

## Malignes Melanom

### S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“

Version 1.0 – Januar 2013

AWMF Registrierungsnummer: 032-0240L

Leitlinie (Langversion)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>6</b>
1.1. Herausgeber .....	6
1.1.1. Finanzierung der Leitlinie .....	6
1.1.2. Federführende Fachgesellschaften .....	6
1.2. Besonderer Hinweis .....	7
1.2.1. Weitere Leitliniendokumente .....	7
1.3. Autoren der Leitlinie .....	8
1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	11
<b>2. Einführung .....</b>	<b>12</b>
2.1. Geltungsbereich und Zweck .....	12
2.1.1. Patientenzielgruppe .....	12
2.1.2. Zielsetzung und Fragestellung .....	12
2.1.3. Adressaten und Gültigkeitsdauer .....	13
2.2. Grundlagen der Methodik .....	13
2.2.1. Evidenzbasierung .....	13
2.2.2. Evidenzlevel nach Oxford .....	14
2.2.3. Schema der Empfehlungsgraduierung .....	14
<b>3. Das maligne Melanom .....</b>	<b>15</b>
3.1. Epidemiologie .....	15
3.2. Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung .....	22
3.2.1. Klassifikation .....	22
3.2.2. Klinische Diagnose .....	25
3.2.2.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie .....	28
3.2.2.2. Konfokale Laserscanningmikroskopie und andere Verfahren .....	30
3.2.3. Primärexzision .....	32
3.2.3.1. Sicherheitsabstand bei Primärexzision .....	33
3.2.3.2. Sicherheitsabstand In-situ-Melanome .....	36
3.2.3.3. Exzision mit 3-D-Histologie .....	36
3.2.3.4. Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion .....	37
3.2.4. Radiotherapie des Primärtumors .....	39

3.2.5.	Histopathologische Untersuchung des Primärtumors.....	42
3.2.6.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik bis Stadium IIB .....	44
3.2.6.1.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Ganzkörper-CT.....	45
3.2.6.2.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Schädel-MRT .....	47
3.2.6.3.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Röntgen-Thorax .....	48
3.2.6.4.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Lymphknoten-Sonographie.....	49
3.2.6.5.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Abdomen-Sonographie .....	50
3.2.6.6.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – S100B, MIA, LDH.....	51
3.2.6.7.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – PET/CT .....	54
3.2.6.8.	Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Skelettszintigraphie .....	56
3.2.7.	Wächterlymphknoten-Biopsie .....	57
3.2.7.1.	Indikationen für eine Wächterlymphknoten-Biopsie .....	57
3.2.7.2.	Verfahren zur Detektion des Wächterlymphknotens.....	60
3.2.7.3.	Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten.....	62
3.2.7.4.	Histologischer Befundbericht des Wächterlymphknotens .....	64
3.2.7.5.	Tumorlast in Wächterlymphknoten.....	65
3.3.	Aufklärung und Kommunikation .....	67
3.3.1.	Das ärztliche Aufklärungsgespräch .....	67
3.3.2.	Inhalte des Aufklärungsgesprächs.....	69
3.3.3.	Kommunikation mit Melanompatienten und Angehörigen.....	74
3.4.	Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung.....	77
3.4.1.	Ausbreitungsdiagnostik.....	78
3.4.1.1.	Abdomen-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung .....	80
3.4.1.2.	Röntgen-Thorax bei lokoregionaler Metastasierung .....	81
3.4.1.3.	Lymphknoten-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung .....	82
3.4.1.4.	Schnittbildgebung bei lokoregionaler Metastasierung .....	83
3.4.1.5.	Schädel-MRT bei lokoregionaler Metastasierung .....	84
3.4.1.6.	S100B, LDH, MIA bei lokoregionaler Metastasierung .....	84
3.4.2.	Lymphadenektomie .....	88
3.4.2.1.	Elektive Lymphadenektomie.....	88
3.4.2.2.	Therapeutische Lymphadenektomie .....	89
3.4.2.3.	Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten .....	92
3.4.2.4.	Ausdehnung der Lymphknotendissektion.....	95
3.4.3.	Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie.....	100
3.4.4.	Adjuvante medikamentöse Therapie .....	104
3.4.4.1.	Adjuvante Chemotherapie.....	104
3.4.4.2.	Adjuvante Vakzinationstherapie .....	106
3.4.4.3.	Adjuvante Extremitätenperfusion .....	107
3.4.4.4.	Adjuvante Immunstimulation .....	109

3.4.4.5.	Adjuvante Misteltherapie.....	111
3.4.4.6.	Adjuvante Interferontherapie .....	113
3.4.5.	Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen .....	120
3.4.6.	Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen .....	120
3.4.7.	Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen.....	122
3.4.8.	Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen .....	123
3.4.9.	Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen .....	126
3.5.	Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium.....	129
3.5.1.	Algorithmus initiales Stadium IV .....	129
3.5.2.	Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IV.....	130
3.5.2.1.	Abdomen-Sonographie bei Fernmetastasierung .....	131
3.5.2.2.	Lymphknoten-Sonographie bei Fernmetastasierung .....	132
3.5.2.3.	Schnittbildgebung bei Fernmetastasierung .....	133
3.5.2.4.	MRT Kopf bei Fernmetastasierung.....	134
3.5.2.5.	Skelettszintigraphie bei Fernmetastasierung.....	135
3.5.2.6.	S100B und LDH bei Fernmetastasierung .....	135
3.5.3.	Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom.....	137
3.5.4.	Molekularpathologische Diagnostik.....	139
3.5.5.	Operative Therapie von Fernmetastasen.....	140
3.5.6.	Medikamentöse Therapie im Stadium IV.....	142
3.5.6.1.	Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie.....	142
3.5.6.2.	Algorithmus medikamentöse Therapie im Stadium IV .....	143
3.5.6.3.	Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor).....	144
3.5.6.4.	Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor) .....	146
3.5.6.5.	Immuntherapie im Stadium IV .....	146
3.5.6.6.	Monochemotherapie .....	149
3.5.6.7.	Polychemotherapie .....	151
3.5.6.8.	Biochemotherapie .....	154
3.5.6.9.	Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium .....	155
3.5.7.	Radiotherapie von Fernmetastasen.....	157
3.5.7.1.	Radiotherapie – Fraktionierung .....	157
3.5.7.2.	Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten .....	158
3.5.8.	Therapie von Knochenmetastasen.....	161
3.5.8.1.	Medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen .....	161
3.5.8.2.	Radiotherapie bei Knochenmetastasen .....	163
3.5.9.	Therapie von Lebermetastasen.....	164
3.5.9.1.	Resektion von Lebermetastasen .....	165
3.5.9.2.	Lokaltherapeutische Verfahren .....	166
3.5.10.	Therapie von Hirnmetastasen .....	168
3.5.10.1.	Chirurgie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen.....	168

3.5.10.2.	Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen .....	172
3.6.	Nachsorge .....	173
3.6.1.	Dauer der Nachsorge .....	173
3.6.2.	Selbstuntersuchung .....	177
3.6.3.	Nachsorgeschema .....	179
3.6.4.	Diagnostik im Rahmen der Nachsorge.....	184
3.6.4.1.	Körperliche Untersuchung im Rahmen der Nachsorge.....	184
3.6.4.2.	Lymphknoten-Sonographie im Rahmen der Nachsorge.....	185
3.6.4.3.	Bestimmung von S100B im Rahmen der Nachsorge .....	186
3.6.4.4.	Röntgen Thorax im Rahmen der Nachsorge.....	187
3.6.4.5.	Abdomen-Sonographie im Rahmen der Nachsorge.....	188
3.6.4.6.	Schnittbildgebung im Rahmen der Nachsorge .....	189
3.6.4.7.	Skelettszintigraphie im Rahmen der Nachsorge .....	191
3.6.4.8.	Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen.....	192
3.6.5.	Rehabilitation .....	193
3.7.	Begleittherapie .....	196
3.7.1.	Einsatz von Komplementärmedizin .....	196
3.7.2.	Aufklärung komplementäre und alternative Therapien .....	199
3.7.3.	Psychoonkologie.....	201
3.7.4.	Lebensqualität.....	203
3.7.5.	Schmerztherapie.....	205
3.7.6.	Antiemetische Therapie .....	208
3.7.7.	Lymphödeme.....	214
3.7.8.	Hämatologische Nebenwirkungen .....	216
3.7.8.1.	Anämie.....	216
3.7.8.2.	Substitution von Thrombozyten .....	217
3.7.8.3.	Neutropenie, febrile Neutropenie, Infektionen .....	218
3.7.9.	Palliativmedizin .....	222
3.8.	Versorgungsstrukturen und QM.....	224
3.8.1.	Hauttumorzentren .....	224
3.8.2.	Klinische Studien .....	225
3.8.3.	Qualitätsindikatoren .....	227
3.9.	Abkürzungen .....	233
3.10.	Abbildungsverzeichnis .....	236
3.11.	Tabellenverzeichnis.....	237
3.12.	Literatur .....	238

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

### Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

### 1.1.1. Finanzierung der Leitlinie

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

### 1.1.2. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)



Arbeitsgemeinschaft  
Dermatologische Onkologie  
**ADO**

## 1.2. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung 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 des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des OL reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

### 1.2.1. Weitere Leitliniendokumente

Neben der vorliegenden Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport
- Kurzversion
- Patientenleitlinie (Fertigstellung 2013 geplant)
- Evidenzbericht

Diese sind über folgende Seiten zugänglich:

[www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)

[www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html)

[www.krebsgesellschaft.de/wub\\_llevidenzbasiert.120884.html](http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert.120884.html)

[www.derma.de](http://www.derma.de)

[www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)

## 1.3. Autoren der Leitlinie

### **Koordination, Methodik**

Dr. Annette Pflugfelder, Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Dr. Corinna Kochs, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen  
Dr. Christina Czeschik, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen  
Prof. Dr. Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

### **Methodische Begleitung**

Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Prof. Dr. Hans-Konrad Selbmann, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

### **Beteiligte Organisationen**

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)  
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)  
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)  
Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenz-basierte Medizin der DDG (AGED)  
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)  
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)  
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (PM)  
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)  
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)  
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der DKG (ARO)  
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation in der Dermatologie (AReD)  
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASORS)  
Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD)  
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG)  
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)  
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)  
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie/Arbeitsgemeinschaft chirurgische Onkologie (CAO)  
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)  
Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (AHMO)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)  
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)  
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)  
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)



Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)  
 Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)  
 Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)  
 Selbsthilfegruppe Hautkrebs

#### Mitglieder der Leitliniengruppe

Name	Funktion, Organisation
Altmann, Dr. Udo	Vertreter ADT
Anders, Marcus	Schnittstellengruppe
Augustin, Prof. Dr. Matthias	Mandat AGED
Blum, Prof. Dr. Andreas	Experte Dermatoonkologie
Buchberger, Dr. Barbara	Expertin QI
Buhisan, Dr. Dietrich	Mandat Selbsthilfegruppe Hautkrebs
Czeschik, Dr. Christina	Koordination, Methodik
Dill, Dr. Dorothee	Mandat DEGUM
Dippel, Prof. Dr. Edgar	Leitung AG Chirurgie, Experte Dermatoonkologie
Eigentler, Dr. Thomas	Experte Dermatoonkologie
Feyer, Prof. Dr. Petra	Leitung AG Begleittherapie, Mandat ASORS
Follmann, Dr. Markus	Methodik, DKG
Frerich, Prof. Dr. Dr. Bernhard	Mandat DGMKG
Garbe, Prof. Dr. Claus	Leitung AG Medik. Therapie bei Metastasierung, Koordination
Gärtner, Dr. Jan	Experte
Gutzmer, Prof. Dr. Ralf	Leitung AG Sentinel Node Biopsie, Experte
Hassel, Dr. Jessica	Expertin Dermatoonkologie
Hauschild, Prof. Dr. Axel	Leitung (Vertretung) AG Adjuvante Therapie, Mandat ADO
Herzog, Prof. Dr. Dr. Michael	Mandat (Vertretung) AHMO
Hohenberger, Prof. Dr. Peter	Leitung (Vertretung) AG Chirurgie, Mandat DGCH
Hübner, Dr. Jutta	Mandat PRIO
Kaatz, Dr. Martin	Experte Dermatoonkologie
Keilholz, Prof. Dr. Ulrich	Mandat AIO
Kleeberg, Prof. Dr. Ulrich	Mandat PM

Name	Funktion, Organisation
Klein, Prof. Dr. Dr. Martin	Leitung (Vertretung) AG Sentinel Node Biopsie, Mandat (Vertretung) DGMKG
Klinkhammer-Schalke, Dr. Monika	ADT
Kochs, Dr. Corinna	Koordination, Methodik
Kölbl, Prof. Dr. Oliver	Leitung AG Radiotherapie, Mandat DEGRO
Kortmann, Prof. Dr. R.-D.	Mandat NOA
Krause-Bergmann, Dr. Albrecht	Mandat CAO
Kurschat, PD Dr. Peter	Experte Dermatoonkologie
Leiter, PD Dr. Ulrike	Leitung AG Nachsorge, Expertin Dermatoonkologie
Link, Prof. Dr. Hartmut	Mandat (Vertretung) ASORS
Loquai, Dr. Carmen	Expertin Dermatoonkologie
Löser, Dr. Christoph	Mandat DGDC
Mackensen, Prof. Dr. Andreas	Mandat DGHO
Mauch, Prof. Dr. Dr. Cornelia	Expertin Dermatoonkologie
Mohr, Dr. Peter	Leitung AG Adjuvante Therapie, Mandat ADP
Möhrle, Prof. Dr. Matthias	Experte Dermatoonkologie
Nashan, Prof. Dr. Dorothee	Expertin Dermatoonkologie
Noah, Prof. Dr. Ernst Magnus	Mandat DGPRÄC
Paradies, Kerstin	Mandat KOK
Pflugfelder, Dr. Annette	Koordination, Methodik
Regensburger, Christiane	Mandat BAG
Reske, Prof. Dr. Sven	Mandat DGN
Reusch, Dr. Michael	Mandat BVDD
Rose, Dr. Christian	Mandat (Vertretung) DGP
Sander, Prof. Dr. Christian	Mandat ADH
Satzger, Dr. Imke	Expertin Dermatoonkologie
Schadendorf, Prof. Dr. Dirk	Leitung AG Diagnostik, Koordination
Schiller, PD Dr. Meinhard	Experte Dermatoonkologie
Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter	Mandat DRG
Stadler, Prof. Dr. Rudolf	Mandat DDG
Strittmatter, Dr. Dipl.-Psych. Dipl.-Theol.	Experte Psychoonkologie

Name	Funktion, Organisation
Gerhard	
Sunderkötter, Prof. Dr. Cord	Experte Dermatoonkologie
Swoboda, Prof. Dr. Lothar	Mandat DGT
Trefzer, PD Dr. Uwe	Experte Dermatoonkologie
Voltz, Prof. Dr. Raymond	Mandat DGP
Vordermark, Prof. Dr. Dirk	Leitung (Vertretung) AG Radiotherapie, Mandat ARO
Weichenthal, Prof. Dr. Michael	Leitung (Vertretung) AG Nachsorge, Ex- perte Dermatoonkologie
Werner, Dr. Andreas	Mandat PSO
Wesselmann, Dr. Simone	DKG, Zertifizierte Zentren
Weyergraf, Dr. Ansgar J.	Mandat AReD
Wick, Prof. Dr. Wolfgang	Experte Neuroonkologie

## 1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. 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-Regelwerkes 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 oder Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## **2. Einführung**

### **2.1. Geltungsbereich und Zweck**

#### **2.1.1. 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.

#### **2.1.2. 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.

### 2.1.3. Adressaten und Gültigkeitsdauer

Die S3–Leitlinie Melanom richtet sich 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.

Die durch die AWMF vorgegebene maximale Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 5 Jahre. Eine modulare Aktualisierung in jährlichen Abständen ist geplant.

Im Jahr 2015 ist eine Aktualisierung der gesamten Leitlinie mit Neubenennung der Mandatsträger vorgesehen.

Ansprechpartner für die Aktualisierung: Dr. Annette Pflugfelder, Universitäts–Hautklinik Tübingen, [annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de](mailto:annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de)

## 2.2. Grundlagen der Methodik

Hinweis: Die ausführliche Beschreibung des methodischen Vorgehens findet sich in einem gesonderten Dokument (S3 LL Melanom\_Leitlinienreport.pdf).

### 2.2.1. Evidenzbasierung

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

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

**Nicht evidenzbasierte Empfehlungen:** Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von GCP (good clinical practice) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein Empfehlungsgrad.

### 2.2.2. Evidenzlevel nach Oxford

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

### 2.2.3. Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Das AWMF-Regelwerk sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

## 3. Das maligne Melanom

### 3.1. 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 2008 dagegen rangierte es bei Frauen auf Platz fünf und bei Männern auf Platz acht der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland [Kaatsch et al. 2012]. 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 [Robert Koch-Institut 2012].

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 [Robert Koch-Institut 2012]. 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 2008 die Zahl der Todesfälle bei 2500, die der neu aufgetretenen Melanome wird für das Jahr 2008 auf 17 800 geschätzt [Robert Koch-Institut 2012].

Für den Zeitraum von 1999-2008 findet sich ein Anstieg der Inzidenzraten von 13,7 Fällen auf 22,1 Fälle bei Männern pro 100 000 Einwohner und Jahr und von 16,5 Fällen auf 21,2 Fälle bei Frauen pro 100 000 Einwohner und Jahr, d. h. in der letzten Dekade wurde eine jährliche Steigerung der Inzidenz von 6,1 % bei Männern und von 2,8 % bei

Frauen ermittelt. Im Jahr 2008 waren die Inzidenzraten bei Männern erstmalig höher als bei Frauen (Abb. 1). Kein anderer solider Tumor (außer epitheliale Hauttumoren) verzeichnet eine ähnlich hohe Steigerung der Inzidenzraten wie das maligne Melanom.

Eine längerfristige Krebsregistrierung wurde in den westlichen Bundesländern nur im Saarland durchgeführt, welches etwa 1 Mio. Einwohner umfasst. Hier entwickelten sich die altersstandardisierten Inzidenzraten im Zeitraum von 1970–2009 bei Männern von 3 Fällen auf 22 Fälle und bei Frauen von 3 Fällen auf 20 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr; damit betrug der Anstieg über diese vier Dekaden bei Männern und Frauen jährlich ca. 17 % [Krebsregister Saarland 2012].

Das Krebsregister der ehemaligen DDR umfasst für das maligne Melanom den Zeitraum von 1970–1989. In diesem Zeitraum war sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten von 3 Fällen auf 7 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr erkennbar und damit ein jährlicher Anstieg von 13 % [Voss L-D. 1999]. Damit ist ein ähnlicher Trend vorhanden wie im Krebsregister des Saarlandes.

Die verfügbaren Daten zur Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland lassen sich wie folgt zusammenfassen: Im Zeitraum von 1970–2008 ist in Deutschland ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten des Melanoms von 3 Fällen auf 21 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr erkennbar. Damit ist die Inzidenz des Melanoms über fast vier Dekaden um das Siebenfache (700 %) gestiegen. Bisher ist nicht erkennbar, dass der Trend zu steigenden Inzidenzraten abflacht oder reversibel wird. Somit ist eine Verdopplung der Inzidenzraten bei Männern in den nächsten 20 Jahren und bei Frauen in den nächsten 30 Jahren zu erwarten. Bereits im ersten Jahr nach Einführung der Hautkrebserkennung als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung sind die Erkrankungsraten um 15–20 % angestiegen [Kaatsch et al. 2012].

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

Die höchsten Inzidenzraten weltweit wurden in Australien und Neuseeland beschrieben. Hier fanden sich Inzidenzraten von 50–60 Fällen/100 000 Einwohner und Jahr. Das maligne Melanom gehört in diesen Bevölkerungen zu den häufigsten Tumoren überhaupt. Dabei wurden die höchsten Inzidenzen in den äquatornahen, nördlichen



Gebieten wie in Queensland/Australien beobachtet. Hier wurden Inzidenzen bis zu 60 Fällen/100 000 Einwohner und Jahr registriert. Diese Zahlen zeigen, bis zu welchen Größenordnungen die Inzidenz des malignen Melanoms in weißen Bevölkerungen ansteigen kann.

Auch für die Mortalitätsraten ist in den letzten 4 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 2008 liegen Zahlen für Gesamtdeutschland vor. Hier fand eine Steigerung der Mortalitätsraten von 2,6 auf 3,4 Fälle/100 000 Einwohner und Jahr bei Männern (Steigerung um 31 %) und von 2,3 auf 2,7 Fälle/100 000 Einwohner und Jahr bei Frauen (Steigerung um 17 %) statt [Kaatsch et al. 2012]. Diese Erhöhung der rohen Mortalitätsraten gibt die Steigerung der Sterbefälle an malignem Melanom von 2021 im Jahr 1999 auf 2500 im Jahr 2008 wieder [Kaatsch et al. 2012].

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. Ergebnisse aus dem 2003 in Schleswig-Holstein durchgeführten SCREEN-Programm deuten jedenfalls darauf hin [Breitbart et al. 2012].

Das maligne Melanom und auch der epitheliale Hautkrebs entstehen aufgrund von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die ganz überwiegend durch UV-Strahlung induziert werden. Bei Menschen mit UV-protektiver Pigmentierung (Afrikaner, Asiaten) tritt Hautkrebs praktisch nicht auf. Ausnahmen bilden lediglich Melanome der Schleimhäute sowie der wenig oder nicht pigmentierten Palmae und Plantae.

Beim malignen Melanom wurde die ätiologische Bedeutung der UV-Strahlung zunächst infrage gestellt [Epstein 1978]. Inzwischen gibt es eine solide Evidenz dafür, dass UV-Strahlung ein wichtiger ätiologischer Faktor für die Melanomentstehung ist. Insbesondere wurden folgende Zusammenhänge herausgestellt:

- 1.) Die Inzidenz des malignen Melanoms ist bei hellhäutigen, UV-empfindlichen Personen (Hauttyp I und II) deutlich gegenüber Hauttyp III-IV erhöht.
- 2.) Für Kaukasier nimmt die Melanominzidenz mit der Nähe des Wohnortes zum Äquator (höhere UV-Einstrahlung) zu. Dies wurde vor allem bei Personen mit europäischer Abstammung in den USA und Australien beschrieben.
- 3.) Die höchste Zunahme der Melanominzidenz wurde in Körperregionen beobachtet, die in den letzten Jahrzehnten durch eine Änderung der Freizeitgewohnheiten vermehrt der Sonne exponiert wurden.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass vor allem die intermittierende Exposition hoher UV-Dosen, wie sie in Sonnenurlaube typischerweise vorkommt, das Melanomrisiko signifikant erhöht.

Mit einem erhöhten Melanomrisiko ist im Besonderen die Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend verbunden. Dafür sprechen zum einen epidemiologische Untersuchungen von erwachsenen Immigranten, die in ein Land mit hoher UV-Exposition eingewandert sind, ihre Kindheit jedoch in Ländern mit gemäßigter UV-Exposition verbracht haben. Diese Population weist ein niedrigeres Melanomrisiko auf als Kaukasier, die ihre Kindheit bereits in einem Land mit hoher UV-Exposition verbracht haben. Zum anderen induziert die UV-Exposition die Bildung melanozytärer Nävi im Kindes- und Jugendalter, die ihrerseits wiederum Indikatoren des Melanomrisikos sind.

Größere epidemiologische Studien zeigten im Folgenden übereinstimmend, dass die Gesamtzahl melanozytärer Nävi des gesamten Integuments der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms der Haut ist [Garbe et al. 1994, Grob et al. 1990, Holly et al. 1987]. Melanozytäre Nävi sind jedoch nicht nur Risikofaktoren, sondern zumindest für einen geringen Teil auch als direkte Vorläufer der Melanome zu betrachten [Clark, Jr. et al. 1984, Kruger et al. 1992]. Ein Hinweis dafür ist die Tatsache, dass sich in einigen Melanomen noch Reste melanozytärer Nävi finden [Skenderkalnenas et al. 1995]. Das Risiko, dass in einem individuellen melanozytären Nävus ein malignes Melanom entsteht, ist hingegen sehr gering [Bauer and Garbe 2004, Tsao et al. 2003].

Bei epidemiologischen Studien zum Zusammenhang zwischen der Zahl melanozytärer Nävi und dem Melanomrisiko wird in der Regel zwischen gewöhnlichen und klinisch atypischen melanozytären Nävi unterschieden. Diese beiden Begriffe wurden anhand der klinischen Morphologie der melanozytären Nävi definiert.

Folgende Risikogruppen lassen sich mit einem deutlich erhöhten Melanomrisiko definieren:

Personen mit

1. multiplen melanozytären Nävi ( $\geq 100$  gewöhnliche melanozytäre Nävi);
2. atypischem Nävussyndrom, ( $\geq 5$  atypische melanozytäre Nävi und  $\geq 50$  gewöhnliche melanozytäre Nävi);
3.  $\geq 5$  atypischen melanozytären Nävi aus Familien mit gehäuft auftretendem malignem Melanom (mindestens zwei Verwandte ersten Grades);
4. einem malignen Melanom in der Vorgeschichte.

Regelmäßig durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen führen bei dieser Risikopopulation dazu, dass Melanome früher erkannt werden [Breitbart et al. 2012]. Solche gezielten Screening-Untersuchungen können signifikant dazu beitragen, Gesundheitskosten zu reduzieren [Freedberg et al. 1999]. Hingegen muss ein regelmäßiges Screening der gesamten Bevölkerung noch beweisen, dass die Mortalität des malignen Melanoms gesenkt werden kann [Breitbart et al. 2012, Elwood 1994].

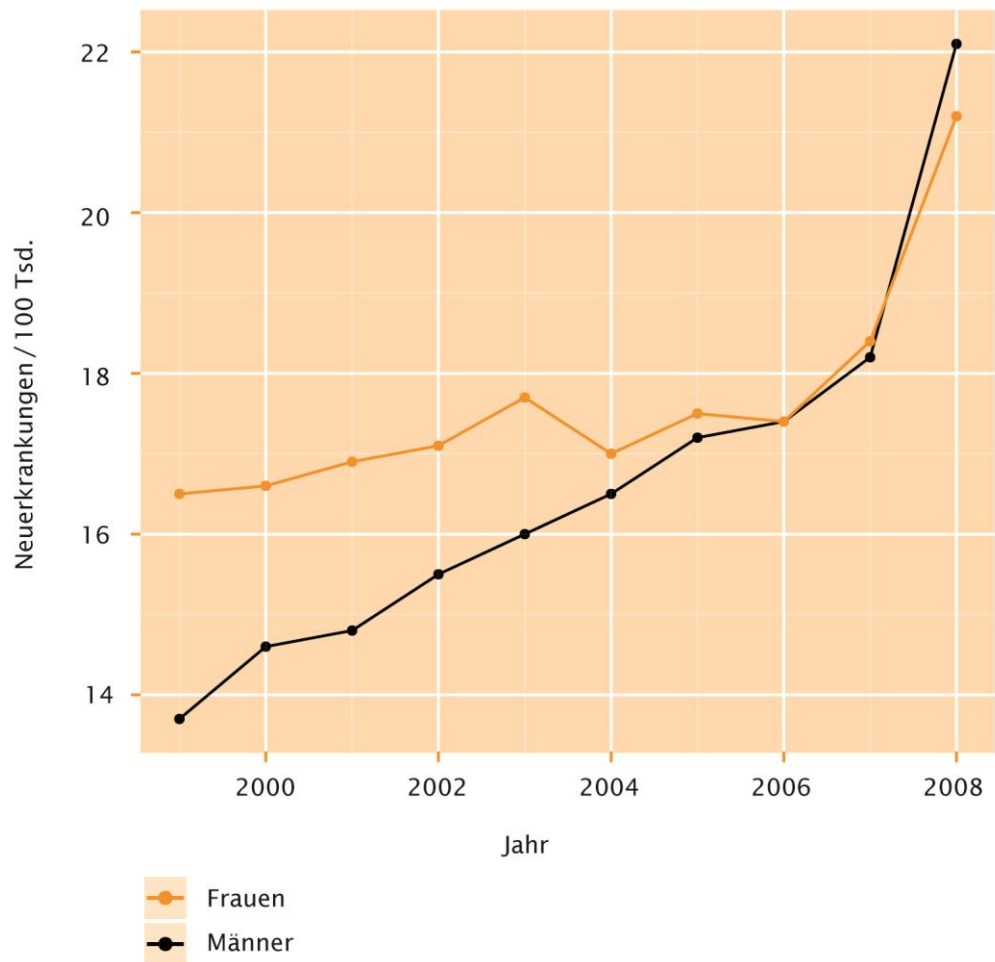


Abbildung 1: Melanom-Inzidenzraten  
basierend auf nicht altersstandardisierten „rohen“ Inzidenzraten des Robert Koch-  
Instituts für Deutschland.

