodik.....	14
2.3.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	14
3. Epidemiologie	16
4. Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung.....	17
4.1. Klassifikation.....	17
4.1.1. AJCC 2009	17
4.1.2. AJCC 2016/UICC 2016.....	20
4.2. Klinische Diagnose	26
4.2.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie	26

Was wurde geändert!
Was ist neu!

4.3.	Primärexzision	26
4.3.1.	Sicherheitsabstand bei Primärexzision	27
4.3.2.	Sicherheitsabstand In-situ-Melanome	27
4.3.3.	Exzision mit 3-D-Histologie	27
4.3.4.	Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion	28
4.4.	Radiotherapie des Primärtumors	28
4.5.	Histopathologische Untersuchung des Primärtumors	29
4.6.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik bis Stadium IIB	29
4.7.	Wächterlymphknoten-Biopsie.....	31
5.	Aufklärung und Kommunikation	32
6.	Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung	33
6.1.	Ausbreitungsdiagnostik	33
6.2.	Lymphadenektomie	35
6.3.	Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie.....	40
6.4.	Adjuvante medikamentöse Therapie.....	41
6.4.1.	Adjuvante Interferontherapie	42
6.5.	Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen	43
6.6.	Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen.....	43
6.7.	Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen.....	43
6.8.	Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen	44
6.9.	Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen	44
7.	Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium.....	45
7.1.	Algorithmus initiales Stadium IV.....	45
7.2.	Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IV.....	46
7.3.	Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom	47
7.4.	Molekularpathologische Diagnostik.....	47
7.5.	Operative Therapie von Fernmetastasen.....	47
7.6.	Medikamentöse Therapie im Stadium IV.....	48

Nebenwirkungsmanagement	49
7.7. Radiotherapie von Fernmetastasen	51
7.7.1. Radiotherapie – Fraktionierung	51
7.8. Therapie von Knochenmetastasen	52
7.8.1. Medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen	52
7.8.2. Radiotherapie bei Knochenmetastasen.....	52
7.9. Therapie von Lebermetastasen.....	52
7.10. Therapie von Hirnmetastasen.....	53
8. Nachsorge.....	54
9. Rehabilitation	56
10. Mukosale Melanome	56
10.1. Klassifikation.....	56
10.2. Primärexzision	58
10.3. Initiale Ausbreitungsdiagnostik	58
10.4. Radiotherapie des Primärtumors	59
10.5. Systemtherapie.....	59
10.6. Nachsorge bei mukosalen Melanomen	60
11. Anlagen	61
11.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	61
11.1.1. Koordination.....	61
11.1.2. Beteiligte Organisationen und Personen.....	61
11.1.3. Methodische Begleitung.....	64
11.1.4. Patientenbeteiligung	64
11.2. Methodische Erläuterungen	65
11.2.1. Evidenzlevel nach Oxford (Version 2009).....	65
11.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	65
11.2.3. Statements.....	66
11.2.4. Expertenkonsens (EK)	66
12. Abbildungsverzeichnis	60

13. Tabellenverzeichnis	60
14. Literatur	67

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

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)



Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) von DKG und DGG



Arbeitsgemeinschaft
Dermatologische Onkologie
ADO

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

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 Speicherung, 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 Organisationszentren.

1.8. Weitere Leitliniendokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- 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)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Im Kapitel 13.1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt. Darüber hinausgehenden Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

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

Abkürzung	Erläuterung
CLSM	konfokale Laserscanningmikroskopie
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
DFI	disease-free interval
DFS	disease-free survival
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

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
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
OS	overall survival
QI	Qualitätsindikator
QWB-SA	Quality of Well Being Self-administered Questionnaire
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

Abkürzung	Erläuterung
SND	selective neck dissection
SPECT	Single-Photon-Emissionsscomputertomographie
STAI	State Trait Anxiety Inventory
Sv	Sievert
TACE	trans-arterial chemoembolization
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
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 0 und mukosale Melanome (siehe Kapitel 10) erweitert. Zudem wurden im Kapitel der adjuvanten medikamentösen Therapie (siehe Kapitel 0) 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

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/>).

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind im Anhang in den Kapiteln 13.2.

2.3.1. 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, bewertet¹ 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.

¹ Eine separate Bewertung der Interessenkonflikte der Koordinatoren erfolgte nicht.

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.

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 [1]. 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 [1].

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 [1]. 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 [1].

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 [2].

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 [3, 4].

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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.1.	Die aktuelle AJCC-Klassifikation sollte der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein.			EK

4.1.1. AJCC 2009

Tabelle 1: 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 ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1 [#]
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 2: 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) ⁺ b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) ⁺ 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 3: 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 4: 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 ² ≥ 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 regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbaeckene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

4.1.2. AJCC 2016/UICC 2016

Im Januar 2017 wurde die 8. Fassung der AJCC Klassifikation publiziert [5]. Diese ist ab dem 01.01.2018 verbindlich umzusetzen [6].

Tabelle 5: 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 6: 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 ODER 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 ODER 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 ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „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 7: 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 8: 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	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
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 9: 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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.2.	Die Inspektion des Patienten ohne Hilfsmittel ist geeignet, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen.		EK	
4.3.	Dermatologen sollen zur Diagnostik pigmentierter und nicht-pigmentierter Haut-, und Nagelveränderungen die Dermatoskopie anbieten und in der Dermatoskopie ausgebildet sein.	A	1b	[7-10]

4.2.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.4.	Die sequenzielle digitale Dermatoskopie kann die Früherkennung von malignen Melanomen, die keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, in der Verlaufskontrolle verbessern.	B	2b	[11]
4.5.	Die Ganzkörperphotographie stellt eine Möglichkeit zur Früherkennung von malignen Melanomen in Risikokollektiven dar.	St	3b	[11]
4.6.	Die konfokale Lasermikroskopie kann die Unterscheidung zwischen malignen Melanomen, dysplastischen Nävi und anderen pigmentierten Läsionen verbessern und die Rate unnötiger Operationen reduzieren.	0	2A	[12-14]

4.3. Primärexzision

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.7.	Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom soll dieses primär mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden.	EK		

4.3.1. Sicherheitsabstand bei Primärexzision

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.8.	Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.	A	1a	[15]
Stadium	Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand		
pT1, pT2	≤ 1-2 mm	1 cm		
pT3, pT4	2,01-> 4,0 mm	2 cm		

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.9.	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.		EK	
4.10.	Die Exzision bis ins subkutane Fettgewebe ist ausreichend, eine Resektion der Faszie bringt keine zusätzlichen Vorteile.	B	2b	[16]

4.3.2. Sicherheitsabstand In-situ-Melanome

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.11.	Für In-situ-Melanome soll eine komplette Exzision mit histopathologischer Kontrolle durchgeführt werden.		EK	

4.3.3. Exzision mit 3-D-Histologie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.12.	Bei malignen Melanomen (z. B. Lentigo-maligna-Melanom, akrale Melanome) an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, können 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.		EK	

4.3.4. Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.13.	Bei malignen Melanomen (z. B. Lentigo-maligna-Melanom, akrale Melanome) an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, können 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.		EK	

4.4. Radiotherapie des Primärtumors

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.14.	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.	B	4	[17-19]
4.15.	Bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren kann eine Radiotherapie mit dem Ziel der lokalen Kontrolle eingesetzt werden	0	4	[20-22]
4.16.	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.	B	2b	[23-26]

4.5. Histopathologische Untersuchung des Primärtumors

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.17.	<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 < 1 mm nach der AJCC-Klassifikation 2009</p>		EK	

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 10: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB

Empfehlungsnummer/ Untersuchungsmethode	Empfehlungen	Empfehlungs- grad	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)

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.26.	Die Ganzkörper-CT soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	A	1a	[27-29]
4.27.	Die MRT des Schädels soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	A	3b-	[30, 31]
4.28.	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	A	2b	[29, 32-36]
4.29.	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms ab Tumorstadium IB durchgeführt werden.	A	1a	[37]
4.30.	Die Abdomen-Sonographie sollte bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	B	2b	[32, 38-40]
4.31.	S100B kann bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms bestimmt werden.	0	1a	[41]
4.32.	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.	St	2b-	[42-45]
4.33.	LDH im Serum sollte bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms nicht bestimmt werden.	B	2b	[36]
4.34.	Die PET und PET/CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIA/IIB durchgeführt werden.	A	1a	[29, 46, 47]
4.35.	Die Skelettszintigraphie soll beim Initialstaging bei Patienten bis Stadium IIA/IIB nicht als Standard durchgeführt werden.	A	3b	[33, 38, 48-50]

4.7. Wächterlymphknoten-Biopsie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.36.	Zur Stadienzuordnung soll die Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden.	A	1a	[51-57]
4.37.	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).	B	1a	[51-57]
4.38.	Lymphdrainagewege sollten durch präoperative Lymphszintigraphie lokalisiert und Wächterlymphknoten mittels intraoperativ manuell gelenkter Gammasonde detektiert werden. Weitere Verfahren können ergänzend eingesetzt werden.			EK
4.39.	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.			EK
4.40.	Es sollen folgende Informationen im histopathologischen Befund des Wächterlymphknotens enthalten sein: <ul style="list-style-type: none"> 1. Nachweis von Nävus- oder Melanomzellen 2. im Fall von Melanomzellen Angabe prognostisch wichtiger Parameter 3. größter Durchmesser der Mikrometastase 			EK
4.41.	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.	St	2b	[58-61]

5. Aufklärung und Kommunikation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.1.	<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>		EK	
5.2.	<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>		EK	
5.3.	<p>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.</p>		EK	

6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.1.	Therapieempfehlungen für Patienten ab Stadium III sollten im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen gegeben werden.		EK	

6.1. Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.2.	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.		EK	

Tabelle 11: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III

Empfehlungsnummer/ Untersuchungs-methode	Empfehlungen	Empfehlungs- grad	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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.10.	Die Abdomen-Sonographie sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	B	2b	[32, 33]
6.11.	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	B	2b	[32, 33, 35]
6.12.	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms durchgeführt werden.	A	1a	[32, 37, 47]
6.13.	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.	A	1b	[47]
6.14.	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.	EK		
6.15.	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung bestimmt werden.	A	1a	[41, 62]
6.16.	LDH kann als zusätzlicher prognostischer Marker bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung herangezogen werden.	0	1b	[63]
6.17.	Die Bedeutung von MIA speziell bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung ist unklar.	St	2b-	[42, 45, 64]

6.2. Lymphadenektomie

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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.18.	Die elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie ist beim malignen Melanom nicht empfohlen, unabhängig von der Breslow-Dicke des Primärtumors.	A	1a	[11]
6.19.	Die therapeutische LAD soll beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknoten-Sonographie, CT, PET/CT) ohne Hinweis auf Fernmetastasen durchgeführt werden (Stadium IIIB und IIIC).		EK	
6.20.	Bei Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv in einem bereits operierten Lymphabflussgebiet ohne Hinweis auf Fernmetastasen sollte je nach chirurgisch-technischer Möglichkeit die Lymphknotendisektion oder Resektion von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.		EK	
6.21.	Bei Patienten mit einem maximalen Metastasendurchmesser <0.1mm oder Einzelzellen im Wächterlymphknoten kann auf eine komplettierende Lymphknotendisektion verzichtet werden.	0	2b	[58-60, 65-68]
6.22.	Bei einem maximalen Metastasendurchmesser zwischen 0.1 und 1mm kann eine komplettierende Lymphknotendisektion angeboten werden, hier sind weitere Risikofaktoren gemäß 6.24. in Betracht zu ziehen.	0	2b	[58-60, 65-70]
6.23.	Bei einem maximalen Metastasendurchmesser >1mm sollte eine komplettierende Lymphknotendisektion angeboten werden	B	2b	[58-60, 65-68, 70]
6.24.	<p>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.</p> <p>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.</p>	0	2b	[60, 66, 70, 71]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.25.	<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>		EK	

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 Komplikationen einer Dissektion sind v. a. Entstehen eines Lymphödems oder eines Seroms bzw. im Kopf-Hals-Bereich die ChylusfistelNeuss, Reetz [72]. 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 [73-76]. 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 [73, 77]. Vom mittleren Stirn- und Glabellabereich sowie vom zentralen Gesichtsbereich erfolgt die Drainage bilateral über die Fazialis-Lymphknoten (am Unterkieferrand) nach zervikal [78]. Die Drainagewege sind heutzutage auch durch die Auswertung größerer Kollektive von Sentinelbiopsien gut bekannt [78, 79].