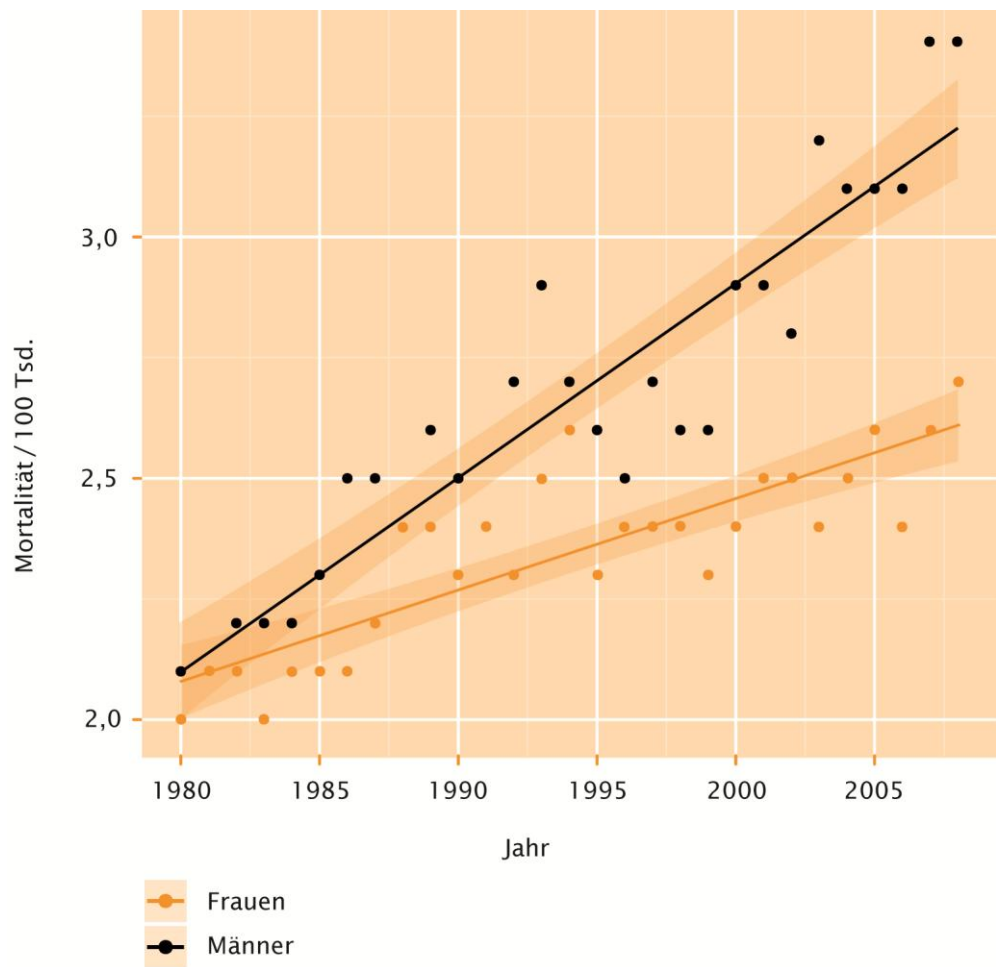


Abbildung 2: Melanom-Mortalitätsraten basierend auf nicht altersstandardisierten „rohen“ Raten des Robert Koch-Instituts für Deutschland.

## 3.2. Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

### 3.2.1. Klassifikation

3.2.1.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Die AJCC-Klassifikation 2009 sollte der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein.
	Konsensstärke: 100 %

#### *C. A. Sander*

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

Eine Tumorklassifikation ist eine entscheidende Grundlage für die Einordnung von Tumoren. Die Leitlinien zur Behandlung beruhen auf der TNM-Klassifikation. Für das maligne Melanom ist dies die TNM-Klassifikation der AJCC aus dem Jahr 2009 [Balch et al. 2009]. Hier wurden auf Basis einer multivariaten Analyse 30 946 Patienten mit malignem Melanom in den Stadien I, II, III und 7972 Patienten im Stadium IV untersucht.

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

Aufgrund der derzeitigen Studiendaten kann eine generelle Empfehlung für die Messung der Mitoserate ausgesprochen werden. Als Basis dient vor allem auch die Publikation von Azzola et al. der Sydney Melanoma Unit. Es konnte gezeigt werden, dass die Mitoserate einen besonders starken prognostischen Aussagewert bei dünnen Melanomen bis zu 1 mm Tumordicke hat. Diese Ergebnisse wurden bei 3600 Patienten zwischen 1960 und 2000 erzielt. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Mitoserate signifikant mit dem 10-Jahres-Überleben korreliert [Azzola et al. 2003].

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

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

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.

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 Lactatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht

\*Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.

Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen



### 3.2.2. Klinische Diagnose

3.2.2.a	Konsensbasiertes Statement
<b>GCP</b>	Die Inspektion des Patienten ohne Hilfsmittel ist geeignet, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen.
	Konsensstärke: 95 %

3.2.2.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dermatologen sollen zur Diagnostik pigmentierter Hautveränderungen die Dermatoskopie anbieten und im Bereich der Dermatoskopie ausgebildet sein.
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008]
	Konsensstärke: 91 %

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

Die Ganzkörperuntersuchung schließt die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit ein (Verweis: S3-Leitlinie Früherkennung und Prävention von Hautkrebs). Die klinische Untersuchung soll auch im Rahmen der Nachsorge in regelmäßigen Intervallen wiederholt werden, s. hierzu Kapitel 3.6.4.

Die Dermatoskopie (Dermoskopie, Epilumineszenzmikroskopie) ist eine Technik zur vergrößernden Darstellung von Hautläsionen mithilfe einer Lupe. Zur Verringerung der Reflexion wird eine Flüssigkeit zwischen Linse und Haut aufgetragen oder polarisiertes Licht verwendet. Mithilfe dieser Technik können diagnostische Eigenschaften der Haut-

veränderungen visualisiert werden, die mit bloßem Auge nicht erkennbar sind [Bowling et al. 2007, Malvey et al. 2007, Menzies et al. 2003, Menzies and Zalaudek 2006].

In Metaanalysen von Studien aus unterschiedlichen klinischen und experimentellen Settings ist gezeigt worden, dass Dermatoskopie die diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von Melanomen erhöht [Bafounta et al. 2001, Kittler et al. 2002].

In einer Metaanalyse von neun prospektiven, in klinischem Setting durchgeführten Studien wurde festgestellt, dass die diagnostische Genauigkeit, ausgedrückt als relative diagnostische Odds Ratio, der Dermatoskopie 15,6-mal [95 % CI 2,9–83,7] höher als die der Inspektion mit bloßem Auge lag [Argenziano et al. 2006, Benelli et al. 1999, Bono et al. 2002, Bono et al. 2006, Carli et al. 2003, Carli et al. 2004a, Carli et al. 2004b, Cristofolini et al. 1994, Dummer et al. 1993, Stanganelli et al. 2000, Vestergaard et al. 2008].

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

Diese Metaanalyse beschränkte sich auf Studien, die beide Methoden innerhalb der Studie direkt verglichen. Die Sensitivität der Dermatoskopie war 18 % [95 % CI 9 %–27 %];  $p = 0,002$  höher als die der reinen Inspektion. Eine Auswirkung der Dermatoskopie auf die Spezifität konnte nicht gezeigt werden [Vestergaard et al. 2008]. Der Einsatz der Dermatoskopie durch unerfahrene bzw. nicht geschulte Untersucher führte jedoch nicht zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit gegenüber der reinen klinischen Inspektion.

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

Zwei Studien deuten auf eine verringerte Exzisionsrate benigner Läsionen durch den Einsatz der Dermatoskopie (reduziertes Verhältnis benigner zu maligner exzidierten Läsionen; Reduktion der Anzahl an Patienten, die zur Biopsie überwiesen werden), und erbringen indirekt Beweise dafür, dass sich die Spezifität der Untersuchung pigmentierter Läsionen im Facharztbereich durch den Einsatz der Dermatoskopie erhöht [Carli et al. 2004a, Carli et al. 2004b].

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

Generell scheint der Einsatz der Dermatoskopie eher den negativen als den positiven prädiktiven Wert im Vergleich zur klinischen Inspektion zu verbessern [Argenziano et al. 2006, Benelli et al. 1999].

Bezüglich des Einsatzes der Dermatoskopie in der allgemeinmedizinischen Versorgung existieren weniger Studien. Alle drei Studien, die in diesem Bereich durchgeführt wurden (eine davon mit Allgemeinmedizinern und unerfahrenen Fachärzten bzw. Ärzten in Weiterbildung), zeigen konsistent eine verbesserte Sensitivität der Diagnose des Melanoms oder der Identifikation verdächtiger Läsionen, die eine Biopsie erfordern, durch die Dermatoskopie [Argenziano et al. 2006, Dolianitis et al. 2005, Westerhoff et al. 2000]. Es ist zu beachten, dass diese Studien sämtlich mit Klinikern durchgeführt wurden, die in der Dermatoskopie geschult waren (z. T. allerdings lediglich durch Seminare oder Literatur).

Aus diesem Grund und auch in Übereinstimmung mit anderen Studien [Binder et al. 1997] ist formales Training im Bereich der Dermatoskopie notwendig, um eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit zu erreichen.

Für die Dermatoskopie besteht der Empfehlungsgrad A bei einem Evidenzlevel von 1b. Jedoch ist der Einsatz der Dermatoskopie keine gewünschte Regelleistung im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Die Dermatoskopie war weder 2003/04 Bestandteil des ersten großen Hautkrebs-Screenings in Schleswig-Holstein noch bei den von 2008 bis 2013 durchgeführten zweijährlichen Hautkrebsuntersuchungen der gesetzlich versicherten deutschen Bevölkerung ab dem Alter von 35 Jahren [Breitbart et al. 2012].

Bei der Untersuchung nicht bzw. gering pigmentierter Hautveränderungen [Menzies et al. 2008] sowie Veränderungen von Nägeln [Ronger et al. 2002] und der Mukosa, sofern dermatoskopisch zugänglich [Blum et al. 2011], zeigt der Einsatz der Dermatoskopie Vorteile in der Differenzierung von benignen zu malignen Tumoren.

### 3.2.2.1. Sequenzielle digitale Dermatoskopie

3.2.2.1.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die sequenzielle digitale Dermatoskopie kann die Früherkennung von malignen Melanomen, die keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, in der Verlaufskontrolle verbessern.
Level of Evidence <b>2b</b>	Leitlinienadaptation: [The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008]
	Konsensstärke: 100 %

3.2.2.1.b	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3b</b>	Die Ganzkörperphotographie stellt eine Möglichkeit zur Früherkennung von malignen Melanomen in Risikokollektiven dar.
	Leitlinienadaptation: [The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008]
	Konsensstärke: 92 %

#### *M. Kaatz, A. Blum*

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

auch Veränderungen zu detektieren, die keine typischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, jedoch eine morphologische oder farbliche Dynamik besitzen.

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

Haenssle et al. [Haenssle et al. 2006] konnten eine Verbesserung in der Früherkennung von malignen Melanomen im Vergleich zur Routinedermatoskopie von 17 % nachweisen bei einem Follow-up von im Mittel 32 Monaten. Die Rate der exzidierten Melanome lag unter allen Exzisaten bei 8,3 %.

In einer Studie von Kittler et al. [Kittler et al. 2006] erfolgte eine histopathologische Untersuchung von 499 pigmentierten Läsionen nach unterschiedlich langem Follow-up (1,5–4,5 Monate, 4,6–8,0 Monate und > 8 Monate). Unter den Exzisaten wurden insgesamt 92 Melanome nachgewiesen. 61,8 % respektive 45 % bzw. 35,1 % dieser Melanome wiesen mit zunehmender Dauer des Follow-ups jeweils keine typischen dermatoskopischen Merkmale für ein Melanom auf, hatten sich jedoch im Verlauf in der SDD verändert.

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

Auch in den Untersuchungen von Robinson [Robinson and Nickoloff 2004] und Menzies [Menzies et al. 2001] konnten durch die zusätzliche Anwendung der SDD frühinvasive Melanome nachgewiesen werden, die nach rein dermatoskopischen Kriterien unauffällig waren. Die Ratio zwischen exzidiertem Nävus und Melanom war dabei entscheidend von der Kriterienauswahl abhängig, insbesondere eine moderate Größenzunahme (< 5 %) war nur mit einem geringen Risiko eines Melanomnachweises verbunden.

In einer aktuellen Untersuchung von Menzies et al. [Menzies et al. 2009] wurde die Wertigkeit von Dermatoskopie und SDD nach Schulung von 63 Allgemeinmedizinerinnen in Australien und Neuseeland untersucht. Durch die Anwendung der Dermatoskopie allein wurde eine Reduktion der Exzisionsrate um 19,3 %, bei zusätzlicher Anwendung der SDD um 70,6 % erreicht (Einschluss von insgesamt 374 pigmentierten Läsionen). Allerdings bestand auch in dieser Studie ein Identifikationsbias, da nicht alle Läsionen histologisch untersucht wurden.

### **Ganzkörperphotographie**

Die Ganzkörperphotographie dient der frühzeitigen Erkennung von Melanomen bei Risikopatienten (zum Bsp. im Rahmen des FAMMM-Syndroms).

In den meisten Untersuchungen zur Ganzkörperphotographie werden keine separaten Vergleiche zu anderen Untersuchungsmethoden (SDD) hergestellt. In den Studien von Tiersten [Tiersten et al. 1991], Wang [Wang et al. 2004a], Mackie [Mackie et al. 1993], Feit [Feit et al. 2004], Kelly [Kelly et al. 1997] sind oft bei gleichzeitiger Durchführung, aber ohne separate Betrachtung einer Dermatoskopie und körperlichen Untersuchung, Vorteile bei der Früherkennung eines malignen Melanoms mit einer verringerten Biopsierate nachgewiesen worden.

Durch Goodson et al. [Goodson et al. 2010] wird ein Vergleich zu einem historischen Vergleichskollektiv hergestellt. Dabei wird für die Ganzkörperphotographie eine Verringerung der Resektionsrate und eine Verbesserung der Ratio malignes Melanom zu Nävus nachgewiesen.

### 3.2.2.2. Konfokale Laserscanningmikroskopie und andere Verfahren

#### *M. Kaatz, A. Blum*

Die konfokale Laserscanningmikroskopie (CLSM) ist ein lichtmikroskopisches Verfahren, das im Unterschied zu einer konventionellen Lichtquelle einen Laserstrahl zur punktwisen Abrasterung von Objekten nutzt. Die Bildgebung des Laserscanningmikroskops beruht auf der Reflektanz, die sich aus der Reflexion und Streuung von Licht in den untersuchten Gewebsabschnitten zusammensetzt. Das Verfahren ermöglicht eine Beurteilung der Epidermis und der oberen Dermis bis in eine Tiefe von ca. 250 µm mit einer lateralen Auflösung von 1–2 µm und einer axialen Auflösung von 3–5 µm.

Bisher liegt keine Metaanalyse zur Wertigkeit der konfokalen Laserscanningmikroskopie in der Diagnostik pigmentierter Hautveränderungen vor. In drei Studien konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden. Diese war jedoch entscheidend von der Qualifikation des Untersuchers abhängig und deshalb starken Unterschieden unterworfen. Gleichzeitig wiesen die Studien ein differierendes experimentelles und klinisches Setting auf.

Gerger et al. [Gerger et al. 2005] haben 117 melanozytäre Läsionen, darunter 27 Melanome, untersucht. Die fünf unabhängigen verblindeten Untersucher unterschiedlicher Qualifikation erreichten eine Sensitivität zwischen 59,3 und 96,3 % und eine Spezifität zwischen 94 und 100 % bei einer durchschnittlichen Sensitivität von 88,15 % und einer Spezifität von 97,6 %.

In einer Untersuchung von Langley et al. [Langley et al. 2007] wurden 125 Patienten mit suspekten melanozytären Läsionen untersucht und die Ergebnisse der CLSM mit

Dermatoskopie und klinischer Untersuchung verglichen. Von den 125 Läsionen ließ sich histologisch in 37 Fällen ein Melanom diagnostizieren. Mit der Dermatoskopie ließen sich eine Spezifität von 84,1 %, eine Sensitivität von 89,2 %, ein positiv prädiktiver Wert von 70,2 % und ein negativ prädiktiver Wert von 94,6 % nachweisen. Demgegenüber wurden mit der CLSM eine Spezifität von 83 %, eine Sensitivität von 97,3 %, ein positiv prädiktiver Wert von 70,6 % und ein negativ prädiktiver Wert von 98,6 % nachgewiesen.

Die Studien unterlagen in unterschiedlichem Maße einem Verification-Bias, das heißt, es wurden nicht alle Läsionen einer histologischen Untersuchung unterzogen. Außerdem wurden sechs der insgesamt sieben Studien von der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt, wobei sich die beurteilten Patientenkollektive teilweise überlappen [Gerger et al. 2005, Gerger et al. 2006]. Gleichzeitig sind in den meisten Untersuchungen keine Vergleiche zur Dermatoskopie bzw. zur rein klinischen Beurteilung durchgeführt worden.

#### **Multiphotonenlasertomographie**

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

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

#### **Optische Kohärenztomographie**

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

Zur OCT liegt gegenwärtig eine Studie vor. In der Studie werden neben melanozytären Läsionen auch andere Hauttumoren untersucht. Eine Spezifität und Sensitivität der Methode wird nicht angegeben, sodass keine Bewertung vorgenommen werden kann.

### 3.2.3. Primärexzision

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

#### *C. Rose*

Voraussetzung zur abschließenden histologischen Diagnosesicherung eines malignen Melanoms ist die Beurteilung des Gesamttumors, sodass eine komplette Exzision notwendig ist. Wichtige histologische Kriterien sind hierbei Beurteilung der Symmetrie des Tumors und die Beurteilung der jeweils lateralen Begrenzung [Tronnier et al. 1997]. Bei der Exzision wird ein lateraler Sicherheitsabstand von ungefähr 2 mm empfohlen, zur Tiefe sollte bis ins Fettgewebe exzidiert werden. Ein größerer Sicherheitsabstand zerstört Lymphabflusswege und behindert eine eventuelle Auffindung eines Wächterlymphknotens in der weiteren Diagnostik [Tran et al. 2008].

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

In besonderen Situationen, insbesondere bei großen, flächigen Tumoren im Gesicht oder in akraler Haut, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass sich durch dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose für die Patienten ergibt [Martin et al. 2005, Ng et al. 2010, Pflugfelder et al. 2010].

Bei einer Probeentnahme kann eine Stanzbiopsie, eine Flachbiopsie oder eine spindel-förmige Exzision durchgeführt werden. Die verschiedenen Biopsietechniken besitzen jeweils Vor- und Nachteile. Eine Flachbiopsie ist i. d. R. breiter und erlaubt eine bessere Beurteilung des epithelialen Anteils. Eine Stanzbiopsie stellt i. d. R. tiefere Anteile des Korioms dar [Ng et al. 2010, Stell et al. 2007, Tran et al. 2008].

Besondere Bedeutung kommt bei einer Probebiopsie der Kommunikation zwischen Klinikern und Histopathologen zu. Um Fehldiagnosen und eine Verzögerung der Diagno-



se zu vermeiden, muss dem Histopathologen mitgeteilt werden, dass eine Probebiopsie aus einem größeren Tumor vorliegt, wobei die Entnahmestelle aus der Läsion exakt anzugeben ist (z. B. Randbereich, knotige Anteile, Regressionszone). Die Mitübersendung eines klinischen Bildes kann hilfreich sein [Ng et al. 2010].

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

### 3.2.3.1. Sicherheitsabstand bei Primärexzision

3.2.3.1.a	Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Sladden et al. 2009]	
	Konsensstärke: 100 %	
Stadium	Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
pT1, pT2	≤ 1-2 mm	1 cm
pT3, pT4	2,01-> 4,0 mm	2 cm
	Konsensstärke: 100 %	

<b>3.2.3.1.b</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Die endgültige Entscheidung für abweichende Sicherheitsabstände sollte der Operateur im Einverständnis mit dem informierten Patienten treffen, auch in Abhängigkeit der speziellen anatomischen Lokalisation des Tumors und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik.
	Konsensstärke : 100 %

<b>3.2.3.1.c</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Exzision zur Tiefe sollte bis zur Faszie erfolgen.
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Kenady et al. 1982]
	Konsensstärke: 96 %

### *E. Dippel, D. Dill*

Die chirurgische Exzision ist die einzige kurative Behandlung des Melanoms. Unter der Vorstellung, dass in Abhängigkeit von der Tumordicke Mikrometastasen oder Tumorzellverbände die Prognose beeinflussen, sollte die Exzision so durchgeführt werden, dass der Primärtumor vollständig entfernt wird. Die Exzision sollte dabei zur Tiefe bis zur Faszie durchgeführt werden. In besonderen Lokalisationen wie zum Beispiel Gesicht oder Halsbereich, die keine kontinuierliche Muskelfasziensstruktur zeigen, oder bei Adipositas muss man den vertikalen Sicherheitsabstand den anatomischen Gegebenheiten anpassen, z. B. bis zum Perichondrium der Ohrmuschel. Die Ausmessung und Einzeichnung des Resektionsrandes (klinisch) erfolgt durch den Operateur und ist im OP-Bericht anzugeben.

Die Sicherheitsabstände in Abhängigkeit zur Tumordicke nach Breslow wurden in 5 randomisierten Studien an 3296 Patienten untersucht und systematisch bewertet. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen kleinen (1–2 cm) und weiten (3–5 cm) Sicherheitsabständen zum Gesamtüberleben, jedoch eine Tendenz in Richtung Verringerung der Mortalität bei weiten Sicherheitsabständen (Daten vereinbar mit einer 15%igen Verringerung der Mortalität bei weitem vs. 5 % bei geringem Sicherheitsabstand [Sladden et al. 2009]).

Die Frage, welche Sicherheitsabstände optimal sind, konnte nicht durch derzeit vorliegende randomisierte Studien beantwortet werden. Nach der vorliegenden Evidenz kann davon ausgegangen werden, dass der seitliche Sicherheitsabstand keinen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen und damit auf die Gesamtüberlebensrate hat. Allerdings nimmt nach der Studie von Veronesi et al. [Veronesi and Cascinelli 1991] mit zunehmender Tumordicke und geringerem lateralen Sicherheitsabstand das Risiko für das Auftreten von lokoregionalen Rezidiven zu. Bei Melanomen bis zu 1 mm Tumordicke nach Breslow ist nach den vorliegenden Studiendaten ein Sicherheitsabstand von 1 cm ausreichend. Bei einer Tumordicke von 1–2 mm kommen nur 4 der 5 randomisierten Studien als Datengrundlage in Betracht. Eine direkte Vergleichbarkeit der Studien ist nicht gegeben, sodass Sicherheitsabstände von 1–2 cm empfohlen werden. Bei Melanomen über 2 mm Tumordicke zeigten Sicherheitsabstände von 1 cm vs. 3 cm bzw. 2 cm vs. 4 cm keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens, aber ein Abstand von 1 cm verfehlte nur knapp eine signifikante Reduktion des melanomspezifischen Überlebens. Weite Abstände über 2 cm konnten keinen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen. Eine Studie, die 2 cm vs. 3 cm Sicherheitsabstand untersucht, liegt nicht vor. Die Daten zur Exzision von Melanomen mit einer Tumordicke > 4 mm sind limitiert. Ein Sicherheitsabstand von > 3 cm ist nicht vorteilhaft. Eine jüngste Metaanalyse der bisher durchgeführten kontrollierten randomisierten Studien zur Exzision von malignen Melanomen kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben bisher nicht ausreichend sind, um definitive Aussagen zu optimalen Sicherheitsabständen zu treffen.

### 3.2.3.2. Sicherheitsabstand In-situ-Melanome

3.2.3.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Für In-situ-Melanome soll eine komplette Exzision mit einem seitlichen Sicherheitsabstand von 5 mm durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100 %

#### *E. Dippel, D. Dill*

Bei histologischer Diagnose eines In-situ-Melanoms oder einer Lentigo maligna soll eine komplette Exzision erfolgen. Randomisierte kontrollierte Studien liegen derzeit nicht vor. Sicherheitsabstände von 5 mm zeigten eine niedrige Rezidivrate. Hilfreich ist eine mikrographisch kontrollierte Chirurgie, um eine komplette Exzision zu gewährleisten [McLeod et al. 2011, Mohrle 2003, Stevenson and Ahmed 2005].

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

3.2.3.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Bei malignen Melanomen (z. B. Lentigo-maligna-Melanom, akrale Melanome) an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, <b>können</b> reduzierte Sicherheitsabstände verwendet werden. Retrospektive Arbeiten zeigten unter Einsatz der 3-D-Histologie (mikrographisch kontrollierte Chirurgie) nicht vermehrt Lokalrezidive oder ein geringeres Gesamtüberleben. Da die Datenlage für diese Situation limitiert ist, sollte der Operateur die Entscheidung mit dem informierten Patienten zusammen treffen.
	Konsensstärke: 92 %

**M. Möhrle**

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

Die Entfernung von subungualen Melanomen mit 3-D-Histologie und tumorfreien Schnitträndern unter Einschluss der Nagelmatrix kann als weitere Strategie angesehen werden, Amputationen zu verhindern, ohne die Prognose zu beeinträchtigen. Amputationen bei subungualen Melanomen sollten fortgeschrittenen Verläufen mit Knochen- oder Gelenkbefall vorbehalten bleiben [Lichte et al. 2009, Loser et al. 2010, Moehrle et al. 2003, Moehrle et al. 2006, Mohrle 2003].

**3.2.3.4. Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion**

3.2.3.4.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	<p>Bei R1- und R2-Situation (mikroskopisch bzw. makroskopisch nachgewiesener Residualtumor) der Primärtumorregion soll immer eine Nachresektion erfolgen, wenn hierdurch eine R0-Situation erreichbar ist.</p> <p>Wenn durch operatives Vorgehen keine R0-Resektion erreichbar ist, sollten andere Therapiemodalitäten zur Erreichung einer lokalen Tumorkontrolle (z. B. hypertherme Extremitätenperfusion, Strahlentherapie, Kryochirurgie) eingesetzt werden.</p> <p>Bei R1- und R2-Situation der lymphangischen Metastasierungswege sowie der Lymphknoten des lokoregionalen Lymphabflussgebietes ist eine Nachresektion anzustreben. Bei Inoperabilität sollten andere Therapiemaßnahmen erwogen werden.</p> <p>Bei R1- und R2-Resektion von Fernmetastasen (Stad. IV) ist ein individuelles Vorgehen durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz festzulegen.</p>
	Konsensstärke: 88 %

### *D. Dill*

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

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

#### **Primärtumorregion**

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

Dabei sind die Sicherheitsabstände der Nachresektion abhängig von der Tumordicke des Primärtumors. Bei unklarer Tumorausdehnung (Lentigo maligna, Lentigo-maligna-Melanom, Lokalrezidive) sind Mapping-Biopsien zur Festlegung der Resektionsgrenzen hilfreich [Dengel et al. 2008].

Wenn das operative Vorgehen die Morbidität zu stark erhöht, kann im Einzelfall von den oben genannten Empfehlungen abgewichen werden. Eine mikrographische Schnittrandkontrolle sollte in dieser Situation durchgeführt werden [Brown and Zitelli 1995, Cohen et al. 1994, Dawn et al. 2007, Loser et al. 2010].

#### **Lokoregionales Lymphabflussgebiet**

Lymphogene Metastasierung korreliert mit einer Verschlechterung der Prognose. Therapieziel ist die lokale Tumorfreiheit. Zu unterscheiden sind hier Metastasierungswege des Lymphabstromgebietes (Satellitenmetastasen, In-transit-Metastasen, subkutane Metastasen) und Lymphknotenmetastasen bei bestehender Metastasierung auf dem Boden einer Lymphgefäßinvasion. Einzelne kutane bzw. subkutane Metastasen sollten vollständig chirurgisch (im gesunden Gewebe) reseziert werden, wenn dadurch Tumorfreiheit erlangt werden kann [Dong et al. 2000]. Dies betrifft sowohl die R1- als auch die R2-Situation. Ist das wiederholte Auftreten von Metastasen nicht mehr chirurgisch kontrollierbar, sollten weitere Therapien in Betracht gezogen werden. Hier kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung: Strahlentherapie, hypertherme Extremitätenperfusion, Kryochirurgie, Elektrochemotherapie oder topische Medikamente etc. Die Entscheidung erfolgt auch in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten.

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

#### Fernmetastasen

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

Bei R1- und R2-Residualtumoren von Fernmetastasen nach chirurgischer Resektion (Stad. IV) ist ein individuelles Vorgehen zu wählen, abhängig vom Ausmaß der Melanomerkrankung, systemischer oder anderer Therapieoptionen [Garbe and Eigentler 2004, Martinez and Young 2008, Schwager et al. 2008, Testori et al. 2009b, Wornom, III et al. 1986, Young et al. 2006]. Liegt eine palliative Situation vor, sollte die Entscheidung nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz und in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen.

### 3.2.4. Radiotherapie des Primärtumors

3.2.4.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Lentigo-maligna-Melanomen, die aufgrund von Ausdehnung, Lage und/oder Alter des Patienten für eine operative Therapie nicht geeignet sind, sollte die primäre Radiotherapie eingesetzt werden. Hiermit lassen sich gute Tumorkontrollraten erzielen.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Farshad et al. 2002, Harwood 1983, Schmid-Wendtner et al. 2000]
	Konsensstärke: 96 %

3.2.4.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren kann eine Radiotherapie mit dem Ziel der lokalen Kontrolle eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Ang et al. 1994, Stevens et al. 2000, Storper et al. 1993]
	Konsensstärke: 100 %

3.2.4.c	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei desmoplastischen Melanomen, die nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert wurden (< 1 cm bzw. R1/R2), sollte eine postoperative Radiotherapie durchgeführt werden, um die lokale Tumorkontrolle zu sichern.
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [Foote et al. 2008, Vongtama et al. 2003, Wasif et al. 2011]
	Konsensstärke: 92 %

#### ***D. Vordermark***

Vorliegende Daten zur definitiven Radiotherapie von Primärtumoren beziehen sich überwiegend auf Lentigo-maligna-Melanome. Es handelt sich dabei um Fallserien ausgewiesener Einrichtungen über einen langen Zeitraum [Farshad et al. 2002, Harwood 1983, Schmid-Wendtner et al. 2000]. Bei Lentigo-maligna-Melanom wurden unterschiedliche hypofraktionierte Konzepte (typische Dosierungen von 7 x 6 Gy, 10 x 4,5 Gy bis 10 x 10 Gy) mit sehr geringen Energien aus dem Grenzstrahl-, Weichstrahl- und Orthovolt-Bereich (15-175 kV) eingesetzt. Die höchsten Dosisangaben stammen aus



den Konzepten mit den niedrigsten Energien (also der geringsten Eindringtiefe). Zielgebiet war die klinisch sichtbare Ausdehnung plus lateraler Sicherheitsaum von etwa 1 cm. Teilweise wurden noduläre Anteile im Vorfeld entfernt. Eine langfristige Rezidivfreiheit nach Radiotherapie des Lentigo-maligna-Melanoms wurde damit in etwa 85 bis 95 % erreicht. Zur primären Radiotherapie nicht operabler Melanome anderer Typen liegen keine größeren Studien vor. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse bei diesen vergleichbar denen der palliativen Strahlentherapie von Metastasen sind und in der Mehrzahl der Fälle ein objektives Ansprechen, teilweise auch ein komplettes Ansprechen erreicht werden kann [Seegenschmiedt et al. 1999]. Daten zur postoperativen Strahlentherapie von Primärtumoren liegen insbesondere für das desmoplastische Melanom vor, da bei diesem Typ das Risiko für ein Lokalrezidiv besonders hoch ist. In kleineren Fallserien erfolgte nach primärer Resektion oder nach Rezidivresektion bei desmoplastischem Melanom eine postoperative Radiotherapie mit median 48 bis 50 Gy [Foote et al. 2008, Vongtama et al. 2003]. Die bestrahlten Patienten wiesen überwiegend knappe Schnittränder (< 1 cm) oder eine R1- bzw. R2-Situation auf. Die bestrahlten Patienten erreichten eine langfristige lokale Tumorkontrolle in 91 bis 100 %. In einer Kohortenstudie mit Vergleich zweier Subgruppen von Patienten mit desmoplastischem Melanom ohne bzw. mit postoperativer Radiotherapie (überwiegend 48–50 Gy) wies das bestrahlte Kollektiv signifikant schlechtere Prognosefaktoren auf (Schnittrand positiv oder  $\leq 1$  mm in 5 % vs. 49 %, Breslow > 4 mm in 82 % vs. 41 %, Clark-Level V in 89 % vs. 52 %) [Chen et al. 2008]. Die Lokalrezidivrate betrug 6 % in der Gruppe mit alleiniger OP und 7 % in der negativ selektierten Gruppe mit OP gefolgt von adjuvanter Radiotherapie. Für ein Kollektiv mit desmoplastischem Melanom, das mit alleiniger weiter Exzision (Schnittrand > 1 cm) ohne Strahlentherapie behandelt wurde, wird eine Lokalrezidivrate von nur 4 % berichtet [Arora et al. 2005].

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

Daten zur Rolle einer postoperativen Radiotherapie des Primärtumors bei anderen Typen als dem desmoplastischen Melanom liegen kaum vor. Einige Arbeiten befassen sich mit der postoperativen Radiotherapie kutaner Melanome, überwiegend im Kopf-Hals-Bereich, sind aber aufgrund fehlender Angaben zu Patientencharakteristika und zur lokalen Tumorkontrolle nicht aussagekräftig [Stevens et al. 2000, Storper et al. 1993]. In einer Fallserie von 79 Patienten mit kutanem Melanom im Kopf-Hals-Bereich, bei denen nach weiter Exzision (Schnittrand 2–4 cm) aufgrund der Tumordicke (> 1,5 mm oder Clark-Level  $\geq$  IV) eine hypofraktionierte Radiotherapie (30 Gy in Fraktionen zu je 6 Gy) durchgeführt wurde, betrug die lokoregionale Kontrollrate nach fünf

Jahren 87 % [Ang et al. 1994]. Aufgrund der dominanten distanten Metastasierung wird ein möglicher Einfluss einer Radiotherapie auf das Überleben aber nicht angenommen.

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

### 3.2.5. Histopathologische Untersuchung des Primärtumors

3.2.5.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	<p>Obligat ist das histologische Staging nach der gültigen TNM-Klassifikation (Tumordicke nach Breslow, Ulzeration, Mitoserate bei Tumordicke &lt; 1 mm). 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 mit erfasst werden.</p>
	Konsensstärke: 100 %

#### *C. Rose*

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

Klinisch und histologisch wird in der WHO-Klassifikation zwischen vier Melanomtypen unterschieden (Lentigo-maligna-Melanom, superfiziell spreitendes Melanom, knotiges Melanom, akrolentiginöses Melanom). Die Lokalisation des Melanoms am Integument ist für die Typenbestimmung und zur Definition der regionären Lymphknoten von Bedeutung. Daneben existieren seltene histologische Varianten, wie das spitzoide Melanom (Melanom mit Ähnlichkeiten zu einem Spitz-Nävus), das nävoide Melanom sowie das desmoplastische bzw. neurotrope Melanom. Eine perineurale Invasion wird in der Pn-Klassifikation dokumentiert. Melanome können in Assoziation zu einem kongenitalen bzw. erworbenen melanozytären Nävus entstehen. Eine Seltenheit ist die Entstehung in einem blauen Nävus [LeBoit et al. 2006]. Klinische Melanomtypen werden zunehmend mit molekularen Veränderungen assoziiert.

Die Eingruppierung des Primärtumors nach der TNM-Klassifikation ist die wichtigste Grundlage für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. In der gültigen AJCC-Klassifikation des Melanoms von 2009 gehen die Bestimmung der maximalen Tumordicke nach Breslow (gemessen an der Unterseite des Stratum corneum bis zur tiefsten Tumorzelle), eine Ulzeration des Primärtumors (durch Melanomwachstum unterbrochene Epidermis) und die Mitoserate ein [Balch et al. 2009]. Im Unterschied zur vorangegangenen Klassifikation ist die Bestimmung des Clark-Level für die Einteilung nicht mehr relevant.

Der Nachweis von Mitosen führt bei dünnen Melanomen mit einer Tumordicke von unter 1 mm zu einer Unterscheidung in pT1a und pT1b. Retrospektive Auswertungen konnten zeigen, dass bei dünnen Melanomen bis zu 1 mm der Nachweis von Mitosen mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Eine deutschsprachige Arbeitsgruppe hat hierzu detaillierte Empfehlungen zur Bestimmung der Mitoserate vorgelegt [Garbe et al. 2011a]. Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt anhand von Hämatoxylin-Eosin-Schnitten und die Beurteilung von 1 mm<sup>2</sup> oder bei dünnen Melanomen von einer kleineren Tumorphäche ist ausreichend. Es werden lediglich Mitosen mit eindeutiger Lokalisation im Korium berücksichtigt und in ganzen Zahlen angegeben [Piris et al. 2011].

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

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

Das Melanom kann mit einer klinischen und histologischen Regression einhergehen, die im Befundbericht beschrieben werden sollte. Morphologisch besteht eine Regressi-

onszone aus einer lymphozytären Entzündung mit Melanophagen, deutlicher Fibrose und verstrichenem Reteleistenrelief [Guitart et al. 2002]. Einzelzellproliferate atypischer Melanozyten an der Junktionszone können noch erkennbar sein. Obwohl die prognostische Bedeutung nicht sicher geklärt ist, so scheint doch eine ausgedehnte Regressionszone mit einer Prognoseverschlechterung einherzugehen [Morris et al. 2008].

Selten beobachtet man in einem Primärtumor einen Einbruch in Venen (V-Klassifikation) oder Lymphgefäße (Lymphangiosis melanomatosa) (L-Klassifikation). Ein Gefäßeinbruch ist mit einer schlechteren Prognose verbunden und sollte im Befundbericht erwähnt werden [Kashani-Sabet et al. 2001]. In der Primärexzision gefundene Mikrometastasen und In-transit-Metastasen werden in der TNM-Klassifizierung im N-Status berücksichtigt.

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

### 3.2.6. 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 mit einschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen.

Tabelle 5: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei asymptomatischen Patienten bei Diagnose des Primärtumors bis Stadium IIB	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
MRT Kopf	Nein	<b>A</b>	<b>3b–</b>
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf)*	Nein	<b>A</b>	<b>1a</b>
Röntgen–Thorax	Nein	<b>A</b>	<b>2b</b>
Abdomen–Sonographie	Nein	<b>B</b>	<b>2b</b>
Lymphknoten–Sonographie	Ja (ab Stadium IB)	<b>A</b>	<b>1a</b>
Skelettszintigraphie	Nein	<b>A</b>	<b>3b</b>
Tumormarker S100B	Ja (ab Stadium IB)	<b>0</b>	<b>1a</b>
Tumormarker LDH	Nein	<b>B</b>	<b>2b</b>
Konsensstärke: 95 %			

\* PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper)

### 3.2.6.1. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Ganzkörper–CT

3.2.6.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Ganzkörper–CT soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De–novo–Recherche: [Sawyer et al. 2009, Vereecken et al. 2005, Xing et al. 2011, Yancovitz et al. 2007]
	Konsensstärke: 83 %

***H.-P. Schlemmer***

Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik gelten für Melanompatienten bis einschließlich Stadium IIB. Auf Basis der derzeitig verfügbaren Daten kann bei diesen Tumorstadien keine generelle Empfehlung zur Durchführung einer Bildgebung ausgesprochen werden. Die hierzu publizierten Daten, basierend vorwiegend auf Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven [Sawyer et al. 2009, Yancovitz et al. 2007], zeigen, dass zusätzliche CT-Bildgebung ohne Symptome nicht indiziert ist. Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde. Sawyer et al. [Sawyer et al. 2009] verweisen in ihrem Review auf negative Auswirkungen durch einen hohen Anteil von falsch positiven Befunden bei zusätzlicher Bildgebung. Auch in der Metaanalyse von Xing et al. konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der CT zur Detektion sowohl von Lymphknotenmetastasen als auch anderen Fernmetastasen bei nur ca. 60 % liegt und der positive prädiktive Wert zu gering ist, als dass eine klinische Indikation einer CT-Bildgebung sinnvoll wäre [Xing et al. 2011].

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

### 3.2.6.2. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Schädel-MRT

3.2.6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die MRT des Schädels soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3b-</b>	De-novo-Recherche: [Fogarty and Tartaglia 2006, Schlamann et al. 2008]
	Konsensstärke: 96 %

#### *H.-P. Schlemmer*

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

### 3.2.6.3. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Röntgen–Thorax

3.2.6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Die Röntgen–Thorax–Untersuchung soll bei asymptomatischen Patienten mit Primär–diagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>2b</b>	De–novo–Recherche: [Hafner et al. 2004, Hofmann et al. 2002, Terhune et al. 1998, Tsao et al. 2004, Wang et al. 2004b, Yancovitz et al. 2007]
	Konsensstärke: 92 %

#### *H.–P. Schlemmer*

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



### 3.2.6.4. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Lymphknoten–Sonographie

3.2.6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Die lokoregionale Lymphknoten–Sonographie soll bei Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms ab Tumorstadium IB durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>1a</b>	De–novo–Recherche: [Bafounta et al. 2004]
	Konsensstärke: 96 %

#### *H.–P. Schlemmer, M. Kaatz*

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

Zur Bewertung der Ultraschalldiagnostik bei Patienten mit malignem Melanom wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, wobei die folgenden Kriterien für Malignität sprechen: 1: ballonierete Form; 2: Verlust des zentralen Echos; 3: nachweisbare periphere Perfusion [Voit et al. 2010]. In einer Metaanalyse von Bafounta et al. [Bafounta et al. 2004] mit Auswertung von 12 Studien, die die Wertigkeit einer Ultraschalluntersuchung im Vergleich zur Palpation bei der Beurteilung einer lymphonodulärer Invasion von Melanompatienten beurteilt haben, sind insgesamt 6642 Patienten eingeschlossen worden. Sowohl beim Eingangsstaging als auch in der Verlaufsbeurteilung ließ sich mit der Ultraschalluntersuchung eine höhere Diskrimination erreichen (Odds Ratio von 1755 [95 % CI 726–4238] versus 21 [95 % CI 4–111];  $p = 0,0001$ ). Diese Untersuchungsergebnisse wurden in nachfolgenden Studien bestätigt.

Unter Zugrundelegung konventioneller sonographischer Befundkriterien wird eine Sensitivität und Spezifität von etwa 80 % erzielt. Die in klinischen Studien beobachtete Sensitivität und Spezifität der Lymphknoten–Sonographie variieren erheblich und sind

stadienabhängig. Insbesondere besitzt die Methode eine geringe Sensitivität hinsichtlich der Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen. Aufgrund des Risikounterschiedes zwischen Stadium IA und IB wird daher eine Indikation erst ab dem Stadium IB empfohlen. Auch wenn die exakte Rate falsch negativer Befunde methodisch bedingt in klinischen Studien nur schwer quantifizierbar ist, so ist Lymphknoten-Sonographie nachweislich genauer als die Palpation [Bafounta et al. 2004]. Die Praktikabilität der Methode hinsichtlich Qualität, Reproduzierbarkeit und Kosten ist abhängig von der untersuchten Körperregion, wobei die Sonographie oberflächlicher Regionen (z. B. zervikal, axillär, inguinal) einfacher ist verglichen mit der abdomineller Lymphknoten. Die Lymphknoten-Sonographie wird auch in der Nachsorge von Melanompatienten eingesetzt.

### 3.2.6.5. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Abdomen-Sonographie

3.2.6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Die Abdomen-Sonographie sollte bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Ardizzoni et al. 1987, Garbe et al. 2003b, Goerz et al. 1986, Hafner et al. 2004]
	Konsensstärke: 92 %

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

Die derzeit publizierten Daten beziehen sich vorwiegend auf einzelne Fall-Kontroll-Studien von geringem Evidenzlevel (bestenfalls 2b). Die konventionelle Abdomen-Sonographie ist einfach in der Routine durchführbar, jedoch mehr patienten- sowie untersucherabhängig sowie geringer empfindlich als die MRT, CT und PET/CT. Die Abdomen-Sonographie kann helfen, parenchymatöse Fernmetastasen und abdominelle Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Insbesondere das Screening nach abdominellen (peritonealen und retroperitonealen) Lymphknotenmetastasen ist zeit-

aufwendig. Von besonderer Problematik ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer Befunde. Während falsch negative Befunde in falscher Sicherheit wiegen und damit eine rechtzeitige Diagnosestellung sogar verzögern können, ziehen falsch positive Befunde Folgeuntersuchungen nach sich, die zu einer Verunsicherung des Patienten mit unnötigen zusätzlichen Belastungen beitragen.

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

3.2.6.6.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	S100B kann bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms bestimmt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Mocellin et al. 2008]
	Konsensstärke: 92 %

3.2.6.6.b	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>2b-</b>	Es kann aufgrund der unzureichenden Studienlage zurzeit keine Aussage dazu gemacht werden, ob MIA bei der Primärdiagnose eines Melanoms die gleiche prognostische Aussagekraft wie S100B hat.
	De-novo-Recherche: [Bosserhoff et al. 1997, Garbe et al. 2003a, Hofmann et al. 2009, Krahn et al. 2001]
	Konsensstärke: 100 %

3.2.6.6.c	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	LDH im Serum sollte bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms nicht bestimmt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Wang et al. 2004b]
	Konsensstärke: 86 %

### *C. Czeschik*

Das TNM-Staging-System der AJCC [Balch et al. 2009] stratifiziert Melanompatienten nach prognostischen Gesichtspunkten; innerhalb der Stadien variieren die prognostischen Daten der Patienten jedoch noch beträchtlich, sodass eine feinere Einteilung mithilfe weiterer Prognosefaktoren wünschenswert ist. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die Spiegel gewisser Serummarker mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben der Patienten korrelieren. Eine Vielzahl von Serummarkern wurde in kleinen Studien mit häufig retrospektivem oder Querschnitts-Design untersucht.

#### **S100B**

Zur Frage des prognostischen Werts des S100B-Spiegels im Serum liegt eine Metaanalyse von 22 kleineren Studien mit insgesamt 3393 Patienten vor [Mocellin et al. 2008]. In der Mehrheit der dort eingeschlossenen Studien wird gezeigt, dass der S100B-Level signifikant mit dem Überleben der Patienten korreliert und in der multivariaten Analyse einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. Für Patienten in den Stadien I bis III sind dabei weder eine relevante Heterogenität der Studien noch ein Publikationsbias nachzuweisen, jedoch wurden nur in zwei der eingeschlossenen Studien Patienten in den Stadien I und II separat ausgewertet. In einer dieser Studien mit 596 Patienten konnte keine signifikante Korrelation des S100B-Spiegels mit dem Überleben gezeigt werden. Die andere Studie mit nur 67 Patienten zeigte eine solche Korrelation; die Studienergebnisse sind damit zurzeit nicht ausreichend, um die routinemäßige Bestimmung von S100B bei der Primärdiagnose eines malignen Melanoms bei asymptomatischen Patienten als Standard zu empfehlen. Da es sich um eine wenig invasive Maß-

nahme handelt, deren Wert in höheren Tumorstadien eindeutig gezeigt wurde, kann die Bestimmung von S100B fakultativ durchgeführt werden.

### **MIA**

Die Bestimmung des Proteins melanoma inhibitory activity (MIA) gehört zurzeit noch nicht zur Standarddiagnostik bei Melanompatienten. In einer Studie an 112 Melanompatienten [Bosserhoff et al. 1997], 350 klinisch tumorfreien Patienten nach chirurgischer Entfernung eines Melanoms sowie 72 gesunden Kontrollpersonen und 316 Kontrollpersonen mit anderen Erkrankungen war der MIA-Spiegel bei allen 50 Melanompatienten in Stadium III und IV erhöht ( $> 95.$  Perzentile der gesunden Kontrollen = 6,5 ng/ml), dagegen nur bei 13 % in Stadium I und 23 % in Stadium II. Der MIA-Spiegel korrelierte jedoch nicht mit der Tumordicke. Von den 350 Patienten nach Resektion eines malignen Melanoms hatten 32 einen erhöhten MIA-Wert; bei 15 dieser Patienten wurden gleichzeitig mit der MIA-Bestimmung Metastasen in der klinischen Untersuchung festgestellt, bei einem Patienten 6 Monate nach der Laboruntersuchung.

In einer Untersuchung an 296 klinisch tumorfreien Patienten in den Stadien II und III [Garbe et al. 2003a] zeigte sich, dass ein erhöhter MIA-Wert ( $> 95.$  Perzentile der 120 gesunden Kontrollpersonen = 10,49 ng/ml) eine Sensitivität bezüglich eines Rezidivs von 0,22 (schlechter als S100B, jedoch besser als AP und LDH), jedoch von allen untersuchten Parametern mit 0,97 die höchste Spezifität hatte. In dieser Studie war die rezidivfreie Zeit für Patienten mit normalen Messwerten sowohl im Fall von S100B als auch von MIA signifikant besser als die rezidivfreie Zeit für Patienten mit jeweils pathologischen Messwerten.

In einer größeren Studie mit 1079 Patienten der Stadien I und II [Hofmann et al. 2009] wurden verschiedene Cut-off-Werte für MIA getestet. Mit einem Grenzwert von 12,0 ng/ml ergab sich in Stadium I eine Sensitivität bzw. Spezifität von 67,6 % bzw. 76,9 % und in Stadium II von 65,6 % bzw. 66,7 %. Eine erhöhte Rate an falsch positiven Werten trat bei älteren Frauen sowie Männern mit hoher Tumordicke auf; die Autoren führen dies auf Sekretion des Proteins durch aktivierte Chondrozyten z. B. bei verschiedenen Formen der Arthritis bzw. auf Sekretion durch zirkulierende Tumorzellen bei höherer Tumordicke zurück.

Kleinere Studien kommen für MIA zu ähnlichen Werten für Sensitivität und Spezifität wie für S100B [Auge et al. 2005, Krahn et al. 2001] ( mit einer deutlich schlechteren Spezifität für MIA; [Schmitz et al. 2000]). Zudem wurde ein Abfall des MIA-Spiegels nach erfolgreicher Resektion oder Ansprechen auf Chemotherapie des Tumors gezeigt [Dumitrescu et al. 2009, Meral et al. 2001]. Bezüglich der Frage, ob die MIA-Level negativ mit der Überlebenszeit korrelieren, kommen die vorliegenden Studien zu uneinheitlichen Ergebnissen (keine Korrelation bei Garbe et al. [Garbe et al. 2003a]; Tas et

al. [Tas et al. 2004]; Korrelation bei Juergensen et al. [Juergensen et al. 2001], Garnier et al. [Garnier et al. 2007], Meral et al. [Meral et al. 2001]).

### LDH

In der aktuellen Version der AJCC-Klassifikation [Balch et al. 2009] wurde die Rolle eines erhöhten Serum-Laktatdehydrogenase(LDH)-Spiegels als unabhängiger prognostischer Faktor für eine schlechtere Überlebensrate in Stadium IV bestätigt (1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei normaler LDH 65 % und 40 % gegenüber 32 % und 18 % bei erhöhter LDH,  $p < 0,0001$ ). Bei Primärdiagnose des malignen Melanoms bei asymptomatischen Patienten hat LDH im Serum jedoch keine prognostische Aussagekraft [Wang et al. 2004b].

#### 3.2.6.7. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – PET/CT

3.2.6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	PET und PET/CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIA/IIB durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Veit-Haibach et al. 2009, Xing et al. 2011, Yancovitz et al. 2007]
	Konsensstärke: 100 %

#### *S. Reske*

Die funktionelle Bildgebung mit PET und PET/CT kann Manifestationen des malignen Melanoms aufgrund eines stark aufregulierten Glukoseverbrauchs sensitiv als Läsionen mit meist stark gesteigerter Aufnahme des Glukoseanalogons 2-F-18-Fluordesoxyglukose (FDG) darstellen. Die mit dem CT fusionierten PET-Bilder ermöglichen den morphologischen Läsionsnachweis der PET-Herdbefunde. Hierdurch wird die diagnostische Aussagekraft deutlich gesteigert [Xing et al. 2011]. Zahlreiche weitere Melanom-affine Radiopharmaka sind derzeit meist in der vorklinischen Evaluation und

werden hier nicht behandelt [Minn and Vihinen 2011]. PET und PET/CT unterliegen einer schnellen technischen Entwicklung. PET/CT bietet gegenüber der PET u. a. den Vorteil einer genauen anatomischen Befundlokalisation und verbindet die Vorteile der hochauflösenden morphologischen Abbildung mit der sensitiven, stoffwechselbasierten Läsionsdetektion und ist derzeitiger Stand der Technik der PET-basierten Bildgebung.

Qualitativ hochwertige Studien haben gezeigt, dass beim malignen Melanom der diagnostische Stellenwert der PET und PET/CT stadienabhängig differenziert betrachtet werden muss [Jimenez-Requena et al. 2010, Krug et al. 2010].

Im Rahmen des Primärstaging bis einschließlich Stadium IIB ist die Sensitivität der PET und PET/CT zum Nachweis der klinisch okkulten lokoregionalen Lymphknotenmetastasierung niedrig und der Wächterlymphknoten-Szintigraphie mit nachfolgender Lymphknotendissektion und der Sonographie deutlich unterlegen [Clark et al. 2006, El Maraghi and Kielar 2008, Jimenez-Requena et al. 2010, Klode et al. 2010, Maubec et al. 2007, Revel et al. 2010, Singh et al. 2008, Veit-Haibach et al. 2009, Xing et al. 2011, Yancovitz et al. 2007]. PET oder PET/CT mit Fluordesoxyglukose (FDG) sollten nicht zum Nachweis und/oder der Lokalisation der lokoregionalen Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden.

Die Prävalenz einer Fernmetastasierung bis einschließlich Stadium IIB ist sehr niedrig. Xing et al. gehen in einer aktuellen Metaanalyse bei Patienten mit niedrigem Risiko von einer 5-Jahres-Rezidivrate von ca. 5 % aus [Xing et al. 2011]. Lymphknoten- oder Fernmetastasenrezidive wurden in 2 Studien bei 5–11 % der Patienten im Stadium IIA und IIB ca. 0,5 bis 1 Jahr nach Primärdiagnosestellung beobachtet [Veit-Haibach et al. 2009, Yancovitz et al. 2007]. Bei diesen Patienten mit Rezidiven fand sich fast immer ein negativer PET/CT-Befund, der im Rahmen des Primärstaging durchgeführt wurde [Veit-Haibach et al. 2009, Yancovitz et al. 2007]. Als Erklärung für die negativen Befunde der PET/CT und auch der übrigen konventionellen Bildgebung wurde die fehlende Nachweismöglichkeit einer Mikrometastasierung und/oder zirkulierender Tumorzellen herangezogen [Veit-Haibach et al. 2009, Yancovitz et al. 2007]. Zudem wurde eine relativ hohe Rate unklarer oder falsch positiver Befunde bei allen untersuchten bildgebenden Verfahren einschließlich PET und PET/CT beobachtet [Veit-Haibach et al. 2009, Xing et al. 2011, Yancovitz et al. 2007]. PET und PET/CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIB durchgeführt werden. Patienten im Stadium IIC hingegen haben im Vergleich zu Patienten in den Stadien IIA bzw. IIB ein deutlich höheres Rezidivrisiko und sollen daher hinsichtlich des diagnostischen Prozederes genauso behandelt werden wie Patienten im Stadium III (s. Kapitel 3.4.1.)

### 3.2.6.8. Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Skelettszintigraphie

3.2.6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Skelettszintigraphie soll beim Initialstaging bei Patienten bis Stadium IIA/IIB nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [Ardizzoni et al. 1987, Hofmann et al. 2002, Kersey et al. 1985, Khansur et al. 1989, Zartman et al. 1987]
	Konsensstärke: 100 %

#### *S. Reske*

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

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

#### **SPECT/CT**

Die SPECT/CT-Nachweistechnik im Rahmen der Wächterlymphknoten(WLK)-Diagnostik bietet im Vergleich zur planaren Szintigraphie den Vorteil der exakten, CT-basierten Läsionslokalisation. In einer Studie wurde auch eine Sensitivitätssteigerung von ca. 10 % im Vergleich zur planaren Wächterlymphknoten-Szintigraphie nachgewiesen [van der Ploeg et al. 2009b]. Aufgrund der begrenzten Studiensituation kann derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden.



### 3.2.7. Wächterlymphknoten–Biopsie

#### 3.2.7.1. Indikationen für eine Wächterlymphknoten–Biopsie

3.2.7.1.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Stadienzuordnung soll die Wächterlymphknoten–Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Kunte et al. 2010, Mays et al. 2010, McMasters et al. 2001, Morton et al. 2006, Testori et al. 2009a, Valsecchi et al. 2011, Warycha et al. 2009]
	Konsensstärke: 86 %

3.2.7.1.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen positiven Wächterlymphknoten sollte die Wächterlymphknoten–Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren (0,75–1 mm) durchgeführt werden, dazu gehören Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate und/oder ein jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre).
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Kunte et al. 2010, Mays et al. 2010, McMasters et al. 2001, Morton et al. 2006, Testori et al. 2009a, Valsecchi et al. 2011, Warycha et al. 2009]
	Konsensstärke: 100 %

### *R. Gutzmer*

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

Bei der Indikationsstellung ist zu beachten, dass es sich bei der WLKB nach derzeitigem Wissensstand primär um eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums, der Prognose und der adjuvanten Therapie handelt. Eine WLKB mit gegebenenfalls komplettierender Lymphknotendisektion führt zu einer verringerten Rezidivrate in der regionären Lymphknotenstation [Morton et al. 2006, Valsecchi et al. 2011]. Eine große, multizentrische, prospektive Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial MSLT-1) hat Patienten mit einer Primärtumordicke von 1,2–3,5 mm verglichen, die sich zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose einer WLKB oder einer Nachbeobachtung unterzogen [Morton et al. 2006]. In der dritten Interimsanalyse konnte diese Studie zeigen, dass Patienten mit WLKB signifikant weniger regionäre Lymphknotenrezidive entwickelten, aber keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben hatten. Die abschließende Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit steht noch aus. Retrospektive Analysen konnten neben reduzierten Metastasen in der regionären Lymphknotenstation auch einen Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der mit WLKB behandelten Patienten zeigen [Leiter et al. 2010, Satzger et al. 2011].

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

Bei der WLKB handelt es sich um einen operativen Eingriff, der häufig in Lokalanästhesie erfolgen kann, und der in ca. 10 % der Patienten zu Komplikationen führt. Dazu gehören Serome, Hämatome und Wundinfektionen sowie in seltenen Fällen funktionelle Einschränkungen oder Nervenläsionen [Kretschmer et al. 2008, Morton et al. 2005, Roaten et al. 2005].