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“) [80, 81]. Das Basisverfahren für die therapeutische Lymphknotendisektion 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) [82]. 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 [83, 84] bei niedrigerer Morbidität. Wenn regionale Rezidive nach Neck dissection auftreten, liegen sie mehrheitlich im ausgeräumten Metastasengebiet [84], 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 entfernbarer großer Metastasen oder nach Voroperationen, z. B. bei Re-Dissektionen [73, 77, 82]. Gemäß einer Empfehlung der American Head and Neck Society sollten die Präparate nach Levels separiert zur pathohistologischen Untersuchung eingesandt werden, um eine klare Levelzuordnung zu gewährleisten [85].

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 [83, 84]. Unterlegt werden sie durch die von O'Brien beschriebenen und durch das Datenmaterial von Sentinelbiopsien und Lymphszintigraphien präzisierter Kenntnis der Drainagemuster [78, 79, 86]. 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 [73, 77]. 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. 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 Leveln I bis III nach Berg angegeben [82]. 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 [87], Lymphknotengruppen

wie z. B. epitrochleare oder in der Ellenbeuge liegende werden nur im Einzelfall entfernt [88, 89].

Die Faszie aller umgebenden Muskeln kann bei der axillären Lymphadenektomie in der Regel erhalten werden [90].

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 [91]. Eine Ausnahme stellt eine Rezidivoperation dar.

Die Ausräumung der Lymphknoten in der Leistenregion umfasst das gesamte Tri-gonum femorale unterhalb des Leistenbandes. Die Spina iliaca anterior superior stellt dabei den am weitesten proximal gelegenen häutigen Resektionspunkt eingeschlosse-nen 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 Chirur-gen durchgeführt werden [92].

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

6.3. Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.26.	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"> • 3 befallene Lymphknoten, • Kapseldurchbruch, • Lymphknotenmetastase > 3 cm, • Lymphogenes Rezidiv 	B	1b	[93-106]
6.27.	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.	A	2b	[93-101]
6.28.	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	St	1b	[93-106]

6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.29.	In der adjuvanten Therapie ist der relevante Endpunkt für eine Nutzenbewertung das Gesamtüberleben.	St	1a	[107-114]
6.30.	Dacarbazin soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	A	1a	[115, 116]
6.31.	Eine Poly-Chemo-Immuntherapie mit Dacarbazin, Cisplatin, Vinblastin, Interleukin-2, IFN alfa-2b und Granulozyten Kolo-nie-Stimulierungs-Faktor sollte in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	A	1b	[117]
6.32.	Eine Vakzinationstherapie soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms außerhalb von klinischen Studien nicht verabreicht werden.	A	1b	[115]
6.33.	Eine adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	A	1b	[115]
6.34.	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz Levamisol soll nicht verabreicht werden.	A	1a	[115, 118]
6.35.	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz BCG soll nicht verabreicht werden.	A	1b	[115, 118]
6.36.	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.	A	1b	[119-122]
6.37.	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium IIB/C und III A-C soll keine adjuvante Bevacizumab Therapie angeboten werden.	A	1b	[123]
6.38.	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium III A-C kann eine adjuvante Ipilimumab-Therapie angeboten werden. Hierbei sollen die Oschwerwiegenden Nebenwirkungen in die Abwägung der Therapieentscheidung mit einbezogen werden. ²	0	1b	[113, 114]

² 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.

6.4.1. Adjuvante Interferontherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.39.	Patienten im AJCC-2009 Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	A	1a	[107, 109-112, 124]
6.40.	Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	0	1b	[125, 126]
6.41.	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	EK		
6.42.	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III, nicht aber das Gesamtüberleben ³ .	St	1b	[127]
6.43.	Bei Patienten mit Hochrisiko-Melanomen sollte die Möglichkeit einer Teilnahme an einer klinischen Studie überprüft werden.	EK		
6.44.	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor die adjuvanten Therapiemöglichkeiten diskutiert wurden.	0	1a-	[107, 109-113, 124]

³ 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.

6.5. Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

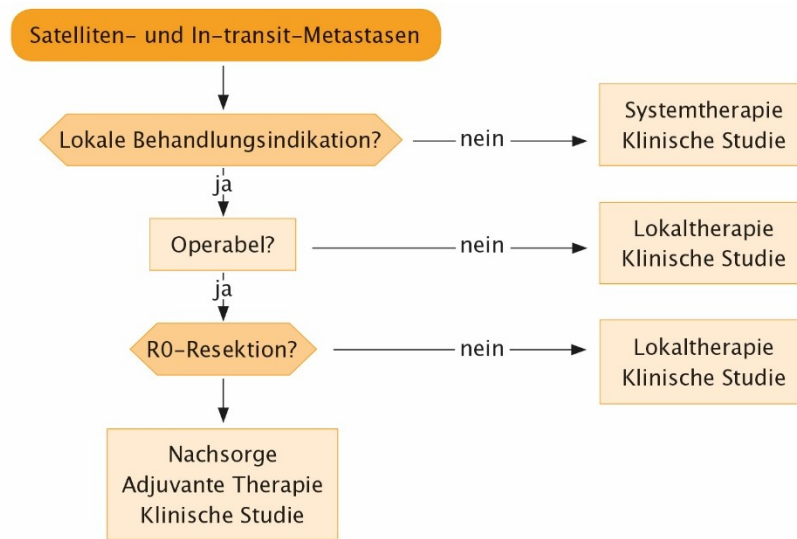


Abbildung 1: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

6.6. Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.45.	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.		EK	

6.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.46.	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	0	4	[128-132]