Der wichtigste Parameter für die Indikationsstellung einer WLKB ist die **Tumordicke**. Hier wird häufig ein Grenzwert  $\geq 1$  mm zur Indikation einer WLKB genannt. Das Risiko eines positiven Wächterlymphknotens steigt jedoch kontinuierlich mit der Dicke des Primärmelanoms an [McMasters et al. 2001, Nguyen et al. 2001, Taylor et al. 2007, Testori et al. 2009a]. Eine Tumordicke von  $< 1$  mm war in einer Metaanalyse von 34 Studien in 5,6 % der Patienten mit einem positiven Wächterlymphknoten assoziiert, wobei die Studien eine große Streubreite von 0–14,3 % zeigten [Warycha et al. 2009]. Diese hohe Streubreite erklärt sich wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Patientenkollektive. Insbesondere jüngere Patienten  $< 40$  Jahren mit einer Tumordicke von

0,75–1 mm hatten mit 19,5 % häufig einen positiven Wächterlymphknoten [Kretschmer et al. 2010]. Zwischen 1 und 4 mm Tumordicke hatten 159/632 Patienten (25,2 %) einen positiven Wächterlymphknoten [Kunte et al. 2010]. Auch bei Untergruppen in diesem 1–4 mm Spektrum ließ sich eine Zunahme der Häufigkeit positiver Wächterlymphknoten mit zunehmender Tumordicke feststellen. So waren in dem Dickenbereich 1–1,59 mm 66/762 Patienten positiv (8,7 %), zwischen 1,6–2 mm 67/348 Patienten positiv (19,3 %) [Mays et al. 2010].

Bei einer Tumordicke > 4 mm waren 43/75 Patienten WLK-positiv (57,3 %, [Kunte et al. 2010]) bzw. 74/152 (48,5 %) positiv [Gutzmer et al. 2008] oder 100/240 (41,7 %) positiv [Scoggins et al. 2010].

Wächterlymphknoten-Positivität war in allen Primärtumordicken mit einer schlechteren Prognose assoziiert, insbesondere auch bei den Tumordicken > 4 mm [Gutzmer et al. 2008, Scoggins et al. 2010].

Neben der Tumordicke spielt der **Ulzerationsstatus** des Primärtumors eine wichtige Rolle. Bei Vorliegen eines ulzerierten Primärtumors war der Wächterlymphknoten signifikant häufiger positiv als bei Fehlen einer Ulzeration [Kunte et al. 2010, McMasters et al. 2001, Taylor et al. 2007, Testori et al. 2009a].

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

Das Auffinden von Tumorzellen in peritumoralen Lymphgefäßbahnen (**Lymphangiosis melanoblastomatosa**) im Bereich des Primärmelanoms ist ebenfalls mit einer erhöhten Rate von positiven Wächterlymphknoten korreliert [Dadras et al. 2005, Doeden et al. 2009, Massi et al. 2006, Paek et al. 2007].

Die **Regression** des Primärtumors korrelierte in Studien nicht mit einer Wächterlymphknoten-Positivität [Kunte et al. 2010, Puleo et al. 2005, Socrier et al. 2010] bzw. war mit einer geringeren Rate an positiven Wächterlymphknoten korreliert [Kaur et al. 2007, Testori et al. 2009a]. Die **Lokalisation** des Primärtumors spielt keine Rolle für die Indikationsstellung einer WLKB, in der Regel werden WLKB bei kutanen Melanomen sowohl im Kopf-Hals-Bereich als auch am Stamm und den Extremitäten durchgeführt [Kunte et al. 2010].

Eine vorherige Operation des Primärtumors mit **Sicherheitsabstand** stellt keine Kontraindikation für die Durchführung der WLKB dar, sie kann mit ähnlichen Detektionsraten durchgeführt werden [Leong et al. 2003]. Jedoch kann die Rate an falsch negativen Wächterlymphknoten nach Exzision mit Sicherheitsabstand und Defektverschluss mit Verschiebelappenplastik erhöht sein [Leong et al. 2003, McCready et al. 2001].

Das **Alter** korreliert signifikant mit einem positiven Wächterlymphknoten, jüngere Patienten haben häufiger einen positiven Wächterlymphknoten, insbesondere auch bei geringen Tumordicken < 1 mm [Kretschmer et al. 2010, McMasters et al. 2001, Paek et al. 2007].

### 3.2.7.2. Verfahren zur Detektion des Wächterlymphknotens

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

#### *C. Löser, R. Gutzmer*

Beim prozeduralen Vorgehen zur präoperativen Lokalisation und intraoperativen Detektion von Wächterlymphknoten beim malignen Melanom besteht heute ein bereits gut dokumentierter Konsens [Alazraki et al. 2002, Chakera et al. 2009, Cochran et al. 2000, Satzger et al. 2010, Vogt et al. 2010]. Die übereinstimmende Praxis wird im Folgenden dargestellt, ergänzende Verfahren werden benannt:

Der erste Schritt zur Lokalisierung der Wächterlymphknoten besteht in einer Kartierung der Lymphabflusswege durch die Lymphoszintigraphie. Dazu wird einander ergänzend ein dynamisches und ein statisches Verfahren eingesetzt. Definitionsgemäß ist ein Wächterlymphknoten der erste Lymphknoten im Lymphabstromgebiet mit zuführender (darstellbarer) Lymphbahn. Zunächst wird deshalb bei der dynamischen Lymphabstromszintigraphie nach Injektion einer radioaktiven Tracersubstanz in die Umgebung der Exzisionsstelle oder nahe der Exzisionsnarbe der Verlauf abführender Lymphbahnen mittels einer Gammakamera verfolgt. Die Injektion erfolgt streng intrakutan. Bei der Tracersubstanz handelt es sich in Europa um technetiummarkiertes Nanokolloid (99mTc) mit einer Partikelgröße von 0,05–0,8 µm. Sobald sich das Kontrastmittel im Wächterlymphknoten angereichert hat, kann die Position mittels statischer Aufnahmen in zwei Ebenen bestimmt und auf der Haut des Patienten mit einem Mar-

kierungsstift angezeichnet werden. Der gedachte Schnittpunkt der sagittalen und transversalen Projektion von der Hautmarkierung ausgehend bestimmt die Position des Wächterlymphknotens im Körper des Patienten und ermöglicht dem Operateur eine Abschätzung der Tiefe des Wächterlymphknotens und seiner Lage im Verhältnis zu möglicherweise schonungswürdigen Strukturen.

Mit der Lymphabstromszintigraphie können über 98 % der Wächterlymphknoten detektiert werden [Morton et al. 1992]. Die Detektion ist möglicherweise erschwert, wenn sich der Wächterlymphknoten in unmittelbarer Nähe zur Tumorlokalisation befindet. Üblicherweise wird erst der Wächterlymphknoten detektiert und exstirpiert. Erst danach erfolgt eine Nachexzision zur Gewährleistung eines Sicherheitsabstandes, damit die Tracerapplikation im Falle von technischen Schwierigkeiten wiederholt werden könnte. Bei großer Nähe von Wächterlymphknoten und Tumorlokalisation kann von dieser Reihenfolge abgewichen werden, um die Detektion mittels Gammasonde zu verbessern.

Bei enger Nachbarschaft von Primärtumor und Wächterlymphknoten (wie insbesondere im Kopf-Hals-Bereich häufiger anzutreffen) ist die Identifikation des Wächterlymphknotens mit der Gammasonde häufiger erschwert. Die statische Single-Photon-Emissionscomputertomographie/ Computertomographie (SPECT/CT) kombiniert hochauflösende CT-Bilder mit der funktionellen Bildgebung einer Gammakamera und kann eine exakte anatomische Lokalisation der Wächterlymphknoten erleichtern [Even-Sapir et al. 2003, Mar et al. 2007]. Intraoperativ kann in solchen Situationen auch der Einsatz einer Gammakamera anstatt einer Gammasonde hilfreich sein [Dengel et al. 2010, Vidal-Sicart et al. 2010]. Diese Verfahren können bei Verfügbarkeit ergänzend genutzt werden.

Bei der Lymphoszintigraphie kommen Ein- und Zwei-Tages-Protokolle zur Anwendung [Chakera et al. 2009]. Eine Überlegenheit einer der beiden Varianten konnte bislang nicht gezeigt werden. Je nach Protokoll erfolgt die Wächterlymphknoten-Exstirpation einige Stunden oder einen Tag nach der Lokalisierung durch die Lymphoszintigraphie. Präoperativ wird die Lokalisation des Wächterlymphknotens dann durch das akustische und optische Signal einer Gammasonde perkutan verifiziert. Intraoperativ führt der Einsatz der Gammasonde in Kombination mit behutsamer manueller Palpation zur Detektion des Wächterlymphknotens. Häufig wird die Tracersubstanz von mehr als einem Lymphknoten angereichert. Sämtliche markierten Lymphknoten gelten als Wächterlymphknoten, werden entnommen und der histologischen Untersuchung zugeführt.

3-D-Navigationsgeräte, welche die Lage des Wächterlymphknotens dreidimensional auf einem Bildschirm anzeigen können, befinden sich in der Erprobung [Wendler et al. 2010]. Die Auffindbarkeit des Wächterlymphknotens kann durch die unmittelbare präoperative Injektion eines lymphgängigen Farbstoffes (z. B. Patentblau V) in die Tu-

morlokalisierung durch Darstellung der Lymphbahnen und blauer Anfärbung des Wächterlymphknotens erleichtert werden [Bostick et al. 1999, Kretschmer et al. 2005]. Aufgrund der Risiken einer anaphylaktischen Reaktion, einer permanenten Tätowierung und der Schmerzhaftigkeit bei der Injektion wurde der Einsatz eines blauen Farbstoffes von einigen Zentren jedoch auch kritisch gesehen [King et al. 2004].

Das beschriebene Verfahren zur präoperativen Lokalisation und intraoperativen Detektion des Wächterlymphknotens mittels Lymphoszintigraphie und Gammasonde kann auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden [Chakera et al. 2009]. Der ergänzende Einsatz eines lymphgängigen Farbstoffes ist in der Schwangerschaft allerdings kontraindiziert. Bei Stillenden soll eine 24-stündige Stillpause eingehalten werden, da der radioaktive Tracer über die Muttermilch ausgeschieden wird [Lloyd et al. 2004].

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

### 3.2.7.3. Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten

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

#### *R. Gutzmer*

Es wurden verschiedene Protokolle vorgeschlagen, die eine umfangreiche Aufarbeitung des Wächterlymphknotens vorsehen, um kleine Tumorabsiedlungen zu erfassen

[Abrahamsen et al. 2004, Cochran et al. 2000, Cook et al. 2003, Gietema et al. 2004, Spanknebel et al. 2005].

Diese Protokolle sehen bezüglich der Schnitte und Blöcke folgendes vor:

Entweder wurde der Wächterlymphknoten in ca. 2 mm dicke Scheiben lamelliert, von denen jeweils ein Block angefertigt und 4–12 Schnitte untersucht werden [Mitteldorf et al. 2009, Satzger et al. 2007a, Starz et al. 2001].

Alternativ wurde der Wächterlymphknoten in der Längsachse durch den Hilus halbiert und mit der Schnittfläche nach unten eingebettet und in verschiedenen Varianten geschnitten (LL Frankreich). In einer Variante wurden 3 Schnittebenen mit HE-Färbung und Immunhistochemie auf Schnittebenen, die jeweils 50–150 µm voneinander entfernt waren, bis zum vollständigen Verbrauch des Blocks durchgeführt. In einer zweiten Variante wurden 10 Schnitte mit einer Dicke von 4 µm abwechselnd mit HE und Immunhistochemie gefärbt [Cochran et al. 2000]. In einer dritten Variante, welche von der EORTC übernommen wurde [Cook et al. 2003, Van Akkooi et al. 2009], wurden 20 Schnitte verteilt auf 6 Schnittebenen von 50, 100, 150, 200 und 250 µm abwechselnd mit HE und Immunhistochemie gefärbt.

Als Mindestanforderung wurde in Konsensusempfehlungen angesehen, dass nach Halbierung des Wächterlymphknotens mindestens 4 Gewebeschnitte pro Hälfte angefertigt und untersucht werden. Bei sehr kleinen Wächterlymphknoten können es auch weniger sein (Garbe et al. 2011).

Es sollten Färbungen mittels Hämatoxylin–Eosin (H&E) und immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden, die gebräuchlichsten Marker sind HMB45, S100B und MelanA/MART-1. Es kann auch ein Cocktail dieser Marker zur Anwendung kommen. In einer Vergleichsstudie waren zwei Protokolle (Lamellierung und Halbierung gemäß EORTC –Empfehlungen) in der Detektionsrate von Melanomabsiedlungen im Wächterlymphknoten gleichwertig [Mitteldorf et al. 2009]. In verschiedenen Studien waren mit diesen Protokollen 25–30 % der Melanompatienten mit Primärmelanomdicke > 1 mm positiv [Meier et al. 2010, Mitteldorf et al. 2009, Negrier et al. 2005, Satzger et al. 2007a, Starz et al. 2001, Starz et al. 2004, Van Akkooi et al. 2006].

Wegen zu geringer Sensitivität hat sich die intraoperative Schnellschnittuntersuchung mittels Kryostat nicht durchgesetzt (französische Leitlinien, [Stojadinovic et al. 2002]). Der molekulare Nachweis von Melanomzellen im Wächterlymphknoten wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Markern mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht [Blaheta et al. 2000, Kuo et al. 2003, Palmieri et al. 2001, Ribuffo et al. 2003, Rimoldi et al. 2003]. Er hat sich insbesondere aufgrund geringer Spezifität und der mangelnden Abgrenzung von Melanomzellen und melanozytären Nävuszellen

im Wächterlymphknoten [Gutzmer et al. 2002] außerhalb von Studien nicht durchgesetzt.

#### 3.2.7.4. Histologischer Befundbericht des Wächterlymphknotens

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

##### *R. Gutzmer*

Bei der histopathologischen Befundung müssen Melanomzellen und melanozytäre Nävuszellen unterschieden werden. Letztere sind definiert als zytologisch unauffällige melanozytäre Zellen in der Kapsel oder den Trabekeln des Lymphknotens [Gutzmer et al. 2002, The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008].

Im Falle eines Melanomzellnachweises im Wächterlymphknoten ist bislang nicht klar definiert, welche Parameter der Tumorlast bzw. die Verteilung der Tumorzellen im Lymphknoten im histologischen Befund angegeben werden müssen. Es zeichnen sich aber Parameter ab, die prognostische Relevanz besitzen oder den metastatischen Befall weiterer, Nicht-Wächterlymphknoten in der betroffenen Lymphknotenregion vorhersagen können. Dazu gehören insbesondere die Länge des größten Melanomzellkonglomerates [Meier et al. 2010, Murali et al. 2010, Satzger et al. 2008, Van Akkooi et al. 2006], die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel [Meier et al. 2010, Starz et al. 2001, Starz et al. 2004], die Infiltration der Lymphknotenkapsel [Meier et al. 2010, Satzger et al. 2007a], die Lymphangiosis, d. h. die Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens [Murali et al. 2010, Satzger et al. 2008, Scolyer et al. 2004] und die Lokalisation der Melanomzellen im Lymphknoten,



z. B. subkapsulär versus parenchymal [Dewar et al. 2004]. In einer Studie stimmte die Angabe der quantitativen Parameter (Durchmesser größtes Tumorzellkonglomerat, Eindringtiefe) durch verschiedene Histopathologen sehr gut überein, während die Übereinstimmung hinsichtlich der qualitativen Parameter unzureichend war [Murali et al. 2009].

Aktuell ist unklar, welche Parameter im Wächterlymphknoten die Prognose und die Positivität weiterer, Nicht-Wächterlymphknoten am besten vorhersagen. Dazu sind weitere vergleichende Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit notwendig [Meier et al. 2010, The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008]. Auf der jetzigen Datenbasis wird in dem Befund die Angabe der folgenden Parameter empfohlen:

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

### 3.2.7.5. Tumorlast in Wächterlymphknoten

3.2.7.5.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence  <b>2b</b>	Der Nachweis von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Die Prognose korreliert mit der Tumorlast und der Lage der Melanomzellen im Wächterlymphknoten. Derzeit bleibt offen, welche Parameter als Maß der Tumorlast und der Tumorzelllokalisierung prognostisch am aussagekräftigsten sind.
	De-novo-Recherche: [Balch et al. 2009, Balch et al. 2010, Meier et al. 2010, van der Ploeg et al. 2009a]
	Konsensstärke: 100 %

### ***R. Gutzmer***

Der Status des Wächterlymphknotens (bestimmt als positiv oder negativ) ist ein signifikanter und statistisch unabhängiger Parameter für die Prognose der Melanompatienten [Balch et al. 2009, Balch et al. 2010]. Verschiedene Studien konnten eine Korrelation mit der Tumorlast bzw. der Lokalisation der Tumorzellen im Lymphknotenparenchym und der Prognose zeigen. Es wurden verschiedene Parameter beschrieben, dazu gehören:

- 1) die Anzahl der betroffenen Wächterlymphknoten [Balch et al. 2009, Balch et al. 2010]
- 2) der maximale Metastasendurchmesser [Debarbieux et al. 2007, Meier et al. 2010, Murali et al. 2010, Riber-Hansen et al. 2009, Satzger et al. 2007a, Van Akkooi et al. 2006, van der Ploeg et al. 2011]
- 3) die Metastasen„fläche“ im histologischen Schnitt (absolut oder relativ zur Querschnittsfläche des Lymphknotens) [Frankel et al. 2008, Riber-Hansen et al. 2009, Satzger et al. 2007a, Satzger et al. 2008]
- 4) das Vorhandensein von isolierten Melanom-Einzelzellen versus Zellgruppen [Satzger et al. 2007b]
- 5) die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel [Meier et al. 2010, Starz et al. 2001, Starz et al. 2004, van der Ploeg et al. 2009a]
- 6) die Infiltration der Lymphknotenkapsel [Meier et al. 2010, Satzger et al. 2007a] bzw. der Kapseldurchbruch mit Tumorzellen außerhalb der Lymphknotenkapsel [Debarbieux et al. 2007]
- 7) die relative Lage der Tumorzellen in den anatomischen Strukturen des Lymphknotenparenchyms [Dewar et al. 2004]
- 8) die Lymphangiosis, d. h. die Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens [Murali et al. 2010, Satzger et al. 2008, Scolyer et al. 2004]

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

Eine Studie konnte die unabhängige Signifikanz für die folgenden drei Parameter zeigen: Die Länge des größten Tumorzellkonglomerates (Grenzwert 0,1 mm); die Ein-

dringtiefe der Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym (Grenzwert 2 mm); die Infiltration der Kapsel des Wächterlymphknotens (vorhanden/nicht vorhanden) [Meier et al. 2010]. Eine andere Studie konnte neben der Länge des größten Tumorzellkonglomerates (Grenzwert 0,1 mm) die anatomische Lage nach Dewar als prognostischen Faktor herausarbeiten [van der Ploeg et al. 2011].

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

### 3.3. Aufklärung und Kommunikation

#### 3.3.1. Das ärztliche Aufklärungsgespräch

3.3.1.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	<p>Aufklärung dient der partizipativen Entscheidungsfindung und soll sich an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Patienten sollen ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen.</p> <p>Die Aufklärung soll umfassend, verständlich und wahrheitsgemäß sein und im Verlauf der Behandlung mehrfach erfolgen. Hierbei ist insbesondere auf die Belastbarkeit des Patienten Rücksicht zu nehmen.</p> <p>Der aufklärende Arzt soll sich vergewissern, dass die Informationen vom Patienten verstanden wurden. Angehörige/Bezugspersonen sollen mit Zustimmung des Patienten in den Aufklärungsprozess einbezogen werden.</p>
	Konsensstärke: 96%

### **A. Werner**

Die Patientenaufklärung ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und ein entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [Kappauf 2004]. Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patienten erfahrungsgemäß groß [Schröder et al. 2002]. In der Regel ist die Aufklärung nicht ein einziges Gespräch, sondern ein behandlungsbegleitender Prozess. Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z. B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus [Baile et al. 2000, Keller and Werner 2006].

Befragungen von Krebspatienten ergeben übereinstimmend Defizite hinsichtlich ihrer Bedürfnisse nach Information; sie zählen zu den wichtigsten und häufigsten „unmet needs“ von Krebspatienten aller Diagnosen und Krankheitsstadien [Harrison et al. 2009, Kleeberg et al. 2005, Sanson-Fisher et al. 2000].

Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischem Befinden und höherer Lebensqualität [de Haes and Teunissen 2005, Fallowfield and Jenkins 2004, Fukui et al. 2008, Ong et al. 2000, Schofield et al. 2003].

Professionelle kommunikative Kompetenz von Ärzten gewährleistet, dass Informationen angemessen, orientiert am jeweiligen Bedürfnis und auf eine für Patienten verständliche Weise, vermittelt werden [Fukui et al. 2008, Lienard et al. 2008, Razavi et al. 2003].

Es ist wichtig, dass sich Information und Aufklärung an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Patienten sollten ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Weiter ist mit Patienten ihre individuelle Präferenz bezüglich geteilter Entscheidungsfindung (shared decision making) zu klären (z. B. zur Tumorbehandlung) und zu berücksichtigen [Butow et al. 2010, Edwards and Elwyn 2006].

Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Alternativen sollten klar und verständlich vermittelt werden, mit realistischen Informationen zur Wirksamkeit und zu potenziell nachteiligen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche. Der adäquaten Vorbereitung auf die Auswirkungen einer Operation hinsichtlich funktioneller Beeinträchtigungen kommt dabei ein besonders hoher Stellenwert zu [Back et al. 2003, Dowsett et al. 2000, Stiefel et al. 2006]. Angebote weitergehender Beratung durch eine spezialisierte Pflegekraft oder psychosoziale Fachkräfte tragen zu besserem Verständnis und Behalten der erhaltenen Informationen bei.

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

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

### 3.3.2. Inhalte des Aufklärungsgesprächs

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

#### ***M. Weichenthal***

Bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Krankheitsverarbeitung verbessert und psychologische Belastung gemindert werden kann, wenn Patienten mit umfassenden Informationen zu ihrer Erkrankung versorgt werden [Fallowfield and Jenkins 1999, Fawzy 1995].

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

Für das Verständnis und die Akzeptanz von Therapie und Nachsorgemaßnahmen ist eine Einsicht in die zugrunde liegenden medizinischen Fakten hilfreich und notwendig. Die Qualität der Kommunikation mit dem Patienten legt den Grundstein für eine langfristig vertrauensvolle und aktive Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient [Derdiarian 1989, Martinez et al. 2009].

Die Information des Patienten über die Diagnose „malignes Melanom“ sollte daher ein Verständnis für die Problematik potenziell metastasierender Krebserkrankungen und den damit verbundenen Folgen ermöglichen. Intensität und Umfang dieser Aufklärung sollten das Stadium der vorliegenden Erkrankung und die individuelle Prognose berücksichtigen [Belvedere et al. 2004, Innes and Payne 2009, Kaplowitz et al. 2002].

In den meisten Fällen ist es von Vorteil, zu wichtigen Informations- und Aufklärungsgesprächen dem Patienten nahestehende Personen, z. B. den Ehepartner, hinzuzuziehen. Studien haben gezeigt, dass das Lebensalter der Patienten einen wichtigen Einfluss auf Art und Umfang der gewünschten und wahrgenommenen Information und Aufklärung hat. Dies muss beim Informationsgespräch angemessen berücksichtigt werden [Adams et al. 2009, Ankem 2006, Cox et al. 2006, Elkin et al. 2007, Jansen et al. 2008, Jenkins et al. 2001, Kaplowitz et al. 2002, Kirschning and von Kardorff 2007, Pinquart and Duberstein 2004].

Die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC)“-Arbeitsgruppe zur Lebensqualität von Krebspatienten hat nach Sichtung der Literatur einen Katalog von möglichen Inhalten bei der Information von Tumorpatienten zusammengestellt. An diesem Katalog orientiert sich eine Empfehlung zu Inhalten der Information bei Patienten mit malignem Melanom [Arraras et al. 2004, Arraras et al. 2007, Arraras et al. 2010].

Liste der möglichen relevanten Informationsinhalte [Arraras et al. 2004]:

- Diagnose (in allgemeinen Worten)
- Diagnose (genaue/detaillierte Beschreibung)
- Ursachen der Erkrankung
- Ausbreitung der Erkrankung
- Alle vorhandenen sowie relevanten Therapiemöglichkeiten
- Prognose (in allgemeinen Worten)
- Prognose (zeitbezogen)
- Behandlungs-/Betreuungseinrichtungen

- Sozialeinrichtungen, Sozialleistungen
- Finanzielle Unterstützung
- Paramedizinische Behandlung (Physiotherapie, Pflegedienst, med. Kosmetik etc.)
- Alternative Heilverfahren
- Schriftliche Informationsmaterialien
- Andere Informationsmaterialien (DVD, MP3, ...)
- Information über medizinische Untersuchungen:
  - Ziel und Zweck der Untersuchungen
  - Information über den Ablauf der Untersuchungen
  - Information über Untersuchungsergebnisse
- Information über ihre Behandlung:
  - Information über das Therapieregime (Anzahl der Radiotherapie-Zyklen oder anderer Behandlungen)
  - Informationen über den Nutzen der Behandlung
  - Informationen über Nebenwirkungen der Behandlung
  - Auswirkung der Behandlung auf Symptome der Erkrankung
  - Auswirkung der Behandlung auf soziale und sexuelle Aktivitäten
- Information, ob der Krebs unter Kontrolle bzw. in Remission ist
- Symptom-Management (einschließlich Nebenwirkungen)
- Dinge, die die Patienten selbst zu ihrer Genesung bzw. ihrem Wohlbefinden beitragen können
- Rehabilitation
- Unterstützende Dienste in der Gemeinde
- Management der Krankheit und der Nebenwirkungen zu Hause
- Psychosoziale Unterstützung

### **Allgemeine Informationen**

Patienten haben in der Regel ein hohes Bedürfnis, die möglichen Ursachen ihrer Erkrankung zu erfahren. Hier sollten in verständlicher Form die aktuell akzeptierten Konzepte zur Krebsentstehung im Allgemeinen erläutert werden [Fallowfield and Jenkins 1999]. Bezogen auf das Melanom sollten die wesentlichen endogenen (Disposition für melanozytäre Neubildungen) und exogenen (UV-Exposition) Risikofaktoren erklärt werden. Über primär präventive Maßnahmen, insbesondere einen ausreichenden Sonnenschutz zur Prävention von Zweittumoren sollte in geeigneter Form, z. B. auch durch entsprechende Broschüren, informiert werden [Manne and Lessin 2006, Uliasz and Lebowitz 2007].

Es sollte über die Möglichkeit einer familiären Belastung mit einem erhöhten Melanomrisiko informiert werden mit der Intention, gegebenenfalls Familienangehörige zu primären und/oder sekundären Präventionsmaßnahmen zu bewegen [Manne et al. 2004].

### **Stadium und Prognose**

Patienten sollten Informationen erhalten, die ihnen eine realistische und angemessene Einschätzung der Folgen ihrer Erkrankung erlauben. Dies schließt eine Erklärung der im individuellen Fall vorliegenden prognostischen Faktoren ein [Parker et al. 2001, Voogt et al. 2005]. Bezogen auf das maligne Melanom sind dies insbesondere die Tumoreindringtiefe und andere prognostisch relevante Parameter des Primarius sowie gegebenenfalls Informationen über den Lymphknotenstatus bzw. das Vorliegen einer metastatischen Ausbreitung der Erkrankung [Balch et al. 2009].

Art und Umfang dieser Information müssen dem geäußerten Bedarf der Patienten nach Aufklärung und Information sowie der individuellen Vorbildung und Auffassungsgabe Rechnung tragen [Feldman-Stewart et al. 2009, Frojd and Von Essen 2006].

Bei bestehendem Kinderwunsch sollte gegebenenfalls eine Beratung über mögliche Implikationen bei Vorliegen von Melanomen mit hohem Progressionsrisiko bzw. fehlende Implikationen bei Melanomen mit niedrigem Risiko erfolgen [Katz et al. 2002, Schwartz et al. 2003, Wallace et al. 2005].

### **Adjuvante Therapiemaßnahmen**

Abhängig vom Stadium sollte eine Information über mögliche adjuvante therapeutische Maßnahmen erfolgen bzw. darüber, dass bestimmte adjuvante Maßnahmen im gegebenen Stadium nicht notwendig oder sinnvoll sind. Dies schließt bedarfsweise eine Information über alternative oder komplementäre Methoden mit ein [Bramlette et al. 2007].



### **Nachsorgeuntersuchungen**

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

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

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

Auch hierfür können Broschüren oder audiovisuelle Medien zum Einsatz kommen. Gegebenfalls sollten Angehörige in die Anleitung mit einbezogen werden [Brandberg et al. 1996, Kirschning and von Kardorff 2007, Passalacqua et al. 2004].

### **Psychosoziale Fragen**

Patienten mit malignem Melanom sollten über die Möglichkeiten einer psychoonkologischen Beratung und ggf. Betreuung informiert werden. Art und Umfang dieses Angebotes sollten sich am Stadium der Erkrankung und an den individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren. Die Frage eines generellen Nutzens einer psychologischen Betreuung von Melanompatienten lässt sich vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen. Kleinere Studien weisen auf einen möglichen Nutzen strukturierter Kurzintervention hin [Boesen et al. 2005, Brandberg et al. 1996, Fawzy et al. 2003, Trask et al. 2003].

Sozialmedizinisch stehen Patienten mit einer Tumorerkrankung Rehabilitationsleistungen sowie unter Umständen die Berücksichtigung ihrer Erkrankung im Versorgungs- und Schwerbehindertenrecht offen. Über die Möglichkeiten und Wege, diese sozialmedizinischen Leistungen in Anspruch zu nehmen, sollten Patienten umfassend informiert werden [Buhles and Sander 2005].