6.8. Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

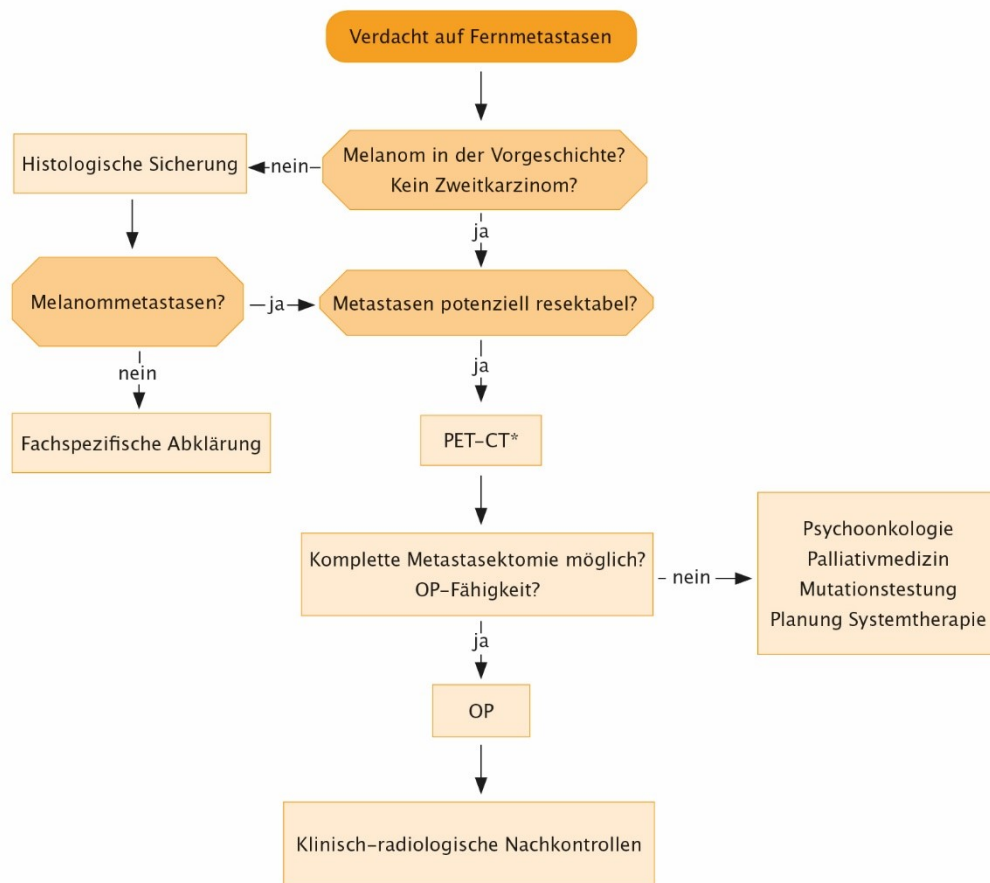
Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.47.	Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.			EK
6.48.	Bei Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt 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.	0	1b/ 2a	[133-145]

6.9. Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.49.	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 ₂ -Laserablation) die Metastasen nicht zu kontrollieren sind			EK

7. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium⁴

7.1. Algorithmus initiales Stadium IV



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

Abbildung 2: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen.

⁴ 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). 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.

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.

Tabelle 12: 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

*PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper)

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.8.	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.	0	3b	[146-148]
7.9.	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen eines malignen Melanoms durchgeführt werden.	0	1a	[37, 47]
7.10.	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.	St	1b	[47]
7.11.	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.	EK		

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.12.	Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit Knochen- schmerzen kann eine Skelettszintigraphie zusätzlich zur Ab- klärung einer Skelettmetastasierung eingesetzt werden.			EK
7.13.	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.	A	1a	[41, 149]
7.14.	LDH soll als Teil der aktuellen AJCC-Klassifikation bei Patien- ten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen be- stimmt werden.	A	1b	[58, 150, 151]

7.3. Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.15.	Bei Nachweis von Haut-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen bei unbekanntem Primärmelanom wird eine Suche nach ei- nem extrakutanen Primärmelanom nicht empfohlen.			EK

7.4. Molekularpathologische Diagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.16.	Ab Stadium IIIB sollte auf Mutationen (BRAF, NRAS bei BRAF wildtype, c-kit bei ALM und Schleimhautmelanom) getestet werden. Beim Nachweis von BRAF-, NRAS- und c-kit-Mutationen stehen therapeutisch spezifische Inhibitoren zur Verfügung.			EK

7.5. Operative Therapie von Fernmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.17.	Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar ist und: <ul style="list-style-type: none"> kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt, positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfreien Intervalls), andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgsversprechend sind. 	B	2b	[152-154]

7.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.18.	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.		EK	
7.19.	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.	A	1b	[155-157]
7.20.	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor ⁵ eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.		EK	
7.21.	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.	A	1b	[158-162]
7.22.	Eine palliative Therapie mit Mistelpräparaten sollte während einer immunologischen Therapie nicht verabreicht werden.		EK	
7.23.	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Monotherapie mit Dacarbazin als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	A	1b	[159, 161, 163-183]

⁵ 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.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.24.	<p>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.</p> <p>Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten als bei der Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.</p>	0	1b	[184]
7.25.	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.	A	1a	[185]
7.26.	<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>	St	1b	[177, 178, 186-206]

Nebenwirkungsmanagement

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.27.	<p>Sowohl unter zielgerichteter Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren sowie unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren können andere Organsysteme von Nebenwirkungen betroffen sein.</p> <p>Insbesondere bei seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Behandlung erfolgen.</p>		EK	
7.28.	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.		EK	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.29.	<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>		EK	
7.30.	<p>Bei Pneumonitis soll schweregrad-abhängig eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten unter Abbruch/Pausierung der onkologischen Therapie erfolgen.</p>		EK	
7.31.	<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>		EK	
7.32.	<p>Die Therapie kutaner Nebenwirkungen soll symptombezogen erfolgen.</p>		EK	
7.33.	<p>Bei Auftreten von okulären Symptomen soll die jeweilige Therapie unterbrochen, ein Ophthalmologe hinzugezogen und im Konsens das weitere therapeutische Procedere festgelegt werden.</p>		EK	
7.34.	<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>		EK	

7.7. Radiotherapie von Fernmetastasen

7.7.1. Radiotherapie – Fraktionierung

Nr.	Statement	EG	LoE	Quellen
7.35.	Konventionelle Fraktionierungsschemata zeigen im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.	St	1b	[207]
7.36.	Bei Patienten mit akuter Beschwerdesymptomatik durch eine epidurale Kompression im Rückenmarksbereich kann zur lokalen Symptomkontrolle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	0	4	[208]
7.37.	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.	0	4	[131, 209-217]
7.38.	Die kumulativen Dosen zur Bestrahlung von Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten sollten mindestens 30 Gy erreichen. Eine geringe TumorgroÙe ist mit signifikant besseren Ansprechraten verbunden, sodass die Indikation zur Radiotherapie frühzeitig gestellt werden sollte.	B	4	[208, 209, 211, 213, 216, 218, 219]

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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.39.	Zur Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und zur Prävention von lokalen Komplikationen sollte bei Patienten mit ossärer Metastasierung eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	B	4	[212, 214, 215, 218-221]

7.9. Therapie von Lebermetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.40.	Bei Patienten mit limitierter Lebermetastasierung sollte die Option einer Metastasektomie geprüft werden, wenn sie als R0-Resektion durchführbar ist.	B	4	[222-229]
7.41.	Ablations-, Infusions-, Perfusions- und/oder Embolisationsstrategien zeigten in Studien klinisches Ansprechen, jedoch keine grundlegende Prognoseverbesserung und können in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen und deren Lokalisation angewandt werden.	0	1b	[230]

7.10. Therapie von Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.42.	Die palliative Bestrahlung des Ganzhirns sollte bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen angeboten werden, wenn die erwartete Lebenszeit länger als drei Monate beträgt.	B	1b	[231]
7.43.	Die Operation oder stereotaktische Einzelbestrahlung sollte bei begrenzter Hirnmetastasierung eingesetzt werden. Sie verbessern die lokale Tumorkontrolle und können bei Patienten mit singulären Metastasen das Überleben verlängern.	B	3b	[232-235]
7.44.	Bei akuter Symptomatik durch Hirnmetastasen sollte die Möglichkeit einer Operation geprüft werden.			EK
7.45.	Der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Lokaltherapie ist noch nicht geklärt.			EK
7.46.	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.			EK
7.47.	Eine Kombination von Radiotherapie und BRAF Inhibitoren ist möglich, sollte dabei sequentiell erfolgen.			EK
7.48.	Patienten mit Hirnmetastasen kann eine systemische Therapie analog den Empfehlungen bei Metastasierung in andere viszerale Organe angeboten werden.	0	2b	[158, 163, 179, 236-249]

8. Nachsorge

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen												
8.1.	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.	B	1b	[39, 250-259]												
8.2.	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.	B	3b	[115, 260, 261]												
8.3.	Die Nachsorge von Melanompatienten sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema erfolgen. <table border="0" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Jahr 1-3</td> <td style="text-align: center;">Jahr 4-5</td> </tr> <tr> <td>IA</td> <td style="text-align: center;">6-monatl.</td> <td style="text-align: center;">jährlich</td> </tr> <tr> <td>IB-IIB</td> <td style="text-align: center;">3-monatl.</td> <td style="text-align: center;">6-monatl.</td> </tr> <tr> <td>IIC-IV*</td> <td style="text-align: center;">3-monatl.</td> <td style="text-align: center;">3-monatl.</td> </tr> </table> <p>*für R0-resezierte Stadien</p>		Jahr 1-3	Jahr 4-5	IA	6-monatl.	jährlich	IB-IIB	3-monatl.	6-monatl.	IIC-IV*	3-monatl.	3-monatl.			EK
	Jahr 1-3	Jahr 4-5														
IA	6-monatl.	jährlich														
IB-IIB	3-monatl.	6-monatl.														
IIC-IV*	3-monatl.	3-monatl.														
8.4.	Die körperliche Untersuchung soll bei allen Melanompatienten im Rahmen der Nachsorge erfolgen.	A	2b	[39, 262-265] ^a												
8.5.	Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Melanompatienten ab Stadium IB in der Nachsorge erfolgen.	A	1a	[37, 47, 264, 266]												
8.6.	Der Tumormarker S100B sollte bei asymptomatischen Patienten ab Stadium IB im Rahmen der regulären Nachsorge bestimmt werden.	B	1a	[41, 43, 263, 264, 267]												
8.7.	Röntgen-Thorax-Untersuchungen sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen.	B	2b	[264, 268, 269]												
8.8.	Abdomen-Sonographie sollte in der Nachsorge des Melanoms bei asymptomatischen Patienten nicht routinemäßig durchgeführt werden.	B	2b	[39, 262, 270, 271]												
8..9.	Eine Schnittbildgebung sollte routinemäßig in der Nachsorge von Melanompatienten ab Stadium IIC erfolgen.	B	1a	[47, 271-275] ^a												

Nr.	Empfehlung									EG	LoE	Quellen
8.10..	Die Skelettszintigraphie sollte in der Melanomnachsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden.									B	3b	[33, 47, 48]
8.11.	Die Nachsorge sollte nach dem folgenden Schema und mit den nachfolgenden Untersuchungsmethoden durchgeführt werden.									EK		
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
IA	6-mtl.	12-mtl.	12-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB	3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.	6-mtl.* *	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-
IIC-IV*	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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.1.	<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>		EK	

10. Mukosale Melanome

10.1. Klassifikation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.1.	<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"> • makroskopische Tumorgroße • vertikale Tumordicke in mm • Vorhandensein einer Ulzeration • zytomorphologische Subtypen • Vorhandensein und Anzahl der Mitosen/mm² • Vorhandensein perineuraler (Pn) und lymphatisch-vaskulärer Invasion (LVI) • Ausbreitung in den organotypischen anatomischen Strukturen • Bestätigung der Diagnose durch melanozytenspezifische immunhistochemische Färbungen <p>Fakultative Parameter umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein einer Pigmentierung • Vorhandensein von Nekrose • Beschreibung und Zusammensetzung des Entzündungsinfiltrats <p>Vulvamelanome sollen in Anlehnung an die pTNM-Klassifikation für kutane Melanome histopathologisch beurteilt werden.</p>		EK	
10.2.	<p>Eine sichere histopathologische Einschätzung als primäres mukosales Melanom ist nur dann möglich, wenn eine intraepitheliale Schleimhautbeteiligung vorliegt.</p>		EK	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.3.	<p>Für mukosale Melanome des oberen Aero-Digestivtrakts sollten die TNM/AJCC-Klassifikation 2009 verwendet werden.</p> <p>Vulvamelanome sollten anhand der aktuellen AJCC TNM Klassifikation für kutane Melanome klassifiziert werden.</p> <p>Für alle anderen Körperlokalisationen sollen die unter 10.1 definierten histopathologischen Primärtumorcharakteristika sowie das Ausmaß der Lymphknoten- und Fernmetastasierung einzeln dokumentiert werden.</p>		EK	

Tabelle 13: TNM/AJCC Klassifikation für mukosale Melanome des oberen Aero-Digestivtraktes (2009)

Primärtumor			
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		
Regionale Lymphknoten			
NX	Fehlende Beurteilbarkeit		
N0	Kein Befall regionaler Lymphknoten		
N1	Befall regionaler Lymphknoten		
Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Klinisches Stadium			
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

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.4.	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.		EK	