### 3.3.3. Kommunikation mit Melanompatienten und Angehörigen

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

#### *G. Strittmatter*

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

Gute Kommunikation zwischen Patient und behandelndem Arzt bzw. dem Behandlungsteam ist die Basis für eine vertrauensvolle Beziehung, gelungene Informationsvermittlung, gute Compliance und wesentliche Bedingung für den Erfolg einer Behandlung [Lehmann et al. 2009b, Mager and Andrykowski 2002].

Die partizipative Entscheidungsfindung als zentrales Element einer verstärkten Patientenorientierung erfordert spezifische kommunikative Fähigkeiten. Studien belegen die positiven Effekte im Hinblick auf Entscheidungsbeteiligung, Entscheidungsqualität, Patientenzufriedenheit und Compliance [Bergelt and Härter 2010].

Neueren Studien zufolge fühlt sich ein Drittel der onkologisch tätigen Ärzte in ihrer kommunikativen Kompetenz überfordert. Dies wirkt sich negativ auf ihre Arbeitszufriedenheit und ihr psychisches Wohlbefinden aus [Keller and Zwingmann 2009, Ramirez et al. 1995]. Kommunikationstrainings führen zu verbesserten Kommunikationsfertigkeiten von Ärzten (mehr offene Fragen, mehr Empathie, stärkere Exploration des psychischen Befindens der Patienten) und zu größerer Zufriedenheit von Krebspatienten [Bartsch 2005, Fallowfield et al. 2002, Gysels et al. 2004, Hack et al. 2005, Keller and Zwingmann 2009, Lehmann et al. 2009a, Ramirez et al. 1995, Stiefel et al. 2006]. Unabhängig vom Gesprächsinhalt zieht eine schlechte Kommunikation weitreichende Konsequenzen nach sich, indem sie zu andauernder Belastung und Verunsicherung

aufseiten des Patienten führt, während eine gute ärztliche Kommunikation als hilfreich bei der Bewältigung und Akzeptanz sowohl der schlechten Nachricht als auch der Krebserkrankung insgesamt empfunden wird. Übereinstimmend zeigen Studien, dass eine gute Kommunikation zu einer höheren Zufriedenheit, geringerer psychosozialer Belastung, besserer Krankheitsbewältigung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt [Fallowfield and Jenkins 2004, Hack et al. 2005, Lehmann et al. 2009a, Mager and Andrykowski 2002, Schofield et al. 2003].

Suboptimale Kommunikation hat für Patienten klinisch relevante Auswirkungen: Psychische Belastungen, Angst, Depression, körperliche Beschwerden, Schmerzen und Nebenwirkungen der Tumorthapie werden unzureichend diagnostiziert und bleiben aus diesem Grund häufig unbehandelt [Fallowfield et al. 2001, Keller et al. 2004, Missiha et al. 2003, Sollner et al. 1998a]. Gute Kommunikation bedeutet, dass Arzt und Patient ihre Ziele miteinander abstimmen, um so konfligierende Vorstellungen zu vermeiden bzw. in Übereinstimmung bringen zu können, wobei die Kenntnis der kommunikativen Präferenzen und Bedürfnisse des Patienten als wesentlich vorauszusetzen ist [Lehmann et al. 2009a].

Eine von Patienten präferierte und in der Literatur empfohlene Kommunikationsregel („best practice“) beinhaltet, dass ein vertrauter Arzt die Diagnose von Angesicht zu Angesicht, nicht über das Telefon, in einem privaten Raum sagen sollte [Girgis and Sanson-Fisher 1995, Ptacek and Eberhardt 1996, Schofield et al. 2001].

Alle wichtigen Informationen sollten möglichst von dem Arzt mitgeteilt werden, zu dem der Patient und die Familie Vertrauen haben. Diese Informationen sollten nicht zwischen Tür und Angel, nicht im Beisein von Mitpatienten und auch nicht im Rahmen einer Visite gegeben werden. Eine bedrohliche Befundmitteilung sollte stets mit einer Handlungsperspektive (einem differenzierten Therapieversuch) verbunden werden. Zum Abschluss eines inhaltlich belastenden Gespräches sollte die Möglichkeit eines weiteren Gespräches angeboten werden. Jedes aufklärende Gespräch sollte immer die Möglichkeit für Hoffnung lassen. Es sollte keine zeitliche Angabe über Überlebensdauer gemacht werden. Ein schwerer Fehler wäre, zu sagen: „Ich kann nichts mehr für Sie tun!“ [Holland and Rowland 1989].

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

minalen Krankheitsstadien auch gegenüber Angehörigen immer wieder Einfühlung und Verständnis zu zeigen [Kappauf 2004].

Melanompatienten sind trotz Mitteilung ungünstiger Befunde zufriedener mit der Kommunikation und zeigen geringere psychische Morbidität (Angst und Depression), wenn sie auf eine mögliche Krebsdiagnose vorbereitet werden; die Diagnose in Anwesenheit gewünschter Bezugspersonen mitgeteilt bekommen; so viele Informationen erhalten, wie sie es wünschen; schriftliche Informationen erhalten; die Informationen klar verständlich mitgeteilt bekommen; ihre Fragen am gleichen Tag noch besprochen werden; ihre Gefühle thematisiert werden; ihnen Mut gemacht wird [Schofield et al. 2001, Schofield et al. 2003].

Melanompatienten reagieren weniger depressiv, wenn das Wort „Krebs“ verwendet wird, die Ernsthaftigkeit der Situation, die Lebenserwartung und die mögliche Beeinträchtigung des Lebensstils thematisiert werden und sie ermutigt werden, an den Behandlungsentscheidungen mitzuwirken. Die Verwendung einer klaren und eindeutigen Sprache bei der Vermittlung einer schlechten Nachricht (über ein Rezidiv, über Metastasen oder Behandlungsmisserfolge) löst zwar kurzfristig höhere Ängste aus, beeinflusst aber langfristig die Krankheitsverarbeitung günstig. Hierbei sind jedoch kulturelle Unterschiede zu berücksichtigen [Erim 2009, Lehmann et al. 2009a, Schofield et al. 2003].

Eine einfühlsame, offene Kommunikation vermittelt selbst in einer unheilbaren Krankheitssituation Hoffnung, indem sie realistische Handlungsoptionen aufzeigt, empathisch begleitet und Autonomie respektiert. In der Phase der Progredienz gewinnen Beziehungselemente eine immer größere Bedeutung. Für todkranke onkologische Patienten und ihre Angehörigen schließt die Thematisierung des Sterbens keineswegs Hoffnung aus, sie gibt ihr lediglich einen Rahmen [Kappauf 2004, Ptacek and Ptacek 2001].

In der Palliativsituation erwiesen sich Familien mit geringer Kommunikation, niedrigem emotionalem Zusammenhalt und hohem Konfliktpotenzial als hochgefährdet und nicht in der Lage, mit den Belastungen fertig zu werden. Empfohlen werden familientherapeutische Unterstützungen, in denen offen über die gefährdete Situation der Sterbenden gesprochen, die Notsituation jedes Beteiligten zur Sprache gebracht, existenzielle und spirituelle Fragen aufgegriffen und die familiären Bewältigungsressourcen gestärkt werden. Die Fähigkeit zu offener und direkter Kommunikation erhöht auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Familie nach dem Tod ihres Kranken die neue Situation besser bewältigen kann [Kissane et al. 1994, Kneier 2003, Strittmatter 2011].

Eine offene Kommunikation zwischen Patient und Angehörigen kann nur gelingen, wenn auch zwischen Patient, Familie und Ärzten eine direkte und offene Kommunikation praktiziert wird. Voraussetzung ist ein funktionsfähiges Team aufseiten der Ärzte

mit geklärten Zuständigkeiten und guter Kommunikation zwischen ärztlichen und nicht ärztlichen Mitarbeitern. Sobald Spannungen zwischen Krankem, Familie und Ärzten spürbar werden, sollte ein Gespräch mit den Beteiligten zum Schutz des Kranken, zur Entlastung der Gesamtfamilie oder zur Bereinigung der Atmosphäre zwischen Familie und Ärzten durchgeführt werden. Konflikte sind direkt und offen anzusprechen, unterschwellige Probleme explizit zu machen [Strittmatter 2011].

Verschiedene Studien zeigen, dass mehr als ein Drittel der untersuchten Patienten unerfüllte Informations- bzw. Unterstützungsbedürfnisse angeben. Patienten sollten wiederholt über Unterstützungsangebote informiert und evtl. auch zu den jeweiligen Diensten überwiesen werden [Lehmann et al. 2009b, Merckaert et al. 2010, Sollner et al. 1998a].

Die Nutzung des Internets zu Kommunikationszwecken bekommt eine zunehmende Bedeutung. Mit internetbasierter Krebsinformation und Online-Kommunikation (Internetplattformen, „virtuelle“ Selbsthilfegruppen und Patientenforen) lassen sich, so die Erfahrung in Deutschland wie in den angelsächsischen Ländern, Zielgruppen erreichen, die andere Angebotsformen (Telefondienste, Selbsthilfegruppen) wenig nutzen [Gebest and Hiller 2009].

### 3.4. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

3.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Therapieempfehlungen für Patienten ab Stadium III sollten im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen gegeben werden.
	Konsensstärke: 86 %

#### *A. Pflugfelder*

Das Stadium der lokoregionalen Metastasierung (AJCC 2009 Stadium IIIA, IIIB und IIIC) umfasst eine klinisch und prognostisch sehr heterogene Patientengruppe. Das 5-

Jahres-Überleben liegt zwischen 23 % und 87 % [Balch et al. 2010]. Die Mehrheit der Patienten entwickelt erst im Verlauf nach erfolgreicher Primärexzision Lymphknotenmakrometastasen oder In-transit-Metastasen. Aus retrospektiven Arbeiten gibt es Hinweise, dass diese Patienten eine bessere Prognose als Patienten mit initialem Stadium III aufweisen [Herman et al. 2009, Roses et al. 1991].

Bei Auftreten von regionären Metastasen sollte die bestmögliche verfügbare Therapieoption nach einer sorgfältigen Ausbreitungsdiagnostik im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz für die Patienten individuell abgewogen werden, die Therapieintention ist im Stadium III in der Regel kurativ. Insbesondere können durch erfolgreiche Immuntherapien langanhaltende Remissionen erzielt werden [Weide et al. 2011].

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

### 3.4.1. Ausbreitungsdiagnostik

3.4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Patienten im Stadium IIC haben ein hohes Rezidivrisiko, das mit dem einer Mikro-metastasierung im Stadium III vergleichbar ist. Patienten im Stadium IIC sollen aus diesem Grund bezüglich ihres diagnostischen Vorgehens wie Patienten im Stadium III behandelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

#### *C. Kochs*

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

Nachdem sich in der AJCC-Validierungsstudie die Ulzeration des Primärtumors als zweitwichtigster unabhängiger und prognostischer Faktor, nach der Tumordicke, erwiesen hat [Balch et al. 2001], fand sie Eingang in die AJCC-Klassifikation 2002. Es folgte eine Unterteilung der Tumorstadien nach Substadien [Balch et al. 2001, Kim et al. 2002]. Das Stadium IIC nach der aktuellen AJCC-Klassifikation 2009 ist definiert durch eine Tumordicke > 4 mm und Ulzeration des Primärtumors (pT4b).

Die Rezidivraten für Patienten im Stadium IIC werden in der Literatur mit 44,3 % angegeben [Francken et al. 2008a], für Patienten im Stadium III mit 51 % [Leiter et al. 2011]. Insgesamt weisen Patienten mit ulzerierten Melanomen niedrigere Überlebensraten auf als Patienten mit nicht ulzerierten Melanomen [Balch et al. 2009]. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Stadium IIC beträgt in der Studie von Balch et al. 53 %, die Überlebensraten von denen im Stadium III betragen 78 %, 59 % bzw. 40 % für Patienten im Stadium IIIA, IIIB bzw. IIIC [Balch et al. 2009].

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

Tabelle 6: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung**	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
MRT Kopf	Ja	GCP	-
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf)*	Ja	B	1a
Röntgen-Thorax	Nein	B	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
Lymphknoten-Sonographie	Ja	A	1a
Tumormarker S100B	Ja	A	1a
Tumormarker LDH	Ja	0	1b
Konsensstärke: 95 %			

\* PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper), \*\* Patienten Stadium IIC und III

### 3.4.1.1. Abdomen–Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung

3.4.1.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Die Abdomen–Sonographie sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>2b</b>	De–novo–Recherche: [Hafner et al. 2004, Hofmann et al. 2002]
	Konsensstärke: 91 %

#### *H.–P. Schlemmer*

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



### 3.4.1.2. Röntgen-Thorax bei lokoregionaler Metastasierung

3.4.1.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Hafner et al. 2004, Hofmann et al. 2002, Tsao et al. 2004]
	Konsensstärke: 96 %

#### *H.-P. Schlemmer*

Die bislang publizierten Daten beziehen sich auf Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven und von geringem Evidenzlevel (2b-3b). Von besonderer Problematik ist die hohe Rate falsch positiver Befunde sowie die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer Befunde. Zudem ist der konventionelle Röntgen-Thorax nachgewiesenermaßen der CT zur Detektion pulmonaler Metastasen deutlich unterlegen. In einer retrospektiven Studie mit 994 Patienten und 1938 analysierten konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen von asymptomatischen Patienten konnte kein Überlebensvorteil für den Fall gefunden werden, dass ein positiver röntgenologischer Befund vorlag [Tsao et al. 2004].

### 3.4.1.3. Lymphknoten–Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung

3.4.1.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Die lokoregionale Lymphknoten–Sonographie soll bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>1a</b>	De–novo–Recherche: [Bafounta et al. 2004, Hafner et al. 2004, Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 100 %

#### *H.–P. Schlemmer*

Eine Metaanalyse [Bafounta et al. 2004] von 12 Studien mit insgesamt 6642 Patienten im Stadium AJCC I–II (5 Studien), III (6 Studien) und IV (1 Studie) belegt, dass hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen die Lymphknoten–Sonographie der Palpation überlegen ist. Eine diagnostische Studie mit 100 konsekutiven Patienten [Hafner et al. 2004] fand eine Sensitivität regionärer Lymphknotenmetastasen von nur 8 % bei einer Spezifität von 88 %. Bei neu aufgetretenen und palpablen Lymphknoten wurde mit einer Studie mit kleiner Fallzahl (52 Patienten) eine Genauigkeit von 89 % hinsichtlich der Detektion von Metastasen berichtet [Uren et al. 1999]. Wie Jimenez–Requena [Jimenez–Requena et al. 2010] bestätigten auch Xing et al., dass die Lymphknoten–Sonographie die höchste Treffsicherheit und höchste diagnostische Aussagekraft für das initiale Staging und die Rezidivdiagnostik der regionalen Lymphknoten besitzt [Xing et al. 2011].

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

#### 3.4.1.4. Schnittbildgebung bei lokoregionaler Metastasierung

3.4.1.4.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence  <b>1a</b>	Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET/CT in der Diagnostik den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.
	De-novo-Recherche: [Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 100 %

##### *H.-P. Schlemmer*

Xing et al. zeigte in einer Metaanalyse, dass die PET/CT das sensitivste und spezifischste Verfahren zu Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen ist [Xing et al. 2011]. Aus den Vergleichsstudien zur Detektion von extrazerebralen Metastasen beim malignen Melanom zwischen PET/CT versus Ganzkörper-MRT [Pfannenberg et al. 2007] und Ganzkörper-MRT versus Ganzkörper-CT [Muller-Horvat et al. 2006] ist die PET/CT der Ganzkörper-MRT und die Ganzkörper-MRT der Ganzkörper-CT überlegen. Für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung ist die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen, so dass alternativ zur PET/CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

### 3.4.1.5. Schädel-MRT bei lokoregionaler Metastasierung

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

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

Wie bereits ausgeführt ist die Schädel-MRT generell hinsichtlich der Detektion von zerebralen Metastasen empfindlicher als die CT und FDG-PET/CT. Die derzeit publizierten Studien bei Patienten mit malignem Melanom besitzen jedoch ein geringes Evidenzlevel mit inhomogenen Patientenkollektiven und legen die Durchführung einer Schädel-MRT nur bei Patienten im Stadium III-IV sowie bei Patienten, bei denen die Detektion von Hirnmetastasen das adjuvante Therapieregime verändern würde, nahe [Fogarty and Tartaglia 2006, Schlamann et al. 2008].

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

3.4.1.6.a	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung bestimmt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Kruijff et al. 2009, Mocellin et al. 2008]
	Konsensstärke: 83 %

3.4.1.6.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	LDH kann als zusätzlicher prognostischer Marker bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung herangezogen werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Nowecki et al. 2008]
	Konsensstärke: 100 %

3.4.1.6.c	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>2b-</b>	Die Bedeutung von MIA speziell bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung ist unklar.
	De-novo-Recherche: [Bosserhoff et al. 1997, Krahn et al. 2001, Tas et al. 2004]
	Konsensstärke: 100 %

### *C. Kochs, D. Schadendorf*

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

#### **S100B**

Eine Vielzahl von Studien konnte belegen, dass erhöhte Werte von S100B mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Eine Metaanalyse von Mocellin untersuchte den prognostischen Wert von S100B bei insgesamt 3393 Patienten in 22 Studien mit malignem Melanom im Stadium I-IV. Hierbei zeigte sich, dass positive Werte von S100B mit

einem schlechteren Überleben verbunden sind (HR = 2,23,  $p > 0,0001$ ; in der Subgruppe der Patienten in den Stadien I-III: HR = 2,28,  $p < 0,0001$ ). In der Subgruppe der Patienten in den Stadien I-III wurde – im Gegensatz zu Studien mit Stadium-IV-Patienten – keine relevante Heterogenität nachgewiesen. Technische Parameter, wie z. B. ein geeigneter Cut-off, konnten in der Metaanalyse nicht identifiziert werden [Mocellin et al. 2008].

Eine gesonderte Auswertung von S100B im Stadium III erfolgte in der Metaanalyse nicht, stattdessen eine Auswertung der Stadien I-III bzw. I-IV zusammen. Nur wenige Studien, wie die von Kruijff et al., schließen ausschließlich Patienten im Stadium III ein. Untersucht wurde unter anderem der prognostische Wert von S100B bei Patienten mit klinischen und histologisch nachgewiesenen regionalen Lymphknotenmetastasen vor bzw. nach therapeutischer Lymphknotendissektion. Die multivariate Analyse ergab, dass präoperativ erhöhte S100B-Werte mit niedrigeren rezidivfreien Überlebensraten assoziiert sind (HR 2,6;  $p = 0,03$ ) [Kruijff et al. 2009]. Die Angaben zur Sensitivität von S100B im Melanom-Stadium III in der Literatur variieren: In einer Studie von Schultz et al. wird sie bei einem Cut-off von  $0,3 \mu\text{g/l}$  mit 31 % (Stadium II 0 %, Stadium IV 69 %) angegeben; in einer prospektiven Studie von Brouard et al. findet sich eine Sensitivität von 46 % (86 % im Stadium IV) [Brouard et al. 2000, Schultz et al. 1998]. In anderen Untersuchungen wurden die Tumorstadien III und IV zusammen ausgewertet. Ziel einer Studie von Kaskel et al. mit insgesamt 570 Melanompatienten im Stadium I-IV war es, einen geeigneten Schwellenwert für S100B zu finden, um Patienten mit neu aufgetretenen Lymphknoten-, Organ- und Hirnmetastasen von Patienten ohne Metastasen abzugrenzen. Abhängig vom Cut-off ergab sich eine Sensitivität für S100B von 94 % (Cut-off  $0,114 \mu\text{g/l}$ ) bzw. 92 % (Cut-off  $0,2 \mu\text{g/l}$ ) [Kaskel et al. 1999]. In einer Studie von Krahn wurden verschiedene Tumormarker miteinander bei 373 Melanompatienten (284 Stadium I/II, 89 Stadium III/IV) verglichen. S100B zeigte sich als Tumormarker im peripheren Blut bei Patienten mit neu aufgetretenen Metastasen verlässlicher als MIA, Albumin oder LDH. Die Sensitivität für neu aufgetretene Metastasen (kutane Filiae ausgeschlossen) lag bei 86 % (80 % für MIA, 48 % für LDH und 15 % für Albumin) [Krahn et al. 2001].

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

#### **LDH**

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

Um den prognostischen Wert von LDH bei Patienten im Melanom-Stadium III vor Lymphknotendisektion ging es u. a. in einer retrospektiven Studie mit 255 Patienten von Nowecki et al. In der univariaten Analyse gingen präoperativ erhöhte LDH-Level bei Patienten mit Makrometastasen mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher. Bei Patienten mit Mikrometastasen zeigte sich dieses hingegen nicht. Die multivariate Analyse bestätigte, dass erhöhte Serum-LDH-Spiegel bei Patienten mit Makrometastasen einen unabhängigen Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben darstellen ( $p = 0,01$ ,  $HR = 1,6$ ) [Nowecki et al. 2008].

Die Sensitivität von LDH liegt unterhalb der von S100B. Patienten im Melanom-Stadium III/IV wiesen höhere LDH-Spiegel auf als Patienten im Stadium I/II [Garnier et al. 2007, Krahn et al. 2001].

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

#### **MIA**

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

Bosserhoff et al. untersuchten, ob sich MIA als bedeutsamer Parameter bei malignem Melanom eignet. Alle 50 Patienten mit metastatischer Melanomerkrankung hatten erhöhte MIA-Werte. Allerdings befanden sich nur sechs Patienten im Melanom-Stadium III. Auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen wie bspw. Ovarial-, Pankreas- und Mammakarzinom wurden erhöhte Werte beobachtet [Bosserhoff et al. 1997].

In der bereits oben erwähnten Studie von Krahn et al. zeigten sich erhöhte MIA-Werte in 6 von 19 tumorfreien Patienten im Stadium III bzw. IV und in 16 von 20 Patienten mit neu aufgetretenen Metastasen. Die Sensitivität für neu aufgetretene Lymphknoten-, Organ- und Hirnmetastasen (Hautmetastasen ausgenommen) von MIA liegt bei 80 % (S100B 86 %) und bei bereits bestehenden Metastasen bei 62 % [Krahn et al. 2001].

Tas et al. beschrieben in einem Kollektiv von 48 Patienten eine statistisch signifikante Korrelation von MIA-Spiegeln mit dem klinischen Tumorstadium, im Cox-Modell jedoch keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Outcomes der Patienten [Tas et al. 2004]. Auch Stahlecker und Guba et al. wiesen bei Patienten im Stadium III und IV höhere MIA-Konzentrationen nach als bei Patienten im Stadium I und II [Stahlecker et al. 2000]: 326 Melanompatienten; [Guba et al. 2002]: 70 Patienten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Anteil an Melanompatienten im Stadium III und IV in der Stu-

die von Stahlecker et al. nur sehr klein war (5 Patienten im Stadium 3, 19 im Stadium IV). In der Studie von Guba et al. zeigte sich keine Signifikanz hinsichtlich kürzerer Überlebenszeiten von Patienten mit erhöhten MIA-Leveln im Stadium III und IV. Die Spezifität bei einem Cut-off > 8,8 ng/l wurde mit 95 % angegeben. Eine ähnliche Korrelation zwischen den beiden Markern S100B und MIA beschrieb Juergensen in einer Studie mit 378 Patientenseren von 50 Stadium III- und -IV-Patienten, Spezifität: 81,7 % für MIA bzw. 80,3 % für S100B. Die Überlebenskurven zeigten Korrelation zwischen Serumspiegeln und Überleben (für MIA  $p < 0,0001$  und für S100B  $p = 0,0015$ ) [Juergensen et al. 2001]. In einem Cox-Regressionsmodell mit Daten aus einer prospektiven diagnostischen Studie mit 170 Melanompatienten wurden S100B und MIA als zwei Überlebens-Prediktoren identifiziert und auch hier konnte eine hohe Korrelation zwischen S100B und MIA dargestellt werden [Garnier et al. 2007].

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

### 3.4.2. Lymphadenektomie

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

#### 3.4.2.1. Elektive Lymphadenektomie

3.4.2.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie ist beim malignen Melanom nicht empfohlen, unabhängig von der Breslow-Dicke des Primärtumors.
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008]
	Konsensstärke: 84 %



**C. Czeschik, E. Dippel**

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

Das Risiko, Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, korreliert mit der Tumordicke nach Breslow des primären Melanoms [Lens et al. 2002].

Bei zum Zeitpunkt der Primärdiagnose klinisch unauffälligen Lymphknoten stellt sich die Frage, ob eine Lymphadenektomie (LAD) indiziert ist. Randomisierte kontrollierte Studien konnten zeigen, dass eine LAD in dieser Situation im Vergleich zur therapeutischen LAD nicht zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil führt [Lens et al. 2002].

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

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

**3.4.2.2. Therapeutische Lymphadenektomie**

<b>3.4.2.2.a</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	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).
	Konsensstärke: 100 %

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

***P. Hohenberger***

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

- die klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt/Ärztin, die den Befund derber, vergrößerter oder sich vergrößernder LK ergibt

und

- die Sonographie der Lymphknotenstationen mit dem begründeten Verdacht auf Metastasierung auf Basis sonomorphologischer Kriterien durch einen in der Ultraschalluntersuchung erfahrenen Arzt/Ärztin

und/oder

- der Nachweis von Lymphknotenmetastasen in CT, MRT oder PET.

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

Die radikale LAD ist ein relativ schwieriger operativer Eingriff, der nur von spezifisch trainierten Operateuren durchgeführt werden soll. Es besteht ein beträchtliches Risiko eines Tumorrezidivs bei Patienten mit klinisch befallenen Lymphknoten, das nur durch eine sorgfältige, formale Dissektion des Abflussgebietes kontrolliert werden kann. Bei

adäquater Durchführung kann jedoch Tumorfreiheit erreicht werden – es handelt sich um einen potenziell kurativen Eingriff.

Insbesondere im Fall von Melanomen im Kopf–Hals–Bereich bestehen sehr variable Lymphabflussmuster, die zu unterschiedlichen Dissektionsgebieten führen können. Die Rezidivhäufigkeit in diesen dissezierten Lymphabflussgebieten (neck dissection) ist insgesamt deutlich höher als im Axilla– oder Leistenbereich [O'Brien et al. 1992].

Es besteht kein therapeutischer Vorteil einer prophylaktischen Lymphknotendisektion, d. h. die Durchführung ohne Hinweis auf einen Tumorbefall durch klinische, bildgebende und/oder zytologisch/histologische Verfahren im Vergleich zur Dissektion beim Nachweis von LK–Metastasen (Metaanalyse von 3 Studien mit 1533 Patienten [Lens et al. 2002]).

Es besteht Einigkeit in der Literatur und den vorliegenden Leitlinien, dass beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen die LAD indiziert ist [Morton et al. 1991], um regionale Rezidive zu vermeiden und einen kurativen Ansatz zu verfolgen. Hinsichtlich der Indikationsstellung, gestützt auf nicht Wächterlymphknoten–basierten Befunden, ist der regionale Ultraschall des erfahrenen Untersuchers der rein klinischen Untersuchung mittels Palpation in der Darstellung verdächtiger Lymphknoten überlegen. Beide Methoden sind jedoch in ihrer Sensitivität und Spezifität der Wächterlymphknoten–Biopsie unterlegen. Eine Fernmetastasierung soll vor der LAD ausgeschlossen werden [Bafounta et al. 2004, Fink et al. 2004, Hafner et al. 2004, Hofmann et al. 2002, Starritt et al. 2005].