10.2. Primärexzision

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.5.	Die Resektion mukosaler Melanome sollte mit adäquatem Sicherheitsabstand (in der Regel 10mm) sicher im Gesunden erfolgen und - wenn möglich - funktionserhaltend sein.	B	4	[276-284]
10.6.	Die Wächterlymphknotenbiopsie kann Patienten mit einem mukosalem Melanom angeboten werden.	Ek		

10.3. Initiale Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Statement	EG	LoE	Quellen
10.7.	Die initiale Ausbreitungsdiagnostik soll analog zu den Empfehlungen des kutanen Melanoms erfolgen. 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. Eine Sonographie der regionären Lymphknoten sollte zur Ausbreitungsdiagnostik mit Ausnahme von In-situ-Melanomen durchgeführt werden. Die Befunde und das therapeutische Procedere sollten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gemeinsam besprochen werden.		EK	
10.8.	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.		EK	

10.4. Radiotherapie des Primärtumors

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.9.	Im Falle einer vollständigen Entfernung des invasiven Primärtumors kann eine adjuvante Strahlentherapie der anatomischen Region zur Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle angeboten werden.	0	3a	[285-293]
10.10.	Bei R1- oder R2-resezierten mukosalen Melanomen kann eine Strahlentherapie mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle durchgeführt werden.	0	3b	[285-295]
10.11.	Die adjuvante Bestrahlung bei Lymphknotenmetastasen kann analog zum Vorgehen bei kutanen Melanomen durchgeführt werden.	0	3a	[285-295]

10.5. Systemtherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.12.	Patienten mit metastasiertem mukosalen Melanomen können analog Patienten mit metastasiertem kutanen Melanomen systemisch behandelt werden.	0	3a	[296-300]
10.13.	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.	A	3a	[296-300]
10.14.	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor ⁶ eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.	St	2b	[301-313]

⁶ 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.

10.6. Nachsorge bei mukosalen Melanomen

Nr.	Statement	EG	LoE	Quellen
10.15.	Die Nachsorge bei mukosalen Melanomen soll interdisziplinär von Dermatologen und der zur jeweiligen anatomischen Lokalisation passenden Fachdisziplin durchgeführt werden. Sie soll analog zu kutanen Melanomen risiko- und stadienadaptiert erfolgen.		EK	

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen	43
Abbildung 2: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen.....	45

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009).....	17
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009)	18
Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009)	18
Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009)	19
Tabelle 5: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016).....	20
Tabelle 6: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)	21
Tabelle 7: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016).....	23
Tabelle 8: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - klinisch (AJCC 2016 / UICC 2016).....	24
Tabelle 9: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016).....	25
Tabelle 10: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB	29
Tabelle 11: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III	33
Tabelle 12: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV	46
Tabelle 13: TNM/AJCC Klassifikation für mukosale Melanome des oberen Aero-Digestivtraktes (2009)57	
Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	65
Tabelle 15: Schema der Empfehlungsgraduierung	66

13. Anlagen

13.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

13.1.1. 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.

13.1.2. Beteiligte Organisationen und Personen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)	Sander, Prof. Dr. Christian ^{1,2} , Flaig, PD Dr. Michael ³
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Hauschild, Prof. Dr. Axel ¹ , Garbe, Prof. Dr. Claus ² , Mohr, Dr. Peter ³
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)	Mohr, Dr. Peter ^{1,3} , Schnegelsberg, Arne ²
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Altmann, Dr. Udo ¹ , Weichenthal, Prof. Dr. Michael ³
Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenz-basierte Medizin der DDG (AGED)	Augustin, Prof. Dr. Matthias ¹
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Mehlhorn, PD Dr. Grit ³
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)	Herzog, Prof. Dr. Dr. Michael ¹ , Stuck, Prof. Dr. Boris ³
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Keilholz, Prof. Dr. Ulrich ^{1,2} , Mackensen, Prof. Dr. Andreas ³
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Kleeberg, Prof. Dr. Ulrich ¹ , Loquai, PD Dr. Carmen ³
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)	Hübner, Prof. Dr. Jutta ^{1,2,3}

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)	Werner, Dr. Andreas ¹ , Forschner, Dr. Andrea ^{2,3}
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der DKG (ARO)	Vordermark, Prof. Dr. Dirk ¹ , Kölbl, Prof. Dr. Oliver ³
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation in der Dermatologie (AReD)	Weyergraf, Dr. Ansgar J. ¹ , Wehrmann, Dr. Jochen ³
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)	Protzel, PD Dr. Chris ³
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASORS)	Feyer, Prof. Dr. Petra ^{1,2,3}
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)	Bendel, Dr. Martin ³
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG)	Regensburger, Christiane ¹ , Linder, Joachim ²
Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD)	Reusch, Dr. Michael ¹ , Ostendorf, Rolf ^{2,3}
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Stadler, Prof. Dr. Rudolf ¹ , Vogt, Prof. Dr. Thomas ^{2,3}
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Noah, Prof. Dr. Ernst Magnus ^{1,3}
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Hohenberger, Prof. Dr. Peter ¹
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie/Arbeitsgemeinschaft chirurgische Onkologie (CAO)	Krause-Bergmann, Dr. Albrecht ^{1,2,3}
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	Löser, Dr. Christoph ¹ , Bechara, Prof. Dr. Falk G. ²
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG)	Mehlhorn, PD Dr. Grit ³
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)	Dietz, Prof. Dr. Andreas ² , Stuck, Prof. Dr. Boris ³
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Mackensen, Prof. Dr. Andreas ^{1,3} , Keilholz, Prof. Dr. Ulrich ²

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Frerich, Prof. Dr. Dr. Bernhard ^{1,3} , Kramer, Prof. Dr. Franz-Josef ²
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Reske, Prof. Dr. Sven ¹ , Beer, Prof. Dr. Ambors ³
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Voltz, Prof. Dr. Raymond ¹ , Nehls, Dr. Wiebke ² , Meissner, Prof. Dr. Markus ³
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Meister, Prof. Dr. Peter ² , Bierhoff, Prof. Dr. med. Erhard ³
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Kölbl, Prof. Dr. Oliver ^{1,3}
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Swoboda, Prof. Dr. Lothar ^{1,2} Bölükbas, PD Dr. Servet ³
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dill, Dr. Dorothee ¹ , Schmidt-Wendtner, Prof. Dr. Monika ^{2,3}
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Protzel, PD Dr. Chris ³
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter ¹ , Pfannenberg, Prof. Dr. Christina ^{2,3}
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Berking, Prof. Dr. Carola ^{2,3} , Blum, Prof. Dr. Andreas ¹ , Bruchhage, Dr. Karl-Ludwig ² , Buchberger, Dr. Barbara ¹ , Bunde, Henriette ² , Dippel, Prof. Dr. Edgar ^{1,2,3} , Eigentler, PD Dr. Thomas ¹ , Frerich, Prof. Dr. Dr. Bernhard ² , Gärtner, Dr. Jan ¹ , Grabbe, Prof. Dr. Stephan ² , Gutzmer, Prof. Dr. Ralf ^{1,2,3} , Haferkamp, PD. Dr. Sebastian ³ , Hassel, PD Dr. Jessica ^{1,2,3} , Hauschild, Prof. Dr. Axel ^{2,3} , Heinzerling, Prof. Dr. Lucie ³ , Heppt, Dr. Markus ³ , Kaatz, PD Dr. Martin ^{1,2,3} , Klein, Prof. Dr. Dr. Martin ¹ , Klinkhammer-Schalke, Dr. Monika ¹ , Kurschat, PD Dr. Peter ¹ , Leiter-Stöppke, PD Dr. Ulrike ^{1,2,3} , Link, Prof. Dr. Hartmut ¹ , Loquai, PD Dr. Carmen ¹ , Mauch, Prof. Dr. Dr. Cornelia ¹ , Meier, Prof. Dr. Friedegund ^{2,3} , Mohr, Dr. Peter ² , Möhrle, Prof. Dr. Matthias ¹ , Müller, PD Dr. Cornelia ³ , Nashan, Prof. Dr. Dorothee ¹ , Noah, Prof. Dr. Ernst Magnus ² , Rose, PD Dr. Christian ¹ , Rösch, Prof. Dr. Alexander ³ , Satzger, PD Dr. Imke ¹ , Schiller, PD Dr. Meinhard ¹ , Schilling, Prof. Dr. Bastian ^{2,3} , Stadler, Prof. Dr. Rudolf ^{2,3} , Strittmatter, Dr. Dipl.-Psych. Dipl.-Theol. Gerhard ¹ , Sunderkötter, Prof. Dr. Cord ^{1,3} , Tietze, Dr. Julia ³ , Trefzer,

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger / Experten
	Prof. Dr. Uwe ¹ , Ugurel, Prof. Dr. Selma ² , Weichenthal, Prof. Dr. Michael ¹ , Wick, Prof. Dr. Wolfgang ^{1,2,3} , Weide, PD Dr. Benjamin ^{2,3} , Ziemer, PD Dr. Mirjana ³ , Zimmer, Dr. Lisa ³
Hautkrebs-Netzwerk Deutschland / Selbsthilfe Hautkrebs	Buhisan, Dr. Dietrich ¹ , Kiehl, Martina ³
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankpflege (KOK)	Paradies, Kerstin ^{1,3}
Methodik, Koordination	Czeschik, Dr. Christina ¹ , Eigentler, PD Dr. Thomas ^{2,3} , Follmann, Dr. Markus ^{1,2,3} , Garbe, Prof. Dr. Claus ^{1,2,3} , Kochs, Dr. Corinna ¹ , Langer, Thomas ^{2,3} , Nothacker, Dr. Monika ³ , Pflugfelder, Dr. Annette ¹ , Schadendorf, Prof. Dr. Dirk ^{1,2,3} , Wesselmann, Dr. Simone ¹
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)	Kortmann, Prof. Dr. Rolf-Dieter ¹
Schnittstellengruppe – S3-Leitlinie Hautkrebsprävention	Anders, Marcus ¹
Zeitraum der Beteiligung 1 = 2009-2013; 2 = 2014-2015; 3 = 2016-2018;	

13.1.3. 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.

13.1.4. 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.

13.2. Methodische Erläuterungen

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 13.2.4).

13.2.1. Evidenzlevel nach Oxford (Version 2009)

Tabelle 14: 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“

13.2.2. 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 [314]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 13.1.2) formal abgestimmt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Tabelle 14) 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 15), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 15: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

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

13.2.3. 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.

13.2.4. 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 15

14. Literatur

1. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015, Robert-Koch-Institut: Berlin.
2. Kaatsch, P., et al., *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8., Auflage ed. 2012: Robert Koch-Institut. 136.
3. Breitbart, E.W., et al., *Systematic skin cancer screening in Northern Germany*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(2): p. 201-11.
4. Elwood, J.M., *Screening for melanoma and options for its evaluation [see comment]*. Journal of medical screening, 1994. **1**(1): p. 22-38.
5. Gershenwald, J.E., et al., *Melanoma of the Skin*, in *AJCC Cancer Staging Manual*. 2016, Springer International Publishing. p. 563-585.
6. American Joint Committee on Cancer. *Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System*. 2017 [cited 2017 02.Jun.2017].
7. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party, *Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand*. 2008.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Sladden, M.J., et al., *Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD004835.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Stevens, G., et al., *Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy*. Cancer, 2000. **88**(1): p. 88-94.
22. 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.
23. Foote, M.C., et al., *Desmoplastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control*. ANZ J Surg, 2008. **78**(4): p. 273-6.
24. Vongtama, R., et al., *Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma*. Head Neck, 2003. **25**(6): p. 423-8.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Schlamann, M., et al., *[Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma].* Rofo, 2008. **180**(2): p. 143-7.
32. Hafner, J., et al., *Baseline staging in cutaneous malignant melanoma.* Br J Dermatol, 2004. **150**(4): p. 677-86.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Ardzizoni, A., et al., *Stage I-II melanoma: the value of metastatic work-up.* Oncology, 1987. **44**(2): p. 87-89.
39. 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.
40. Goerz, G., et al., *[Malignant melanoma: which examinations are useful in staging and follow-up?].* Dtsch Med Wochenschr, 1986. **111**(33): p. 1230-3.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Khansur, T., J. Sanders, and S.K. Das, *Evaluation of staging workup in malignant melanoma.* Arch Surg, 1989. **124**(7): p. 847-9.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. Morton, D.L., et al., *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. N Engl J Med, 2006. **355**(13): p. 1307-17.
55. 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.
56. 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.
57. Warycha, M., et al., *Metaanalysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm)*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60**(3): p. AB10.
58. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.
59. 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.
60. 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. 3178-3188.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Byers, R.M., *Treatment of the neck in melanoma*. Otolaryngol Clin North Am, 1998. **31**(5): p. 833-9.
74. Medina, J.E., et al., *Current management of cutaneous malignant melanoma of the head and neck*. Acta Otolaryngol, 2002. **122**(8): p. 900-6.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Karakousis, C.P., et al., *Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications*. Surgery, 1990. **108**(1): p. 10-17.
88. Fujiwara, M., et al., *Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(9): p. 1561-4.
89. Hochwald, S.N., et al., *Epitrochlear lymph node dissection*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 505.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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. 5836-44.
94. Bibault, J.E., et al., *Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma*. Radiat Oncol, 2011. **6**(Web Page): p. 12.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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. 554-559.
101. Strojan, 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. Garbe, C., et al., *Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects*. *Oncologist*, 2011. **16**(1): p. 5-24.
108. Mocellin, S., et al., *Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **6**: p. Cd008955.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Albarranweick, M., *Retrospektive Fall-Kontroll-Studie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Iscador P.c.Hg*. 1998, University Freiburg: Freiburg.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Pirard, D., et al., *Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis*. *Dermatology*, 2004. **208**(1): p. 43-8.
125. 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. 1905-1910.
126. 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.
127. 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. 117-126.