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

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

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

### 3.4.2.3. Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten

3.4.2.3.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Bei Vorliegen von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten sollte eine komplettierende Lymphknotendissektion angeboten werden.  Die Entscheidung zur komplettierenden Lymphknotendissektion bei Wächterlymphknoten mit minimaler Tumorlast und/oder subkapsulärer Lage muss mit dem Patienten zusammen entschieden werden und sollte weitere Risikofaktoren wie Tumordicke, Ulzeration, Tumormitoserate, Zahl positiver Wächterlymphknoten und anatomischen Sitz des Primärtumors miteinbeziehen.
Level of Evidence  <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Balch et al. 2009, Balch et al. 2010, Meier et al. 2010, van der Ploeg et al. 2011, van der Ploeg et al. 2009a]
	Konsensstärke: 100 %

3.4.2.3.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>0</b>	Gewichtete Scores unter Einbezug mehrerer histologischer und/oder klinischer Risikofaktoren können verwendet werden, um das Risiko von Metastasen in Nicht-Wächterlymphknoten einzugrenzen, bedürfen aber weiterer klinischer Validierung vor einer generellen Anwendungsempfehlung.
Level of Evidence  <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Meier et al. 2010, Starz et al. 2001, van der Ploeg et al. 2011]
	Konsensstärke: 100 %

### **B. Frerich**

Beim Melanom werden alle Metastasen, die mittels Wächterlymphknoten-Biopsie (WLKB) oder elektiver Lymphknotendisektion entdeckt werden, als Mikrometastasen bezeichnet. Im Vergleich zu klinisch oder radiologisch manifesten Makrometastasen sind Mikrometastasen im Wächterlymphknoten (WLK) signifikant häufiger die einzigen Lymphknotenmanifestationen bei deutlich besserer Überlebensprognose [Balch et al. 2010]. Insgesamt betrachtet liegt bei Patienten mit Mikrometastasierung im WLK das Risiko der Metastasierung an zusätzlichen Nicht-Wächterlymphknoten (N-WLK) bei etwa 20 % (16 %–21 %, [Balch et al. 2010, Satzger et al. 2008, van der Ploeg et al. 2011]). Damit besteht der Bedarf, innerhalb dieser prognostisch inhomogenen Gruppe von Patienten [Balch et al. 2009, Balch et al. 2010] diejenigen mit niedrigem Risiko positiver N-WLK zu identifizieren, denen eine komplettierende Lymphknotendisektion (CLND) nach WLKB erspart werden kann. Es gibt bislang keinen Konsens über geeignete Cut-offs oder Scores (wie z. B. beim Mammakarzinom  $< 0,2$  mm = Submikrometastasen), nach denen die Tumorlast bewertet und über die Notwendigkeit einer CLND zuverlässig entschieden werden kann [van der Ploeg et al. 2009a]. Belegt ist die Abhängigkeit der Zahl zusätzlich befallener N-WLK und der Überlebensprognose vom maximalen Metastasendurchmesser und der Lokalisation im Wächterlymphknoten [Debarbieux et al. 2007, Meier et al. 2010, Satzger et al. 2007a, Satzger et al. 2008], Metastasen-„fläche“ im histologischen Schnitt (absolut oder relativ zur Querschnittsfläche des Lymphknotens) [Riber-Hansen et al. 2009, Satzger et al. 2007a, Satzger et al. 2008], Tiefe der Invasion gemessen vom Kapselrand aus (Starz-Klassifikation) [Meier et al. 2010, Satzger et al. 2007a, Satzger et al. 2008], Zahl positiver WLK [Meier et al. 2010], mikroanatomische Lage in Bezug auf die Lymphknotenkapsel („Dewar-Kriterium“) und Kapselinfiltration [Meier et al. 2010, Satzger et al. 2007a, Satzger et al. 2008] (Über-sichten bei [van der Ploeg et al. 2011, van der Ploeg et al. 2009a]). Nach den bisherigen Studienergebnissen bietet eine Kombination mehrerer Parameter aus Tumorlast und Lokalisation der Mikrometastase die beste Möglichkeit, den Befall von N-WLK abzuschätzen.

Bei kombinierter Betrachtung von Größenkriterium und Dewar-Klassifikation konnte die Gruppe subkapsulär gelegener Metastasen  $< 0,1$  mm identifiziert werden, die mit 2 % ein sehr geringes Risiko von betroffenen N-WLK hat [van der Ploeg et al. 2011]. Ähnlich das „Hannover-System“ [Meier et al. 2010], Weiterentwicklung aus [Satzger et al. 2007a]), basierend auf der Kombination von maximalem Metastasendurchmesser (Cut-off 0,1 mm), TPD („tumor penetrative depth“, Cut-off 2 mm) und Kapselinfiltration (vorhanden/nicht vorhanden), das in der retrospektiven Auswertung für Patienten mit der niedrigsten Score-Gruppe Gesamt- und rezidivfreie Überlebensraten wie bei Wächterlymphknoten-negativen Patienten ergab. Auch der Starz-Klassifikation [Starz et al. 2001] liegt im Prinzip eine Kombination von Größenkriterien und mikroanatomischen

scher Lage zugrunde. In einer prospektiven monozentrischen Studie von van der Ploeg et al. (2009) traten bei Patienten mit S-I/S-II klassifizierten positiven WLK, denen die CLND erspart wurde, keine zusätzlichen Lymphknoten-Manifestationen auf und Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben waren 100 % (bei 2,5 Jahren Nachbeobachtungszeit).

Da die vorgenannten Ergebnisse und Scoring-Systeme im Wesentlichen auf retrospektiven Studien beruhen, bei denen alle Patienten eine CLND erhielten und bisherige prospektive Studien (interventioneller Verzicht auf CLND) eine geringe Probandenzahl aufweisen, müssen laufende prospektive Multicenter-Studien abgewartet werden, die sich mit der Frage von Observation nach Wächterlymphknoten-Biopsie befassen (i. e. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II), (EORTC MINITUB) [van der Ploeg et al. 2011] und ADO-Studie (kontrollierte und prospektiv randomisierte Therapiestudie zum Vergleich einer elektiven radikalen Lymphadenektomie versus Beobachtung), bevor eine generelle Empfehlung für einen Verzicht auf die CLND auf Basis derartiger Scores gegeben werden kann.

Die retrospektive Betrachtung der AJCC-Datenbasis [Balch et al. 2009, Balch et al. 2010] zeigt die prognostische Inhomogenität der Gruppe von Patienten mit Mikrometastasen. In multivariater Analyse waren die Variablen Alter, Tumordicke, Mitoserate des Primärtumors (zweitbedeutendste Variable nach Zahl der positiven WLK), Ulzeration, anatomischer Sitz des Primärtumors und die Zahl der befallenen Lymphknoten unabhängige Prognosefaktoren für Stadium-IIIa-Patienten, wobei eine Risikostratifizierung nach diesen Variablen bei Mikrometastasen eine größere Variabilität der Prognosen zeigte als bei Patienten mit Makrometastasen [Balch et al. 2010]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese Faktoren ebenfalls in die Risikoabschätzung bei der Indikation zur CLND eingehen zu lassen. In verschiedenen anderen Studien, die aber nicht die Fallzahlen der AJCC-Datenbasis erreichen, wurden Alter, Tumordicke, Tumorregression, Ulzeration, Zahl positiver WLK, Gefäß- und Lymphinvasion, perinodales Wachstum, Lokalisation Kopf-Hals als prädiktiv für das Risiko zusätzlicher positiver N-WLK genannt [Debarbieux et al. 2007, Frankel et al. 2008, Murali et al. 2010, van der Ploeg et al. 2011]), sodass vor Beendigung der o.g. Multicenter-Studien Patienten mit diesen Risikoprofilen Kandidaten für eine CLND bleiben [van der Ploeg et al. 2011]. Die Mitoserate wurde nicht immer untersucht und war in vorhandenen Daten nicht signifikant prädiktiv für den N-WLK-Status, sollte aber vor dem Hintergrund der o.g. Prognosedaten ebenfalls Berücksichtigung finden.

In diesem Sinne wurden auf der Basis retrospektiver Daten gewichtete Scores zur Risikostratifizierung der Rate zusätzlicher positiver N-WLK entwickelt, z. B. „N-SNORE“ [Murali et al. 2010], der zusätzlich zum maximalen Durchmesser des größten Tumordeposits auf klinische Parameter (Geschlecht, Anteil der metastasenbehafteten

an den entnommenen Wächterlymphknoten) und andere histopathologische Parameter (Regression, perinodale lymphatische Invasion) zurückgreift, für die es aber bislang keine prospektiven Daten gibt und somit dieselben Empfehlungen wie für die Histomorphometrie-basierten Scores gelten.

Separat betrachtet werden sollten isolierte immunhistochemisch positive Tumorzellen (IPC) (definiert als isolierte pigmentierte Zellen, maximal 2 zusammenhängende Zellen) im WLK. In einer retrospektiven Aufarbeitung von Satzger et al. 2007b [Satzger et al. 2007b] hatte die Gruppe dieser Patienten dieselbe Überlebensprognose wie Wächterlymphknoten-negative Patienten, sodass fraglich ist, ob IPC eine prognostische Bedeutung haben. Eine Indikation zur CLND muss unter diesen Gesichtspunkten mit dem Patienten abgesprochen werden.

Die Resultate des PCR-basierten „WLK-Ultrastagings“ sind uneinheitlich, sodass diese Diagnostik nur im Rahmen von klinischen Prüfungen empfohlen werden kann.

#### 3.4.2.4. Ausdehnung der Lymphknotendisektion

3.4.2.4.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	<p>Vor einer Lymphknotendisektion sollte eine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik und/oder die histologische Sicherung der Lymphknotenmetastasierung z. B. mittels Feinnadelpunktion oder chirurgischer Lymphknotenexstirpation vorliegen.</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 (LND) durchgeführt werden. Dies gilt für die triangulären Lymphknoten der Leistenregion. Im Bereich der Axilla sollte die Dissektion der typischen Lymphknotenstationen Level I-III nur für Primärtumoren vorgenommen werden, die ihren Lymphabfluss in diesem Stromgebiet haben. Im Kopf-Hals-Bereich ist ein differenziertes Vorgehen auf Basis der anatomischen Abflusswege und der präoperativen Diagnostik erforderlich.</p>
	Konsensstärke: 100 %

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

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

Die Angaben zur Morbidität und den therapeutischen Ergebnissen variieren aufgrund der unterschiedlichen Techniken der Eingriffe und unterschiedlichen Ausdehnung der chirurgischen Maßnahmen [Easson et al. 2009, Jakub et al. 2007, Mack and McKinnon 2004].

Aufgrund des stark erhöhten Risikos eines Rezidives nach Dissektion sollte die regionale radikale Lymphknotendissektion nur von einer/einem für diese Operation geschulten Chirurgin/Chirurgen durchgeführt werden, da diese/r auch die prognoserelevant höchste Lymphknotenanzahl zuverlässig entfernen kann [Spillane et al. 2009].

Diese Radikalität kann mit einem erhöhten Risiko von postoperativen Komplikationen einhergehen, die weiterer Behandlung zugeführt werden müssen.

Die Komplikationen einer Dissektion sind v. a. Entstehen eines Lymphödems oder eines Seroms bzw. im Kopf-Hals-Bereich die Chylusfistel [Neuss et al. 2010]. 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	Modifiziert radikale neck dissection (MRND)	Superfizielle (laterale, nerverhaltende) Parotidektomie Posterolaterale neck dissection (retroaurikuläre, subokzipitale LK-Gruppen, seitliches Halsdreieck, Anteile der Level II-IV dorsal der V. jugularis interna)
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 im Bereich 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 [Byers 1998, Medina et al. 2002, O'Brien et al. 1991, O'Brien et al. 1992]. 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 [Byers 1998, Schmalbach et al. 2006].

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“) [Robbins et al. 1991, Robbins et al. 2002]. 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) [Mack and McKinnon 2004], ggf. als sog. ERND („extended“) zusammen mit einer lateralen Parotidektomie (s. u.). 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 [Byers 1998, Mack and McKinnon 2004, Schmalbach et al. 2006]. Eine bislang nicht vollständig beantwortete Frage ist die Anwendung selektiver Formen der neck dissection bei therapeutischer Indikation, z. B. selektive neck dissection (SND) I-IV unter Aussparung des Levels V bei anterior gelegenen Melanomen. In der N1-Situation scheint die SND der MRND gleichwertig zu sein [White et al. 2009]. In der N2- bis -3-Situation hingegen scheint die SND der MRND unterlegen zu sein. Beim derzeitigen Kenntnisstand sollte bei einer therapeutischen neck dissection die Ausräumung der Lymphknoten-Basins entlang der V. jugularis interna (Level II-IV) gefordert werden. Es ist eine offene Frage, ob in Abhängigkeit von der Lage des Primärtumors und dem Metastasierungsstatus auf die Dissektion von Level V zugunsten einer geringeren Morbidität verzichtet werden kann [Serpell et al. 2003, Van Akkooi et al. 2007].

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 Erstein-griff an der Parotis sollte daher möglichst definitiv sein.

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

Standard für die therapeutische Dissektion bei Melanomen mit Primärsitz fronta-le/parietale Kopfhaut, Schläfe, seitlicher Stirnbereich, Wange und Ohr (ventral der o. g. Ebene) ist die laterale Parotidektomie in Kombination mit einer MRND (= ERND). Die Ausräumung des Levels V (seitliches Halsdreieck) ist in dieser Situation diskutabel (al-ternativ somit als SND I-IV).

Für Melanome im Kinn- und Halsbereich ist eine Parotidektomie meist nicht erforder-lich 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 [Byers 1998, Schmalbach et al. 2006]. Dabei wer-den ausgeräumt: retroaurikuläre und subokzipitale Lymphknoten sowie seitliches Halsdreieck bis zu V. jugularis (Robbins-Level V und anteilig auch II-IV).

Bei Melanomen der Mittellinienregion muss sich der Umfang der therapeutischen Aus-räumung nach der Metastasenmanifestation richten. Bei diesen, aber auch allen ande-ren Kopf-Hals-Melanomen kann eine Lymphszintigraphie Aufschluss über das Draina-gemuster geben. Studienergebnisse liegen bislang nicht vor.

#### **Ausdehnung der LND Axilla**

Primärtumoren im Bereich der oberen Extremität/Körperstamm werden einer Axilladissektion zugeführt.

Axilläre Metastasen entstehen aus Tumoren folgender Bereiche:

- Arm- und Schulterbereich
- Stamm

Die Axilladissektion wird in der Ausdehnung ihrer Durchführung mit den Leveln I bis III nach Berg angegeben [Mack and McKinnon 2004]. 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. im Be-

reich 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 Primärlokalisierung 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 [Karakousis et al. 1990], Lymphknotengruppen wie z. B. epitrochleare oder in der Ellenbeuge liegende werden nur im Einzelfall entfernt [Fujiwara et al. 2010, Hochwald et al. 2010].

Die Faszie aller umgebenden Muskeln kann bei der axillären Lymphadenektomie in der Regel erhalten werden [Lawton et al. 2002].

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

Primärtumoren im Bereich 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 [Coit and Brennan 1989]. Eine Ausnahme stellt eine Rezidivoperation dar.

Die Ausräumung der Lymphknoten in der Leistenregion umfasst das gesamte Trigonum femorale unterhalb des Leistenbandes. Die Spina iliaca anterior superior stellt dabei den am weitesten proximal gelegenen häutigen Resektionspunkt eingeschlossenen subkutanen Fettgewebes dar. Es erfolgt immer ein Einschließen der Vena saphena magna ab distalem Oberschenkel bis zum Venenstern.

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

Bei Lymphknotenbefall proximal des Leistenbandes soll die iliakale Lymphadenektomie und Ausräumung der Obturator–Region von einem in dieser Region erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden [Strobbe et al. 1999].

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

### 3.4.3. Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

3.4.3.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 befallene Lymphknoten</li> <li>• Kapseldurchbruch</li> <li>• Lymphknotenmetastase &gt; 3 cm</li> </ul>
Level of Evidence  <b>1b</b>	De–Novo–Recherche: [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Burmeister et al. 2012, Creagan et al. 1978, Gojkovic–Horvat et al. 2011, Hamming–Vrieze et al. 2009, Moncrieff et al. 2008, O'Brien et al. 1997, Shen et al. 2000, Strojan et al. 2010]
	Konsensstärke: 100%

<b>3.4.3.b</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstationen sollte nach Resektion eines lymphogenen Rezidivs eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100%

<b>3.4.3.c</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen.
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Burmeister et al. 2012, Creagan et al. 1978, Gojkovic-Horvat et al. 2011, Hamming-Vrieze et al. 2009, Moncrieff et al. 2008, O'Brien et al. 1997, Shen et al. 2000, Strojjan et al. 2010]
	Konsensstärke: 100%

<b>3.4.3.d</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>2b</b>	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.
	De-novo-Recherche: [Burmeister et al. 2012, Creagan et al. 1978, Fuhrmann et al. 2001, Hamming-Vrieze et al. 2009, Moncrieff et al. 2008, O'Brien et al. 1997]
	Konsensstärke: 100%

### *O. Kölbl*

Zwei randomisierte kontrollierte Studien [Burmeister et al. 2012, Creagan et al. 1978] bestätigen sechs retrospektive Kohortenstudien [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Gojkovic-Horvat et al. 2011, Hamming-Vrieze et al. 2009, O'Brien et al. 1997, Strojan et al. 2010] und zeigen eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregion erhalten. Bei Burmeister et al. erlitten 34 der 127 Patienten ohne Strahlentherapie ein Rezidiv der lokoregionalen Lymphknotenstation, während in der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie 20 Patienten ein Rezidiv im Lymphknotenfeld erlitten. Dieser Unterschied war signifikant (HR 0,56, CI 0,32–0,98,  $p = 0,041$ ). Das allgemeine rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden jedoch durch die adjuvante Radiotherapie nicht beeinflusst [Burmeister et al. 2012]. Bei Creagean et al. [Creagan et al. 1978] wurde das mediane rezidivfreie Überleben durch eine postoperative Radiotherapie von 9 Monaten auf 20 Monate verlängert. Obgleich fünf Kohortenstudien [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Hamming-Vrieze et al. 2009, O'Brien et al. 1997, Strojan et al. 2010] die Effektivität einer postoperativen Bestrahlung bestätigen, widersprechen zwei weitere Kohortenstudien und eine Fallstudie diesem Ergebnis [Fuhrmann et al. 2001, Moncrieff et al. 2008, Shen et al. 2000]. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund methodischer Mängel reduziert. So waren bei Moncrieff et al. [Moncrieff et al. 2008] signifikant häufiger Patienten mit makroskopischem Resttumor in der postoperativ bestrahlten Gruppe als in der alleinig operierten, bei Shen et al. [Shen et al. 2000] unterschieden sich die Gruppengrößen, 196 Patienten waren alleinig operiert und nur 21 zusätzlich bestrahlt worden.

Bei fünf der Studien waren Patienten sowohl mit zervikalen, axillären als auch inguinalen Lymphknotenmetastasen [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Creagan et al. 1978, Fuhrmann et al. 2001, Henderson et al. 2009] eingeschlossen worden. Lediglich drei dieser Kohortenstudien differenzierten in der weiteren Auswertung der Lokalrezidivrate nach Lymphknotenregion. Bei Agrawal et al. [Agrawal et al. 2009] betrug die lokale Kontrollrate in der zervikalen Lymphknotenregion nach 5 Jahren 43 % ohne und 93 % mit Bestrahlung, bzw. in der axillären Lymphknotenregion 48 % ohne und 91 % mit Bestrahlung. Für die inguinale Lymphknotenregion fand sich mit jeweils 69 % Kontrollrate kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Bibault et al. betrug die lokale Kontrollrate jeweils mit und ohne postoperative Bestrahlung zervikal 85 %/50 %, axillär 90 %/70 % und inguinal 80 %/72 % [Bibault et al. 2011]. Drei Kohortenstudien inkludierten Patienten mit ausschließlich zervikalen Lymphknotenmetastasen. Diese zeigen bei Vorliegen von Risikofaktoren auch eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate durch eine postoperative Bestrahlung der zervikalen Lymphknotenregion [Hamming-Vrieze et al. 2009, O'Brien et al. 1997, Strojan et al. 2010]. Gera-

de die Kohortenstudien weisen ein signifikantes Ungleichgewicht der Risikofaktoren innerhalb der Behandlungsarme auf [Hamming-Vrieze et al. 2009, Moncrieff et al. 2008, O'Brien et al. 1997]. So waren bei Hamming-Vrieze in der postoperativ bestrahlten Gruppe bei 85 % der Patienten mindestens zwei Lymphknoten befallen, bei 35 % lag ein Kapseldurchbruch vor, in der alleinig operierten Gruppe waren bei 37 % mehr als 2 Lymphknoten befallen, bei 8 % ein Kapseldurchbruch vorhanden [Hamming-Vrieze et al. 2009].

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv im Bereich der regionären Lymphknotenstation gelten ein Kapseldurchbruch, die Anzahl befallener Lymphknoten und die Größe der Lymphknotenmetastasen [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Creagan et al. 1978, Gojkovic-Horvat et al. 2011, Hamming-Vrieze et al. 2009, O'Brien et al. 1997, Shen et al. 2000, Strojan et al. 2010]. Bibault et al. berichten nicht nur von einem signifikanten Einfluss eines Kapseldurchbruchs auf die regionäre Rezidivrate, sondern auch auf das Überleben. Die Überlebensrate der Patienten mit Kapseldurchbruch betrug nach 2 Jahren 55 %, ohne 71 % [Bibault et al. 2011]. Bei Agrawal et al. lag die lokoregionale Rezidivrate über alle Lymphknotenregionen (zervikal, axillär, inguinal) bei den Patienten mit 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen bei 26 %, bei denen mit 3 oder weniger Lymphknotenmetastasen bei 15 % [Agrawal et al. 2009]. Ausschließlich für den zervikalen Bereich geben Strojan et al. bei 3 oder mehr Lymphknotenmetastasen eine Rezidivrate von 65 %, bei 2 oder weniger Lymphknotenmetastasen eine Rezidivrate von 17 % an [Strojan et al. 2010]. In der prospektiven kontrollierten Studie von Henderson et al. wurde als Risikofaktor eine Lymphknotenmetastasengröße von 3 cm (zervikal, axillär) bzw. 4 cm (inguinal) definiert [Henderson et al. 2009].

Die postoperative Strahlentherapie der Lymphknotenregionen soll mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen. Bibault et al. zeigten, dass die lokale Kontrollrate bei den Patienten, die mit einer Dosis unter 50 Gy bestrahlt worden waren, signifikant geringer war als die der Patienten, die mit 50 Gy oder mehr bestrahlt worden waren (35 % vs. 80 %). Auch Strojan et al. berichten für Bestrahlungsdosen unter 50 Gy von einer mit 50 % deutlich erhöhten Lokalrezidivrate. Bei einer konventionellen Fraktionierungsweise war durch eine postoperative Radiotherapie die therapieinduzierte Toxizität im zervikalen und inguinalen Bereich nicht, in der Axilla leicht erhöht, ohne dass sich schwere Nebenwirkungen fanden [Bibault et al. 2011].

In einer prospektiv randomisierten Studie mit allerdings kleinen Patientenzahlen betrug die mediane Überlebenszeit nach Operation und postoperativer Radiotherapie einer Lymphknotenregion 33 Monate gegenüber 22 Monaten nach alleiniger Operation [Creagan et al. 1978]. In der Kohortenstudie von Agrawal et al. lag das krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren mit Operation und Bestrahlung bei 48 %, nach alleiniger Operation bei 40 % [Agrawal et al. 2009]. Weitere Kohortenstudien konnten den

positiven Effekt einer postoperativen Bestrahlung nach Operation von Lymphknotenmetastasen nicht bestätigen [Hamming-Vrieze et al. 2009, Moncrieff et al. 2008, O'Brien et al. 1997]. Da in diesen Studien allerdings nicht nach Risikofaktoren stratifiziert worden war, befinden sich in den Behandlungsarmen mit Bestrahlung mehr Patienten mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren. Insgesamt reichen die Studienergebnisse nicht aus, einen positiven Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit zu postulieren.

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

### 3.4.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

#### 3.4.4.1. Adjuvante Chemotherapie

3.4.4.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dacarbazin soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005, Petrella et al. 2009]
	Konsensstärke: 90 %

#### *P. Mohr*

Insgesamt wurden 8 randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie ausgewertet. Zwei Studien haben Dacarbazin versus Beobachtung verglichen [Hill et al. 1981, Veronesi et al. 1982], eine Studie hat Dacarbazin gegen Placebo verglichen [Lejeune et



al. 1988] und eine Studie hat Dacarbazin in Kombination mit BCG versus Beobachtung evaluiert [Quirt et al. 1983]. Nur eine Studie untersuchte Methyl-CCNU [Fisher et al. 1981].

Keine der insgesamt 3 Studien, die Dacarbazin-Monotherapie untersucht haben, konnte einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigen [Hill et al. 1981, Lejeune et al. 1988, Veronesi et al. 1982]. Eine der umfangreichsten Untersuchungen der Central Oncology Group (COG) aus den USA weist sogar schlechtere Überlebensraten in der Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen auf [Hill et al. 1981].

Die Metaanalyse, die durch die CCOPGI aus 7 randomisierten Studien mit einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurde, fand keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Sterberate nach 3 Jahren (Risk Ratio 0,94; 95 % CI 0,84–1,06;  $p = 0,3$ ) [Fisher et al. 1981, Hansson et al. 1985, Karakousis and Blumenson 1993, Karakousis and Emrich 1987, Lejeune et al. 1988, Quirt et al. 1983, Veronesi et al. 1982]. Die Studie von Fisher et al., die Methyl-CCNU versus Beobachtung verglichen hat, fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen [Fisher et al. 1981].

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

Eine weitere randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Vindesine versus Beobachtung bei der adjuvanten Therapie des Melanoms [Eigentler et al. 2008]. Die Auswertung zeigte im Gegensatz zu einer früheren retrospektiv durchgeführten Studie [Retsas et al. 1994] keine signifikanten Unterschiede, weder für das rezidivfreie noch für das gesamte Überleben, sodass für keine adjuvante Chemotherapie bis dato ein Vorteil nachgewiesen werden konnte.

### 3.4.4.2. Adjuvante Vakzinationstherapie

<b>3.4.4.2.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Vakzinationstherapie soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms außerhalb von klinischen Studien nicht verabreicht werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005]
	Konsensstärke: 95 %

#### *A. Mackensen*

Insgesamt wurden 8 randomisierte Studien ausgewertet. In einer Studie wurde BCG versus Beobachtung versus BCG + allogene Melanomvakzine versus CCNU evaluiert [Fisher et al. 1981]. Vier Studien untersuchten unterschiedliche Melanomzell-Impfstoffe bestehend aus allogenen Melanomzell-Lysaten oder bestrahlten Melanomzell-Linien, zwei dieser Studien verglichen den Impfstoff versus Beobachtung [Hersey et al. 2002, Sondak et al. 2002, Sosman et al. 2002], zwei Studien evaluierten den Impfstoff gegen Placebo [Bystryn et al. 2001, Wallack et al. 1996, Wallack et al. 1997], eine Studie verglich die Kombination einer allogenen Melanomvakzine plus BCG versus BCG alleine [Morton et al. 2007]. In zwei weiteren Studien wurde eine adjuvante Vakzinierung mit Gangliosid GM2-KLH21 untersucht, in einer dieser Studien wurde GM2-KLH21 gegen Hochdosis-IFN- $\alpha$ 2b [Kirkwood et al. 2001], in der anderen versus Beobachtung [Eggermont et al. 2008a] verglichen.

Eine Studie, die BCG in Kombination mit einer allogenen Melanomvakzine untersucht hat, konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben bzw. auf das Gesamtüberleben zeigen [Fisher et al. 1981].

Keine der adjuvanten Melanomzell-Vakzinierungen konnte einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben bzw. auf das Gesamtüberleben zeigen [Bystryn et al. 2001, Fisher et al. 1981, Hersey et al. 2002, Morton et al. 2007, Wallack et al. 1996, Wallack et al. 1997]. In einer Studie war das Follow-up für eine

Analyse des Gesamtüberlebens nicht ausreichend [Sondak et al. 2002]. Eine prospektive Subgruppenanalyse in der SOGT-9035-Studie zeigte ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben in der Impfstoff-Gruppe für die Patienten, die  $\geq 2$  von 5 definierten HLA-Klasse-I-Molekülen exprimierten, wobei HLA-A2 und HLA-C3 die für diesen Effekt entscheidenden Antigene waren [Sosman et al. 2002]. Je eine adjuvante Studie im Stadium III bzw. IV von Morton et al. zeigten, dass mit einer allogenen Melanomvakzine (Canvaxin) weder das krankheitsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben im Vergleich zu BCG verbessert wird. Im Stadium III kam es überraschenderweise allerdings zu einem signifikant geringeren Gesamtüberleben für die mit der Vakzine behandelten Patienten [Morton et al. 2007].

Beide Studien, die die Vakzinierungen mit Gangliosid GM2-KLH21 untersucht haben, zeigten sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben keinen Vorteil für die Vakzine im Vergleich zu Hochdosis-IFN- $\alpha$ 2b [Kirkwood et al. 2001] bzw. Beobachtung [Eggermont et al. 2008a].

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

### 3.4.4.3. Adjuvante Extremitätenperfusion

3.4.4.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005]
	Konsensstärke: 95 %

### **A. Hauschild**

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

Zur adjuvanten Therapie mittels hyperthermer Extremitätenperfusion mit Melphalan liegen zwei prospektiv randomisierte Phase-III-Studien vor. Eine relativ kleine, deutsche Studie verglich Patienten mit einer regionalen Lymphknotendisektion in Kombination mit einer hyperthermen (bei 42 °C durchgeführten) Extremitätenperfusion mit Melphalan mit Patienten, die ausschließlich eine weite Exzision des Primärtumors sowie regionale Lymphknotendisektion erhielten. Die Studie wurde nach der Rekrutierung von insgesamt 107 Patienten abgebrochen, da sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren und 11 Monaten 26 Rezidive im Kontrollarm, aber nur 6 Rezidive im Perfusionsarm zeigten ( $p < 0,001$ ). Eine retrospektive Subgruppenanalyse zeigte insbesondere bei Primärtumoren mit mehr als 3 mm Tumordicke mit 4/28 Rezidiven (14,3 %) in der Perfusionsgruppe bzw. 16/29 Rezidiven (55,2 %) in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede für das rezidivfreie Überleben. 11 Patienten in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu 3 Patienten in der Perfusionsgruppe verstarben zum Zeitpunkt der finalen Publikation im Jahre 1990. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse ihrer Studie wie bereits in einer vorherigen Publikation (Annals of Surgery 1984) als klaren Beweis des Benefits einer adjuvanten hyperthermen Extremitätenperfusion mit Melphalan im Vergleich zu Standardoperationsverfahren [Ghussen et al. 1984, Ghussen et al. 1989].