128. Chadha, M., et al., *Role of brachytherapy in malignant melanoma: a preliminary report*. J Surg Oncol, 1990. **43**(4): p. 223-7.
129. Overgaard, J., et al., *Some Factors of Importance in the Radiation Treatment of Malignant-Melanoma*. Radiotherapy and Oncology, 1986. **5**(3): p. 183-192.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Sisti, A., G. Sisti, and C.M. Oranges, *Topical treatment of melanoma skin metastases with imiquimod: a review*. Dermatol Online J, 2015. **21**(2).
135. Mali, B., et al., *Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(1): p. 4-16.
136. Byrne, C.M., et al., *Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy)*. Melanoma Research, 2005. **15**(1): p. 45-51.
137. Damian, D.L., et al., *Topical diphencyprone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma*. Australas J Dermatol, 2009. **50**(4): p. 266-71.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Rols, M.P., et al., *Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma*. Melanoma Res, 2000. **10**(5): p. 468-74.
143. Sersa, G., et al., *Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(3): p. 863-7.
144. 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. 4139-4146.
145. 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.
146. 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.
147. Kuan, A.K., F.I. Jackson, and J. Hanson, *Multimodality detection of metastatic melanoma*. J R Soc Med, 1988. **81**(10): p. 579-82.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Leo, F., et al., *Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?* Br J Cancer, 2000. **83**(5): p. 569-72.
154. 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.

155. 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.
156. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(1): p. 30-9.
157. Larkin, J., et al., *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(20): p. 1867-76.
158. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 711-23.
159. Robert, C., et al., *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(26): p. 2517-26.
160. Larkin, J., et al., *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(1): p. 23-34.
161. Robert, C., et al., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(4): p. 320-30.
162. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(26): p. 2521-32.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. O'Day, S., et al., *A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma*. *Br J Cancer*, 2011. **105**(3): p. 346-52.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.

179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Flaherty, K.T., et al., *Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(2): p. 107-14.
184. !!! INVALID CITATION !!! [512, 523, 529, 534-542].
185. Verma S., P.T., Hamm C., Bak K., Charette M., Melanoma Disease Site Group, *Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma*. 2007/2011.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.

203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Engin, K., et al., *Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **25**(1): p. 87-94.
210. 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.
211. 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.
212. Lobo, P.A., et al., *Radiotherapy in the management of malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981. **7**(1): p. 21-6.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Strauss, A., et al., *Radiation-Therapy of Malignant Melanomas - an Evaluation of Clinically Used Fractionation Schemes*. Cancer, 1981. **47**(6): p. 1262-1266.
218. Doss, L.L. and N. Memula, *The radioresponsiveness of melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982. **8**(7): p. 1131-4.
219. 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.
220. Kirova, Y.M., et al., *Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma*. Melanoma research, 1999. **9**(6): p. 611-613.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. Herman, P., et al., *Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection*. World J Surg, 2007. **31**(1): p. 171-4.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. Woon, W.W., et al., *Liver resection and cryotherapy for metastatic melanoma*. Int Surg, 2008. **93**(5): p. 274-7.
230. 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.

231. 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.
232. 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*. *Cancer*, 2011. **117**(8): p. 1697-703.
233. Fife, K.M., et al., *Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(7): p. 1293-300.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. Goyal, S., et al., *Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(5): p. 668-76.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. Vestermark, 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. Trotter, S.C., et al., *A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines*. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013. **6**(9): p. 18-26.
256. 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.

257. Ferrone, C.R., et al., *Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas*. *Jama*, 2005. **294**(13): p. 1647-54.
258. 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.
259. 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.
260. Petrella T, V.S., Spithoff K, Quirt I, McCreedy D, Melanoma Disease Site Group,, *Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009*. 2009.
261. Coit, D.G., et al., *NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(8): p. 945-58.
262. 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.
263. Hengge, U.R., et al., *Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007. **5**(10): p. 898-907.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. Lopez, F., et al., *Update on primary head and neck mucosal melanoma*. *Head Neck*, 2014.
280. 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.
281. Yen, C.I., et al., *Anorectal melanoma: review of 22 consecutive cases*. *Hepatogastroenterology*, 2013. **60**(121): p. 89-93.
282. Ferraioli, D., et al., *Genital melanoma: prognosis factors and treatment modality*. *Arch Gynecol Obstet*, 2016. **294**(5): p. 1037-1045.
283. 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.

284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. Vandenhende, C., et al., *Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients*. J Laryngol Otol, 2012. **126**(2): p. 147-51.
289. Temam, S., et al., *Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck*. Cancer, 2005. **103**(2): p. 313-9.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. Saigal, K., et al., *Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy*. ISRN Oncol, 2012. **2012**: p. 785131.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. Postow, M.A., et al., *Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma*. Oncologist, 2013. **18**(6): p. 726-32.
299. Shoushtari, A.N., et al., *The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma*. Cancer, 2016. **122**(21): p. 3354-3362.
300. 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.
301. Ugurel, S., et al., *Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1398-405.
302. 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.
303. Hodi, F.S., et al., *Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 2046-51.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. Carvajal, R.D., et al., *KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2327-34.
310. 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.

311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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>].