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

In der Auswertung zeigte sich ein Trend (aber keine statistische Signifikanz) für ein verlängertes krankheitsfreies Überleben mit etwas weniger In-transit-Metastasen (3,3 versus 6,6 %) sowie regionären Lymphknotenmetastasen (12,6 versus 16,7 %). Es zeigt

te sich aber kein Unterschied in der Zeit bis zur Fernmetastasierung oder beim Gesamtüberleben. Die Nebenwirkungen bei den Patienten mit adjuvanter Chemotherapieperfusion der Extremitäten waren ausgeprägter als bei den Patienten, die ausschließlich operativ versorgt wurden. Es kam zu zwei therapiebedingten Amputationen der Extremität nach der hyperthermen Extremitätenperfusion.

Die Autoren dieser kooperativen Studiengruppe kommen zu dem Schluss, dass eine prophylaktische, isolierte Extremitätenperfusion mit Melphalan nicht als Standardtherapie für Hochrisiko-Primärmelanome der Extremitäten empfohlen werden kann [Koops et al. 1998].

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

#### 3.4.4.4. Adjuvante Immunstimulation

3.4.4.4.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz Levamisol soll nicht verabreicht werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005, Petrella et al. 2009]
	Konsensstärke: 95 %

3.4.4.4.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz BCG soll nicht verabreicht werden.
Level of Evidence  <b>1b</b>	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005, Petrella et al. 2009]
	Konsensstärke: 95 %

#### **A. Pflugfelder**

**Levamisol** ist ein Anthelminthikum, das aufgrund seiner immunstimulatorischen Eigenschaften in der adjuvanten Therapie des Melanoms untersucht wurde. Es liegen 4 randomisierte Studien vor, davon enthielten 3 Studien einen Placeboarm. Die erste placebokontrollierte randomisierte Studie von Spitler et al. konnte bei insgesamt 203 Patienten keinen Effekt für Levamisol auf das krankheitsfreie Intervall, die Zeit bis zum Auftreten von viszerale Metastasen sowie das Überleben zeigen. Ein Langzeit-Follow-up bestätigte die negativen Ergebnisse [Spitler and Sagebiel 1980]. Zwei weitere placebokontrollierte Studien mit insgesamt 156 und 325 Patienten zeigten ebenfalls keinen Benefit für Levamisol [Lejeune et al. 1988, Loutfi et al. 1987]. In der vierten, nicht placebokontrollierten Studie des NCIC (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) wurde Levamisol vs. Levamisol + BCG vs. BCG vs. Beobachtung verglichen. Für die 135 Patienten im Levamisol-Arm konnte ein signifikanter Benefit bezogen auf das Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 74 % vs. 62 % ( $p = 0,0268$ ) gezeigt werden [Quirt et al. 1991]. Eine Metaanalyse der 5-Jahres-Überlebensdaten aus den 4 Studien ergab keinen signifikanten Benefit für Levamisol bezogen auf das Mortalitätsrisiko (RR 0,94 (95 % CI 0,75–1,20;  $p = 0,6$ )) [Petrella et al. 2009].

**BCG (Bacillus-Calmette-Guérin)** wurde Anfang des 20. Jahrhunderts als Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose entwickelt. Aufgrund der Induktion einer unspezifischen Immunantwort wird BCG bei verschiedenen Tumorentitäten eingesetzt. Beim Melanom wurde BCG neben der adjuvanten Therapie auch im fernmetastasierten Stadium sowie zur Behandlung von In-transit-Metastasen untersucht. Zur adjuvanten Therapie liegen

3 randomisierte, nicht placebokontrollierte Studien vor. Die erste Studie schloss zwischen 1974 und 1980 insgesamt 761 Patienten ein, die in 4 Therapiearme (Beobachtung vs. DTIC vs. BCG vs. BCG + DTIC) randomisiert wurden. Mit einem 3-Jahres-Überleben von 48,7 % versus 41,6 % konnte für Patienten im BCG-Arm kein signifikanter Benefit verglichen mit Beobachtung gezeigt werden [Veronesi et al. 1982]. In der oben bereits erwähnten Studie des NCIC fand sich für die 136 Patienten im BCG-Arm ebenfalls kein Benefit (5-Jahres-Überleben 59 % vs. 62 %) gegenüber Beobachtung [Quirt et al. 1991]. In einer weiteren Studie mit 4 Therapiearmen (Beobachtung vs. BCG; BCG vs. BCG + DTIC) wurden zwischen 1974 und 1978 insgesamt 734 Patienten eingeschlossen. Für die 267 Patienten im BCG-Arm konnte mit einem 5-Jahres-Überleben von 67 % versus 62 % kein signifikanter Benefit gezeigt werden [Agarwala et al. 2004b].

#### 3.4.4.5. Adjuvante Misteltherapie

##### *J. Hübner*

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

Unter einer Misteltherapie kommt es zu immunologischen Veränderungen, die je nach Fragestellung differieren. Verschiedene Komponenten der Mistelextrakte stimulieren in vitro und in vivo immunologisch relevante zelluläre (Makrophagen, dendritische Riesenzellen, T-Zellen) und humorale (Interleukin 2, Interleukin 6) Aktivitäten, deren Nutzen umstritten ist. Ein negativer Trend für das Überleben, der sich durch eine einjährige adjuvante Misteltherapie andeutet [Kleeberg et al. 2004], könnte Folge einer Makrophagen- und Interleukin-Stimulation am und im Tumorgewebe sein, die als ungünstige Prognoseparameter bekannt sind [Chen et al. 2005].

3.4.4.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.
Level of Evidence  <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Albarranweick 1998, Augustin et al. 2005, Grossarth-Maticcek and Ziegler 2007, Kleeberg et al. 2004]
	Konsensstärke: 95 %

Sowohl eine systematische Literaturübersicht [Ernst et al. 2003], eine Metaanalyse [Edler 2004] und eine Cochrane-Analyse [Horneber et al. 2008] kommen zu der Schlussfolgerung, dass die meisten der bisher veröffentlichten Studien zur Misteltherapie bei unterschiedlichen Tumorarten nicht von ausreichender Qualität sind. Methodisch gut durchgeführte Studien zeigen eher geringe oder keine Effekte einer Misteltherapie in Bezug auf Überlebenszeit oder Lebensqualität.

Zur Frage, ob die Misteltherapie beim Melanom einen positiven Effekt hat, wurden 4 klinische Studien gefunden.

In einer großen prospektiven randomisierten EORTC-Phase-III-Studie wurde kein positives Ergebnis gesehen. Es ergab sich ein tendenziell, aber nicht signifikant erhöhtes Risiko für einen Progress und Metastasierung der Erkrankung [Kleeberg et al. 2004].

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden aus einem Kollektiv von insgesamt 1288 Patienten mit Melanom 273 Patienten, welche im Rahmen ihrer Behandlung an der Universitätsklinik Freiburg eine Misteltherapie bekommen hatten, mit 819 Melanomkontrollen aus dem nationalen Register verglichen [Albarranweick 1998]. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist durch eine ungleiche Verteilung von Altersgruppen und insbesondere den höheren Clark-Level in der Kontrollgruppe eingeschränkt.

Die Studie von Grossarth-Maticcek fasst 2 Studien, eine nicht randomisierte und eine als randomisiert beschriebene, zusammen. In der nicht randomisierten vergleichenden Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Misteltherapie und Kontrollarm. In der randomisierten Studie wurde nicht zwischen Mistel und Kontrolle randomisiert, sondern zwischen einer Empfehlung zu einer (durch den



Hausarzt durchzuführenden) Misteltherapie und keiner Empfehlung. Die Studie stellt also keine therapeutische Vergleichsstudie zweier durchgeführter Therapien dar. Aus diesem Grund ist die Wirkung der Misteltherapie auf das Überleben nicht bewertbar [Grossarth–Maticsek and Ziegler 2007].

Die Studie von Augustin wird als retrolektive Kohortenstudie beschrieben – und entspricht einer retrospektiven Kohorte [Augustin et al. 2005]. Es wurden nur Patienten aus Kliniken rekrutiert, die die Präparate eines bestimmten Mistelherstellers benutzen (obwohl die Autoren eine zufällige Auswahl der Kliniken beschreiben).

Die beiden Studien von Stumpf und Schuppli wurden aufgrund der schlechten methodischen Qualität nicht in die Bewertung einbezogen [Schuppli 1990, Stumpf et al. 2003].

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

#### 3.4.4.6. Adjuvante Interferontherapie

3.4.4.6.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Patienten im AJCC–2009–Tumorstadium IIB/C und IIIA–C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.
Level of Evidence  <b>1a–</b>	De–novo–Recherche: [Garbe et al. 2011b, Lens and Dawes 2002, Mocellin et al. 2010, Pirard et al. 2004, Verma et al. 2006, Wheatley et al. 2003]
	Konsensstärke: 82 %

3.4.4.6.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten im AJCC–2009–Tumorstadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Grob et al. 1998, Pehamberger et al. 1998]
	Konsensstärke: 95 %

3.4.4.6.c	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.
	Konsensstärke: 82 %

3.4.4.6.d	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>2b</b>	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III.
	De-novo-Recherche: [Eggermont et al. 2008b]
	Konsensstärke: 90 %

<b>3.4.4.6.e</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Bei Patienten mit Hochrisiko-Melanomen sollte die Möglichkeit einer Teilnahme an einer klinischen Studie überprüft werden.
	Konsensstärke: 95 %

<b>3.4.4.6.f</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>1a-</b>	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor eine adjuvante Therapie mit IFN-alpha diskutiert wurde.
	De-novo-Recherche: [Garbe et al. 2011b, Lens and Dawes 2002, Mocellin et al. 2010, Pirard et al. 2004, Verma et al. 2006, Wheatley et al. 2003]
	Konsensstärke: 95 %

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

Die Studien zur Interferontherapie wurden in unterschiedlichen Dosierungen, Tumorstadien und mit unterschiedlicher Therapiedauer durchgeführt. Durch die Änderung der Melanomklassifikation der AJCC sind die Studien hinsichtlich ihrer untersuchten Patientenkohorten nicht unmittelbar vergleichbar. Die Metaanalysen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Interferondosierungen, Schemata und der Dauer der Interferontherapie. Dies bedeutet, dass keine konkreten Interferonschema-Empfehlungen gegeben werden können.

Insgesamt wurden **15 randomisierte klinische Studien** veröffentlicht, die Interferon-alpha gegenüber Beobachtung verglichen haben.

Zwei Studien wurden nur als Abstract veröffentlicht und gehen nicht in die Bewertung ein [Agarwala et al. 2011, McMasters 2001], placebokontrollierte Studien liegen nicht vor. In 2 Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [Garbe et al. 2008, Kirkwood et al. 1996], in 6 Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie

Überleben [Eggermont et al. 2008b, Garbe et al. 2008, Grob et al. 1998, Hansson et al. 2011, Kirkwood et al. 1996, Pehamberger et al. 1998] gezeigt werden.

Insgesamt liegen 6 **systematische Reviews** vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogenen Studien übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [Garbe et al. 2011b, Mocellin et al. 2010]. Für das Gesamtüberleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. ein Vorteil für das relative Risiko von 11 % und eine „number needed to treat“ von 29 Patienten [95 % CI 18–81 Patienten] berechnet. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,4 % [95 % CI 5,6–1,2 %] [Mocellin et al. 2010] (Review Manager 5.1, The Cochrane Collaboration: ARR = 1/NNT).

Weder für eine bestimmte Dosierung, Behandlungsdauer noch für den Einsatz in verschiedenen Tumorstadien konnte innerhalb der Metaanalysen eine statistisch signifikante Überlegenheit herausgearbeitet werden. In einer dreiarmligen Studie wurde eine **Hochdosistherapie gegen Niedrigdosistherapie** gegen Beobachtung untersucht. Hier zeigten sich für Hoch- und Niedrigdosistherapie nahezu identische Überlebenskurven bezüglich des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens, bei jedoch signifikant höheren Toxizitätsraten unter Hochdosistherapie. Gegenüber Beobachtung konnte für beide Therapiearme kein signifikanter Unterschied gezeigt werden [Kirkwood et al. 2000]. In der Metaanalyse von Mocellin et al. 2011 war die relative Risikoreduktion für ein Rezidiv für die Hochdosistherapie mit 25 % gegenüber der Niedrigdosistherapie mit 15 % deutlich höher. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Im Stadium III zeigte eine von drei Hochdosistherapiestudien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, und eine Studie in der initialen Auswertung ein verbessertes Überleben [Creagan et al. 1995, Kirkwood et al. 1996, Kirkwood et al. 2000]. Für die Niedrigdosistherapie im Stadium III zeigte nur eine von 6 Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [Cameron et al. 2001, Cascinelli et al. 2001, Garbe et al. 2008, Hancock et al. 2004, Kirkwood et al. 2000, Kleeberg et al. 2004]. Ein Einsatz der Hochdosistherapie im Stadium IIIB, IIIC scheint trotz der höheren Toxizität gerechtfertigt.

In nahezu allen Studien wurde nach **Subgruppen** gesucht, um Patienten identifizieren zu können, die von einer Interferontherapie profitieren. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Daten reichen nicht zu einer klaren Empfehlung aus. In der Metaanalyse von Wheatley et al., einer Analyse des Sunbelt-Trials [McMasters 2001] und einer aktuellen Zusammenfassung zweier EORTC-Studien [Eggermont and Robert 2011], wird ein Vorteil für Patienten mit ulzeriertem Primärtumor sowie in den letzteren Ar-

beiten auch für Patienten mit mikrometastatischem Lymphknotenbefall postuliert. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, ist eine randomisierte Studie der EORTC geplant.

Die **Pegylierung von Interferon-alpha** bewirkt bei gleicher biologischer Aktivität eine längere Halbwertszeit und ermöglicht damit eine nur wöchentliche Medikamentengabe im Vergleich zu konventionellem Interferon-alpha. Erstmals wurde pegyliertes Interferon-alpha (Dosierung von 6 µg/kg) in der EORTC-18991-Studie gegen Beobachtung untersucht. Nach 7 Jahren waren signifikant mehr Patienten im Therapiearm (39 % versus 35 %) ohne Rezidiv. Das Gesamtüberleben wurde durch die Therapie nicht beeinflusst [Eggermont et al. 2008b, Eggermont and Robert 2011]. In der EADO-Studie von Grob et al. wurde 100 µg pegyliertes Interferon-alpha direkt mit konventionellem niedrig dosiertem Interferon-alpha bei 898 Patienten verglichen. Es fanden sich nach 5 Jahren nahezu identische Überlebensraten in beiden Therapiearmen mit 65,9 % versus 64,8 % für das progressionsfreie Überleben und 71,1 % versus 72,6 % für das Gesamtüberleben. Unter Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha traten dagegen signifikant mehr Nebenwirkungen auf (Fatigue, Gewichtsverlust, Laborparameter). Eine Überlegenheit von pegyliertem Interferon-alpha konnte nicht gezeigt werden [Grob et al. 1998, Grob et al. 2012].

Unter Therapie mit Interferon treten dosisabhängige Nebenwirkungen auf, die teils mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten verbunden sind. Dies spiegelt sich in hohen Abbruchraten wieder, die mit bis zu 31 % [Eggermont et al. 2008b], bei den Niedrigdosisstudien mit bis zu 15 % [Hancock et al. 2004] berichtet werden. Bei bis zu 46 % der Patienten traten in der EORTC-18952-Studie Grad-3- oder -4-Toxizitäten auf [Eggermont et al. 2008b].

Häufige für die Patienten spürbare Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie grippeartige Symptome, im Verlauf Fatigue, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Depressionen. Sehr häufig berichten Patienten von einer erhöhten Reizbarkeit unter Therapie. Laborchemisch kann es zu einer Erhöhung der Leberwerte, zu Neutropenie und zu einer nach Absetzen der Therapie nicht immer reversiblen Störung der Schilddrüsenfunktion kommen.

**Zusammenfassend** zeigen alle Studien zusammen bei einer Patientenzahl von über 8000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferonschema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen Interferonschema gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in bestimmten Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadiums IIA nicht sinnvoll. Bei den be-

handelten Patienten ist mit Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen (unter einer Hochdosistherapie in höherem Maß als unter einer Niedrigdosistherapie) zu rechnen. Dies ist insbesondere in der adjuvanten Situation relevant, da ein großer Anteil der Patienten auch ohne Therapie rezidivfrei bleibt bzw. trotz Interferon ein Rezidiv erleidet. Derzeit ist die adjuvante Interferontherapie für Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko jedoch die einzige zugelassene und wirksame systemische Behandlung. Der Einsatz von Interferon-alpha soll deshalb mit den Patienten besprochen und abgewogen werden.

Tabelle 7: Übersicht randomisierte Studien zu Interferon-alpha in unterschiedlichen Dosierungen.

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

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

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

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

Tabelle 8: Vergleich Auftreten von Grad-3- und -4-Toxizität Hochdosis versus Niedrigdosis versus Beobachtung in der E1690-Studie [Kirkwood et al. 2000].

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

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

### 3.4.5. Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

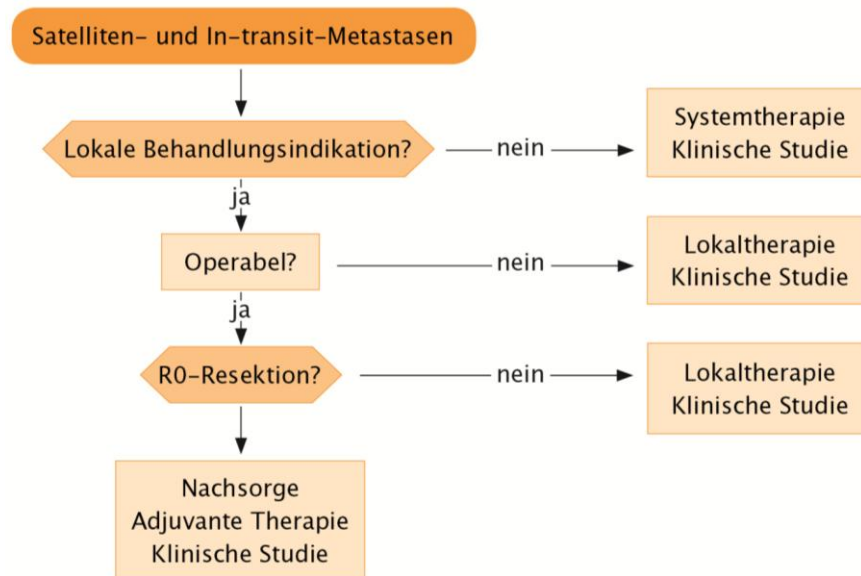


Abbildung 3: Algorithmus lokoregionaler Metastasen

**Lokaltherapie Optionen:** intraläsionale II-2-Therapie, Radiotherapie, intratumorale Elektrochemotherapie, lokale Immuntherapie mit DNCB oder DCP, isolierte Extremitätenperfusion, CO<sub>2</sub>-Laserablation.

### 3.4.6. Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen

3.4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Die chirurgische Therapie lokoregionaler Metastasen soll durchgeführt werden, wenn – bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung – dadurch perspektivisch eine makroskopische und mikroskopische vollständige Entfernung (R0-Resektion) der Metastasen möglich ist.
	Konsensstärke: 96 %



### *E. Dippel*

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

Kutane und subkutane regionale Metastasen gehören mit den regionalen Lymphknotenmetastasen zu den häufigsten initialen Metastasen. 21 % aller metastasierten Patienten zeigen zunächst In-transit- oder Satellitenmetastasen [Meier et al. 2002]. Insgesamt spricht das Auftreten von In-transit-Metastasen für eine ungünstige Prognose. Bei Primärmelanomen mit In-transit- und Satellitenmetastasen wird in 41 % auch ein positiver Wächterlymphknoten beobachtet [Kretschmer et al. 2006]. Dennoch überleben in Abhängigkeit von der primären Tumordicke 12–60 % der Patienten mehr als 5 Jahre.

Im Falle von solitären oder wenigen Hautmetastasen auf der In-transit-Strecke ist das therapeutische Ziel kurativ. Deshalb sollte eine Exzision mit histologischer Schnitt- randkontrolle durchgeführt werden, wenn damit eine R0-Situation erreicht werden kann (makroskopisch und mikroskopisch vollständige Entfernung aller Metastasen). Exzisionen von multiplen Hautmetastasen sollten kritisch abgewogen werden, wenn eine vollständige Exzision wenig wahrscheinlich ist. Liegen inoperable multiple lokoregionale Hautmetastasen im Bereich einer Extremität vor, kommt eine regionale Chemotherapie als isolierte Extremitätenperfusion in Betracht [Turley et al. 2011]. Dies ist im Allgemeinen eine palliative Maßnahme, wenngleich eine Subgruppe von Patienten ein langfristiges (> 1 Jahr) tumorfreies Überleben erreicht. Metastasen, die nicht im Perfusionsgebiet liegen, können durch lokale Applikationen von immunmodulatorischen oder zytostatischen Substanzen behandelt werden. Zur lokalen Tumorkontrolle können auch andere Verfahren wie Strahlentherapie, Elektrochemotherapie, Kryochirurgie oder Laserdestruktion zur Anwendung kommen. Eine prinzipielle Überlegenheit des einen gegenüber dem anderen Verfahren ist nicht erwiesen. Der Einsatz hängt von patientenindividuellen Faktoren ab.

### 3.4.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

3.4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Chadha et al. 1990, Overgaard et al. 1986, Overgaard et al. 2009, Overgaard and Overgaard 1987, Seegenschmiedt et al. 1999]
	Konsensstärke: 100 %

#### *P. Feyer*

Die vorliegenden Studiendaten zum malignen Melanom zeigen ein gutes Ansprechen von Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Einsatz der lokalen Radiotherapie [Chadha et al. 1990, Overgaard et al. 2009]. In-transit- und Satellitenmetastasen können eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie darstellen. Eine palliative dosisadaptierte Strahlentherapie führt zu einer Verkleinerung der Befunde, wobei kleinere Läsionen bessere Ansprechraten und länger andauernde Remissionen zeigen [Katz 1981, Konefal et al. 1987, Mameghan and Knittel 1988]. Bei oberflächlichen Tumoren bietet sich eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen an. Tiefer gelegene Tumoren werden nach CT-gestützter 3-D-Planung mit Photonen bestrahlt. Die Dosierung wird prognoseabhängig mit  $5 \times 4$  Gy,  $10 \times 3$  Gy oder 20- bis 25-mal 2 Gy gewählt [Seegenschmiedt et al. 1999]. Durch zusätzliche Anwendung der Hyperthermie können die „Complete-Response“-Raten bis auf 62 % gesteigert werden [Overgaard et al. 2009]. In ausgewählten Fällen findet die Brachytherapie im HDR-Verfahren Anwendung [Chadha et al. 1990].

### 3.4.8. Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

<b>3.4.8.a</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.
	Konsensstärke: 95 %

<b>3.4.8.b</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt werden, wobei die höchsten Ansprechraten für die intratumorale Injektion von Interleukin 2, die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin und die lokale Immuntherapie mit DNCB oder DCP beschrieben sind.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Byrne et al. 2005, Damian et al. 2009, Dehesa et al. 2009, Gaudy et al. 2006, Green et al. 2007, Radny et al. 2003, Rols et al. 2000, Sersa et al. 2000, Strobbe et al. 1997, Weide et al. 2010]
	Konsensstärke: 95 %

#### *J. Hassel*

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

Sobald die Zahl der Satelliten- und In-transit-Metastasen 5–10 überschreitet, ist eine operative Entfernung schwierig und andere Verfahren zur lokalen Kontrolle der Meta-

stasen werden angewandt. Hier können lokale Behandlungen wie Kryotherapie und Strahlentherapie erwogen werden. Studien zum Ansprechen und zu den Langzeitergebnissen liegen für diese lokalen Therapieformen nicht vor. Auch medikamentöse Therapieverfahren kommen in Betracht. Am besten untersucht ist die intratumorale Behandlung mit Interleukin 2, für die eine hohe Rate an kompletten Remissionen beschrieben wurde. Topische Behandlungen mit Imiquimod und mit obligaten Kontaktallergenen wie Dinitrochlorobenzol (DNCB) oder Diphencyprone (DCP) sind ebenfalls wirksam. Zudem gibt es die Möglichkeit der Elektrochemotherapie.

Wenn mit lokalen oder topischen Therapien eine Tumorkontrolle bei multiplen und größeren In-transit- oder Satellitenmetastasen nicht mehr möglich ist, kommt die hypertherme Extremitätenperfusion in Betracht. Dieses Verfahren ist aufwendig und auch mit größeren Risiken für den Patienten verbunden, die bis zur Notwendigkeit der Amputation einer perfundierten Extremität reichen können.

### **Immuntherapie**

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

Die intratumorale Therapie mit IL 2 ist eine sehr wirksame lokale Immuntherapie, bei der Ansprechraten von über 80 % bei Applikation 2- bis 3-mal in der Woche über 2-57 Wochen (3-18 MIU/Sitzung) berichtet wurden. Weide et al. behandelten 51 Patienten mit insgesamt 917 In-transit-Metastasen und erreichten eine lokale „Complete Response“ (CR) in 69 %, bezogen auf die injizierten Metastasen waren es 79 % CR und 1 % „Partial Response“ (PR) [Weide et al. 2010]. Eine mögliche systemische Wirkung von intratumoralem IL 2 legt eine nachfolgende Auswertung nahe, die ein unerwartet langes Überleben und ein unerwartetes gutes Ansprechen auf eine nachfolgende Chemotherapie gezeigt hat [Weide et al. 2011]. Radny et al. [Radny et al. 2003] behandelten in der Vorgängerstudie 24 Patienten mit insgesamt 245 In-transit-Metastasen und erreichten eine CR in 62 % und eine PR in 21 % der Patienten, bezogen auf die injizierten Metastasen waren es 85 % CR und 6 % PR. Auch in kleineren Fallserien konnte ein gutes Ansprechen nach intratumoraler IL-2-Therapie gezeigt werden [Bong et al. 2002, Dehesa et al. 2009, Green et al. 2007].

Ein weiterer Ansatz ist das Stimulieren einer Immunreaktion durch das Auslösen einer obligaten Kontaktallergie durch Dinitrochlorobenzol (DNCB) oder Diphencyprone (DCP). Strobbe et al. [Strobbe et al. 1997] kombinierten die 4-wöchige lokale DNCB-Applikation mit 2%iger Lösung mit einer anschließenden Chemotherapie mit DTIC bei 59 Patienten. Dies führte in 37 % der Patienten zu einem lokalen Ansprechen der Therapie. In einer retrospektiven Analyse von 72 Patienten, die mit DNCB in Kombination mit DTIC i.v. behandelt wurden, fanden Terheyden et al. [Terheyden et al. 2007] eine

Ansprechrate von 62 % bei Stadium-III-Patienten, allerdings bloß 9 % bei Stadium-IV-Patienten, was der Ansprechrate von DTIC alleine nicht überlegen ist.

### **Elektrochemotherapie**

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

Sersa et al. [Sersa et al. 2000] verglichen die intratumorale Applikation von Cisplatin mit und ohne anschließende Elektroporation. In dieser Studie konnten durch die Elektroporation die objektiven Remissionen von 38 % in der Cisplatin-Gruppe (27 Metastasen) auf 78 % in der Kombinationsgruppe (82 Metastasen) gesteigert werden. Darüber hinaus war die lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren mit 77 % in der Kombinationsgruppe gegenüber 19 % in der Cisplatin-Gruppe deutlich verbessert ( $p < 0,0001$ ). Unter Anwendung einer intratumoralen Bleomycin-Applikation wurden Ansprechraten zwischen 77 und 87 % erreicht [Byrne et al. 2005, Gaudy et al. 2006], wobei Byrne et al. nach einmaliger Behandlung bei 54 Metastasen von 19 Patienten sogar in 72 % komplette Remissionen erzielten.

### **Intratumorale zytotoxische Therapie**

Intratumoral injiziertes Bengalrosa, ein Fluoreszeinderivat, hat eine Ansprechrate von 48 % bei 11 Patienten mit großen Metastasen gezeigt [Thompson et al. 2008]. Eine klinische Phase-III-Studie ist in Planung. Die Anwendung ist in Deutschland derzeit problematisch, da Bengalrosa nicht im Europäischen Arzneimittelbuch monographiert und nur als Chemikalie erhältlich ist. Bengalrosa ist damit nicht zur Anwendung am Menschen bestimmt und die Reinheit des Präparates nicht gesichert.

### **Historische Verfahren**

Bei den Interferonen wurden Interferon-alpha, -beta und auch -gamma intratumoral eingesetzt. Interferon-alpha 3-mal/Woche intratumoral erreichte bei 51 Patienten eine Ansprechrate von 47 % lokal und 17,5 % systemisch für nicht injizierte Metastasen [von Wussow et al. 1988]. Bei Beta-Interferon, das sich gegenüber Interferon-alpha durch eine hohe Gewebegängigkeit auszeichnet, lag die Ansprechrate bei 10 Patienten bei 50 % [Fierlbeck et al. 1992], bei deutlich geringeren Nebenwirkungen. Khorana et al. [Khorana et al. 2003] führten bei 11 Patienten eine intratumorale Therapie mit Adeno-

Interferon-gamma (TG1041) durch, einem transgenen Adenovirus als Vektor für eine lokale Interferon-gamma-Produktion, allerdings ohne nennenswerte klinische Effektivität. Vergleichende Studien der verschiedenen Substanzen fehlen.

Eine intratumorale Immuntherapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) wurde in mehreren Fallserien versucht. Dabei konnten je nach Ansatz Ansprechraten zwischen 45 % [Nathanson et al. 1979] und 74 % [Storm et al. 1979] erreicht werden. In einer Metaanalyse mit Daten aus 15 kleinen, nicht kontrollierten Studien von 1966–1992 mit BCG fanden Tan und Ho [Tan and Ho 1993] in 19 % eine CR und in 26 % eine PR.

### 3.4.9. Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen

3.4.9.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Bei Patienten mit multiplen, rasch rezidivierenden Haut- und subkutanen Metastasen (Satellitosis, In-transit-Metastasen, lokale Metastasen), die auf Arm oder Bein beschränkt sind, sollte die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion überprüft werden, wenn durch andere Maßnahmen (z. B. wiederholte Exzision, CO <sub>2</sub> -Laserablation) die Metastasen nicht zu kontrollieren sind.
	Konsensstärke: 100 %

#### *P. Hohenberger*

Das Behandlungsziel im Falle des Eintretens des beschriebenen Metastasierungstyps ist die lokale Kontrolle. Es besteht ein sehr unterschiedliches individuelles Ausbreitungsmuster der Metastasen und eine unterschiedlich rasche Progression. Rezidivierende Metastasen können durch eine Vielzahl von Methoden wie Resektion, CO<sub>2</sub>-Laserablation, Kryotherapie, intraläsionale Injektionen, regionale medikamentöse Therapie oder immunmodulatorisch wirksame Substanzen oder Bestrahlung behandelt werden [Gaudy et al. 2006, Hayes et al. 2004]. Es besteht keine Evidenz, dass eine Methode der anderen überlegen ist oder bessere Ergebnisse erbringt als die Resektion von Metastasen, wenn dies technisch als R0-Resektion möglich ist [Stevens et al. 2000]. Das Management dieser Patienten hängt stark von der anatomischen Lokalisation der Metastasen ab.

Die isolierte Extremitätenperfusion ist eine Standardbehandlung. Das technisch aufwendige Verfahren hat die chirurgische, vaskuläre Isolierung der Extremität mit Etablierung eines gesonderten Kreislaufs unter Vollnarkose zum Ziel. Innerhalb des Perfusionskreislaufs wird eine milde Gewebethermie von 39–40 °C induziert und durch nuklearmedizinische Verfahren sichergestellt, dass keine Leckage zum systemischen Kreislauf besteht. Im Perfusionskreislauf wird dann 10 mg Melphalan/Liter perfundiertem Extremitätenvolumen, ggf. in Kombination mit 3–4 mg rhTNF-alpha („recombinant human necrosis factor alpha“) über 90 Minuten appliziert. Andere zur Anwendung kommende Substanzen sind Cisplatin oder Dacarbazin. Postoperative Komplikationen wie Rötung, Überwärmung, Blasenbildung und Desquamation der Hornhaut sind typisch. Eine Rhabdomyolyse bis hin zum Kompartmentsyndrom sowie eine kardiale Belastung bei Applikation von rhTNF-alpha können auftreten.

Die vor allem in Australien zur Anwendung kommende isolierte Extremitäteninfusionstherapie („isolated limb infusion“, ILI) [Thompson et al. 1998, Thompson et al. 2008] ist weniger invasiv, benötigt keine Vollnarkose und kann ggf. wiederholt appliziert werden [Beasley et al. 2008], ist jedoch hinsichtlich der medikamentösen Therapie limitiert (kein TNF-Einsatz).

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

#### **Klinische Aspekte zur Indikationsstellung**

Die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion („isolated limb perfusion“, ILP) kann prinzipiell in den Stadien IIIB, IIIC und IV gestellt werden. Sie sollte auf jeden Fall vor einer Gliedmaßenamputation (z. B. wegen Exulzeration eines Melanomrezidivs) geprüft werden [Hayes et al. 2004, Moreno-Ramirez et al. 2010].

Patienten mit In-transit-Metastasen weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 25 % auf [Balch et al. 2009]. Eine isolierte Extremitätenperfusion oder die isolierte Extremitäteninfusionstherapie ermöglicht eine Rate an kompletten oder partiellen, dauerhaften Remissionen.

In einem systematischen Review von 22 Studien mit 2018 analysierten Patienten mit nahezu ausschließlich Beobachtungsstudien [Moreno-Ramirez et al. 2010] wurden die Ergebnisse der Extremitätenperfusion mit einer medianen kompletten Remissionsrate (CR) von 58 % und einer Ansprechrate (PR + CR) von 90 % berichtet. Die Ansprechrate für eine ILP mit Melphalan alleine liegt niedriger als bei Anwendung von Melphalan und rhTNF-alpha (46 % vs. 69 %). In einer randomisierten Studie, die die alleinige ILP mit Melphalan mit der Therapie von Melphalan und rhTNF-alpha verglich [Cornett et al. 2006], konnte kein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gefunden werden. Allerdings wurde die Studie auf Anraten des DSMB abgebrochen. Die Rate kom-

pletter Remissionen im TNF/Melphalan-Arm betrug 42 % gegenüber 20 % im Melphalan-Arm ( $p = 0,1$ ). Prädiktive Parameter des Ansprechens insbesondere für eine CR sind das Stadium, die Zahl der In-transit Metastasen ( $< 10$ ) und ein maximaler Tumordurchmesser von  $< 4$  cm [Deroose et al. 2011, Moreno-Ramirez et al. 2010]. Es gibt Hinweise, dass bei großvolumigen Melanommetastasen („bulky disease“) eine ILP mit TNF effektiver sein kann als eine ILP mit Melphalan alleine [DeRose et al. 2011, Marsden et al. 2010].

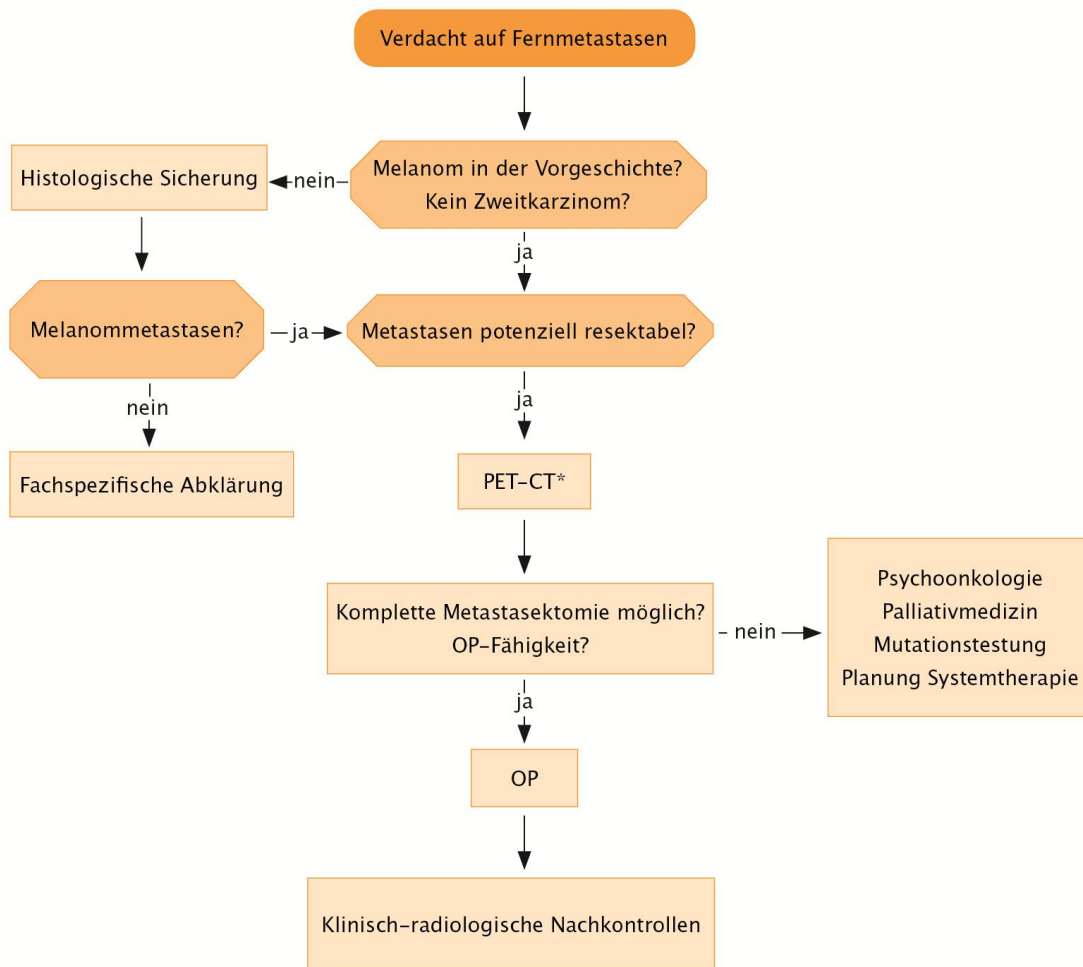
Die Rezidivrate nach Erreichen einer CR durch ILP wird nicht in allen Studien evaluiert. Die mediane rezidivfreie Zeit beträgt 10,5 Monate [Moreno-Ramirez et al. 2010].

Die Langzeitergebnisse der Extremitätenperfusion sind stadienabhängig. So berichten Deroose et al. für das Stadium IIIB eine 10-Jahres-Überlebensrate von 31 %. Bei Patienten, bei denen eine ILP im Stadium IIIC vorgenommen wird, muss mit einer relativ raschen systemischen Progression (mediane systemische progressionsfreie Zeit 11 Monate gegenüber 55 Monaten bei ILP) im Stadium IIIB gerechnet werden. Patienten mit einer kompletten Remission nach ILP weisen ein erkrankungsspezifisches medianes Überleben von median 44 Monaten auf [Deroose et al. 2011]. Die Extremitätenperfusion stellt bei Patienten mit multiplen In-transit-Metastasen, Satellitosis und Weichgewebemetastasen eines Melanoms eine effektive, aber aufwendige Behandlungsmöglichkeit dar, wenn andere lokaltherapeutische Maßnahmen nicht zur Tumorkontrolle führen.



## 3.5. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

### 3.5.1. Algorithmus initiales Stadium IV



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

Abbildung 4: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen.

### 3.5.2. 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 mit einschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen.

Tabelle 9: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
MRT Kopf	Ja	GCP	–
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf)*	Ja	B	1a
Abdomen-Sonographie	Ja	0	3b
Lymphknoten-Sonographie	Ja	0	1a
Skelettszintigraphie	Ja	GCP	–
Tumormarker S100B	Ja	A	1a
Tumormarker LDH	Ja	A	1b
Konsensstärke: 95 %			

\*PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper)

### 3.5.2.1. Abdomen–Sonographie bei Fernmetastasierung

3.5.2.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>0</b>	Die Abdomen–Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen durchgeführt werden. Die Methode ist allerdings hinsichtlich der Detektion von Fernmetastasen der MRT, CT und PET bzw. PET/CT unterlegen.
Level of Evidence  <b>3b</b>	De–novo–Recherche: [Dietlein et al. 1999, Kuan et al. 1988, Stas et al. 2002]
	Konsensstärke: 100 %

#### *H.–P. Schlemmer*

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

### 3.5.2.2. Lymphknoten–Sonographie bei Fernmetastasierung

3.5.2.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>0</b>	Die lokoregionale Lymphknoten–Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen eines malignen Melanoms durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>1a</b>	De–novo–Recherche: [Bafounta et al. 2004, Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 92 %

#### *H.–P. Schlemmer*

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

Eine Metaanalyse [Bafounta et al. 2004] von 12 Studien mit insgesamt 6642 Patienten im Stadium AJCC I–II (5 Studien), III (6 Studien) und IV (1 Studie) belegt, dass hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen die Lymphknoten–Sonographie der Palpation überlegen ist. Eine diagnostische Studie mit 100 konsekutiven Patienten [Hafner et al. 2004] fand eine Sensitivität regionärer Lymphknotenmetastasen von nur 8 % bei einer Spezifität von 88 %. Bei neu aufgetretenen und palpablen Lymphknoten wurde mit einer Studie mit kleiner Fallzahl (52 Patienten) eine Genauigkeit von 89 % hinsichtlich der Detektion von Metastasen berichtet [Uren et al. 1999]. Wie Jimenez–

Requena [Jimenez-Requena et al. 2010] bestätigten auch Xing et al., dass die Lymphknoten-Sonographie die höchste Treffsicherheit und höchste diagnostische Aussagekraft für das initiale Staging und die Rezidivdiagnostik der regionalen Lymphknoten besitzt [Xing et al. 2011].

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

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

### 3.5.2.3. Schnittbildgebung bei Fernmetastasierung

3.5.2.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence  <b>1a</b>	Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET/CT den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.
	De-novo-Recherche: [Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 100 %

#### *H.-P. Schlemmer*

Xing et al. zeigte in einer Metaanalyse, dass die PET/CT das sensitivste und spezifischste Verfahren zu Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen ist [Xing et al. 2011]. Aus den Vergleichsstudien zur Detektion von extrazerebralen Metastasen beim malignen Melanom im fernmetastasierten Stadium zwischen PET/CT versus Ganzkör-

per-MRT und Ganzkörper-MRT versus Ganzkörper-CT ist die PET/CT der Ganzkörper-MRT und die Ganzkörper-MRT der Ganzkörper-CT überlegen [Pfannenberg et al. 2007]. Dies gilt jedoch für spezialisierte Zentren. Für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung ist die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen, sodass alternativ zur PET/CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

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

#### 3.5.2.4. MRT Kopf bei Fernmetastasierung

3.5.2.4.	Konsensbasiertes Statement
<b>GCP</b>	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.
	Konsensstärke: 96 %

#### *H. Schlemmer, M. Ganten*

Wie bereits ausgeführt, ist die Schädel-MRT generell hinsichtlich der Detektion von zerebralen Metastasen empfindlicher als die CT und FDG-PET/CT. Die derzeit publizierten Studien bei Patienten mit malignem Melanom besitzen jedoch ein geringes Evidenzlevel mit inhomogenen Patientenkollektiven und legen die Durchführung einer Schädel-MRT nur bei Patienten im Stadium III-IV sowie bei Patienten, bei denen die Detektion von Hirnmetastasen das adjuvante Therapieregime verändern würde, nahe [Fogarty and Tartaglia 2006, Schlamann et al. 2008].

### 3.5.2.5. Skelettszintigraphie bei Fernmetastasierung

3.5.2.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit Knochenschmerzen kann eine Skelettszintigraphie zusätzlich zur Abklärung einer Skelettmetastasierung eingesetzt werden.
	Konsensstärke: 92 %

#### *S. Reske*

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

### 3.5.2.6. S100B und LDH bei Fernmetastasierung

3.5.2.6.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Mocellin et al. 2008, Paschen et al. 2009]
	Konsensstärke: 92 %

3.5.2.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	LDH soll als Teil der aktuellen AJCC-Klassifikation bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.
Level of Evidence  <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Agarwala et al. 2009, Balch et al. 2009, Deichmann et al. 1999]
	Konsensstärke: 92 %

*C. Kochs, D. Schadendorf*

#### **S100B**

Die Metaanalyse von Mocellin konnte zeigen, dass S100B-Positivität bei Patienten mit malignem Melanom (Stadium I-IV) ein signifikant erhöhtes Risiko für ein schlechteres Überleben darstellt (HR = 2,23;  $p > 0,0001$ ). Bei den Studien mit Melanompatienten im Stadium IV wurde – im Gegensatz zu Studien mit Patienten im Stadium I-III – eine relevante Heterogenität beobachtet. Das Meta-Risiko war jedoch, unabhängig von der Subgruppe, immer signifikant höher bei Patienten, die S100B-positiv getestet waren [Mocellin et al. 2008]. Eine positive Korrelation zwischen TNM-Stadium und Positivität des Serummarkers wurde bestätigt. Der Anteil der Patienten, die positiv für S100B getestet wurden, steigt signifikant an, vergleicht man Studien mit Patienten im Stadium I-III (13,4 %, Stadium I-IV (28,3 %) bzw. Stadium IV (41,8 %) alleine ( $p < 0,0001$ ). Eine signifikante Korrelation von S100B-Werten und Tumorstadium zeigte auch Paschen et al. in einer prognostischen Studie an 208 Patienten (54 im Stadium III, 129 im Stadium IV) ( $p < 0,0001$ ) [Paschen et al. 2009]. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Sensitivität von S100B im Stadium IV: In einer diagnostischen und prognostischen Studie, in der Blutproben von 90 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Melanometastasen untersucht wurden, betrug sie 94,1 %. In einer vorherigen Studie lag sie bei 89,4 %, die Spezifität bei 84,8 % [Andres et al. 2004]. Schultz et al. zeigten eine Sensitivität von S100B von 69 % bei einem Cut-off von 0,3 µg/l [Schultz et al. 1998], Brouard et al. eine von 86 % [Brouard et al. 2000].

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



## LDH

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

Nach der aktuellen AJCC-Klassifikation [Balch et al. 2009] ist LDH regelhaft bei Eintritt in das Stadium IV zu bestimmen. Anhand der Daten der AJCC Melanoma Staging Database 2008 wurde ein erhöhter LDH-Spiegel bei Patienten im Stadium IV als hochsignifikanter und unabhängiger Prognoseparameter für das Überleben identifiziert. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten für Stadium-IV-Patienten mit normalen Serum-LDH-Spiegeln zum Zeitpunkt der Diagnose betragen 65 % bzw. 40 % verglichen mit 32 % bzw. 18 % für Patienten mit erhöhten Serum-LDH-Leveln ( $p < 0,0001$ ).

Ein Zusammenhang zwischen ansteigenden Serum-LDH-Leveln (selbst wenn diese im Normbereich lagen) und schlechterem Überleben konnte auch in einer Auswertung von zwei großen randomisierten Studien mit Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkrankung (Oblimersen GM301 ( $n = 760$ ), EORTC 18951 ( $n = 325$ )) nachgewiesen werden [Agarwala et al. 2009].

Deichmann et al. [Deichmann et al. 1999] untersuchten Serumspiegel verschiedener Tumormarker hinsichtlich ihres Potenzials, zwischen progressiver und nicht progressiver Melanomerkrankungen zu unterscheiden. Ausgewertet wurden die Daten von 71 konsekutiven Patienten im Stadium IV. Für LDH ergab sich bei progressiver Erkrankung eine Sensitivität von 79 % (S100B 91 %) und eine Spezifität von 92 % (S100B 76 %). In der Regressionsanalyse zeigte sich LDH als einziger statistisch signifikanter Marker für eine progressive Erkrankung [Deichmann et al. 1999].

### 3.5.3. Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom

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

### *S. Reske*

Patienten mit okkultem primärem Melanom haben meistens einen Nodalbefall, eine Weichteilmetastase oder einen disseminierten systemischen Befall. Bei Fehlen eines Primärtumors wird die Diagnose durch histopathologische Untersuchung des Lymphknotens oder der Metastase gestellt, die die Merkmale eines Melanoms aufweist. Eine klinische, ophthalmologische, otorhinologische und koloskopische Untersuchung auf der Suche nach einem Primärtumor des Auges, des Innenohrs oder möglicherweise des Darmtraktes ergeben in der Regel keinen Tumornachweis [Schlagenhauff et al. 1997]. Die nachweisbaren Lymphknoten oder Metastasen sollten unabhängig von der fehlenden Nachweisbarkeit eines Primärtumors sachgerecht den Leitlinien entsprechend behandelt werden. Auch eine vorangehende **Ausbreitungsdiagnostik folgt den Standards beim Melanom im Stadium III bzw. IV** [Lowes et al. 1997, Prens et al. 2011, Tefany et al. 1991].

Bei einigen Patienten kann der Primärtumor in einer nicht kutanen Lokalisation wie im Auge, im Ohr, im Darmtrakt verborgen sein, bei der Mehrzahl der Patienten jedoch ist es wahrscheinlich, dass der Primärtumor durch das Immunsystem des Wirtes durch aktivierte Lymphozyten zerstört wurde [Lowes et al. 1997, Tefany et al. 1991]. Es ist wahrscheinlich, dass eine komplette Regression in 10–20 % der Melanome erfolgt, obwohl nur diejenigen Tumorerkrankungen diagnostizierbar sind, bei denen der Primärtumor Metastasen gebildet hatte (ungefähr 5 % der Melanome). Zwei Studien konnten für Patienten mit okkultem Melanom eine bessere 5- [Lee et al. 2008] bzw. 1-Jahres-Überlebensrate [Vijuk and Coates 1998] nachweisen als für Patienten mit bekanntem Primarius. Dies lässt auf eine intrinsisch vorteilhaftere Wirts-/Tumorinteraktion bei Patienten mit okkultem Primärtumor schließen. FDG-PET/CT detektiert beim Staging von Patienten mit okkultem Primärtumor in ca. 30 % der Patienten zusätzliche Melanommetastasen, die Rate falsch positiver PET/CT-Befunde beträgt ca. 5 % [Tos et al. 2011].

### 3.5.4. Molekularpathologische Diagnostik

3.5.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Beim Nachweis von BRAF- und c-kit-Mutationen stehen therapeutisch spezifische Inhibitoren zur Verfügung. Ab Stadium IIIB sollte auf Mutationen (c-kit nur bei ALM und Schleimhautmelanom) getestet werden.
	Konsensstärke: 100 %

#### *C. Rose*

Zunehmend kommen neue, wirksame Medikamente in der Therapie des metastasierten Melanoms zum Einsatz, die gezielt die Mutation aktivierender Onkogene inhibieren. Voraussetzung vor Gabe dieser Medikamente ist der molekularbiologische Nachweis einer entsprechenden Mutation, der am Paraffinmaterial durchgeführt werden kann. Da diese Medikamente z. Zt. im Stadium der Fernmetastasierung oder bei chirurgisch nicht mehr resektablen Tumoren zum Einsatz kommen, soll eine Testung erst bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden [Garbe et al. 2011b]. Die Testung wird am besten am Gewebe aktueller Metastasen durchgeführt, um sicherzustellen, dass der zu behandelnde Tumor auch die Mutation aufweist.

Das bei malignen Melanomen am häufigsten mutierte Onkogen ist BRAF. Es ist bei etwa 50 % der Primärmelanome nachweisbar [Goel et al. 2006]. Eine Behandlung mit selektiven BRAF-Inhibitoren zeigt in 48 % der Patienten ein objektives klinisches Ansprechen auf die Therapie [Chapman et al. 2011].

Bei ca. 5 % der akralen und mukosalen Melanome findet sich eine aktivierende kit-Mutation. Beim Nachweis der entsprechenden Mutation kann mit c-kit-Inhibitoren behandelt werden. Eine Testung auf die entsprechende Mutation soll sich auf die Subgruppe dieser Melanome beschränken [Carvajal et al. 2011, Guo et al. 2011]. Falls in der Zukunft auch zielgerichtete Medikamente bei N-RAS-Mutation zur Verfügung stehen, sollten auch hier entsprechende Testungen durchgeführt werden. Eine aktivierende N-RAS-Mutation lässt sich in ca. 15 % der malignen Melanome nachweisen [Eggermont and Robert 2011].

### 3.5.5. Operative Therapie von Fernmetastasen

3.5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Jeder Patient mit Metastasen eines malignen Melanoms bedarf einer interdisziplinären Entscheidung zur Indikation für eine operative Therapie. Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar ist und <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt</li> <li>• positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfrenen Intervalls)</li> <li>• andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind</li> </ul>
Level of Evidence  <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Brand et al. 1997, Leo et al. 2000, Sanki et al. 2009]
	Konsensstärke: 100 %

#### *P. Hohenberger, L. Swoboda*

Für die chirurgische Therapie von Fernmetastasen bei malignem Melanom liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Bevor man die Indikation für einen chirurgischen Eingriff stellt, sollte Klarheit über das Ausmaß der Tumorausbreitung bestehen, z. B. durch bildgebende Verfahren im zeitlichen Verlauf [Delaunay et al. 1991, Leo et al. 2000, Mathisen et al. 1979, Petersen et al. 2007].

Prospektive Daten wurden in adjuvanten Therapiestudien gewonnen, bei denen Patienten wegen neu aufgetretener Fernmetastasen operiert werden mussten [Morton et al. 2007]. In der Sammelanalyse der systemischen Therapie von Fernmetastasen zeigt sich, dass Patienten mit Haut- und Subkutanmetastasen ein günstigeres Überleben haben als solche mit Lungen- oder viszeralen Metastasen [Manola et al. 2000]. Darüber hinaus liegen die Daten retrospektiver Fallsammlungen vor, die die Metastasenresektion für Patienten mit Fernmetastasen in der Haut, den Weichgeweben,

des Abdomens (Dünndarm und Leber), der Nebenniere, der Lunge evaluierten. Für Lungenmetastasen können die Langzeitdaten des „International Registry of Lung Metastases“ (5206 Patienten, darunter 328 mit einem malignen Melanom) herangezogen werden [Leo et al. 2000].

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

In allen analysierten Metastasenlokalisationen (Lunge, Nebenniere, Dünndarm, Leber, Gehirn) zeigte sich, dass neben der Dauer des metastasenfreien Intervalls die Metastasenanzahl sowie das initiale Tumorstadium prognoserelevant waren [Brand et al. 1997, Sanki et al. 2009]. Diese Surrogatparameter der Tumorbiologie sind nützliche Informationen, die in die Entscheidungsfindung der Indikationsstellung zur Metastasenresektion einfließen.

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

Für die nachfolgenden Metastasen-Lokalisationen finden sich umfangreichere Daten:

#### **Lungenmetastasen**

Bei ca. 13 % bis 19 % aller Patienten mit einem malignen Melanom sind 5 Jahre nach Diagnosestellung Lungenmetastasen nachweisbar [Harpole, Jr. et al. 1992, Petersen et al. 2007]. Die Überlebensraten nach 2 Jahren betragen 14 %, nach 5 Jahren lebten noch 6 % der Patienten [Petersen et al. 2007]. Retrospektive Studien zeigten, dass bei Patienten mit vollständiger Resektion (R0) pulmonaler Melanommetastasen 5-Jahres-Überlebensraten von 21 % [Petersen et al. 2007] bzw. bis zu 33 % [Andrews et al. 2006, Leo et al. 2000, Neuman et al. 2007] erreicht werden konnten. Hingegen bestanden bei inkompletter Resektion (R1, R2) 5-Jahres-Überlebensraten von nur 13 % [Petersen et al. 2007] bzw. 0 % [Leo et al. 2000]. Auch Wiederholungseingriffe sind sinnvoll, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann [Petersen et al. 2007].

#### **Viszerale Metastasen**

Die Häufigkeit von viszeralen Metastasen beträgt bis zu 28 % bei Patienten im Stadium IV. Der Test auf okkultes Blut war bei dieser Patientengruppe bei der Metastasensuche hilfreich [Albert et al. 2011]. Bei einer intestinalen Metastasierung kann bei bis zu 63 % der Fälle eine potenziell kurative Resektion erfolgen mit geringer Morbidität. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit R0-Resektion beträgt bis zu 24 Monaten und die mediane erkrankungsfreie Zeit bis zu 13,1 Monaten [Chua et al. 2010, Sanki et al.

2009]. Für die Entscheidung zur Resektion ist die erwartete Komplexität des Eingriffs und potenzielle Morbidität von großer Bedeutung. In retrospektiven Studien zeigte sich, dass Patienten, die einer Resektion unterzogen wurden, eine bessere Überlebenszeit hatten als diejenigen, die im Rahmen systemischer Behandlungsprotokolle therapiert wurden [Berger et al. 1999, Ollila et al. 1996].

#### Hirnmetastasen

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

#### Weitere Metastasenlokalisationen

Nach Resektion von Lebermetastasen beim malignen Melanom wurden bei entsprechender Indikationsstellung mediane Überlebenszeiten von 28 Monaten berichtet [Pawlik et al. 2006]. Ein Langzeitüberleben von mehr als 5 Jahren wurde wiederholt beobachtet. In einer Analyse von Patienten mit solitären Metastasen der Nebenniere ließ sich ein mittleres Überleben von 60 Monaten erzielen [Branum et al. 1991].

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

### 3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

#### 3.5.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

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

#### *F. Meier, C. Garbe*

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV wird auf 8 Monate ( $\pm$  2 Monate) geschätzt [Balch et al. 2009], wobei eine große inter-

individuelle Variation besteht. Es besteht allgemeiner Konsens, dass für Melanometastasen die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanometastasen möglich ist. Für eine adjuvante Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion im Stadium IV liegen keine Daten vor. Ein Einschluss in eine klinische Studie sollte geprüft werden, empfohlen werden engmaschige klinische und radiologische Nachkontrollen.

3.5.6.2. Algorithmus medikamentöse Therapie im Stadium IV



\*Ipilimumab ist in Deutschland für die Erstlinientherapie nicht zugelassen

Abbildung 5: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.

### 3.5.6.3. Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF–Inhibitor)

*F. Meier, C. Garbe*

Bei 40–60 % der Melanome werden Mutationen in BRAF detektiert [Davies et al. 2002]. 90 % dieser Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (BRAFFV600E). Seltener sind andere BRAF–Inhibitor–sensitive Mutationen wie BRAFFV600K. Dies führt zu einer konstitutiven Aktivierung des RAF–MEK–ERK–Signaltransduktionsweges, der relevant ist für die Tumorentwicklung und –progression des Melanoms.

3.5.6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei BRAF–Inhibitor–sensitiver BRAF–Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF–Inhibitor durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	De–novo–Recherche: [Chapman et al. 2011, Hauschild et al. 2012]
	Konsensstärke: 76 %

Zur BRAF–Inhibition in metastasierten Melanompatienten lagen im Juni 2012 die Ergebnisse von zwei randomisierten klinischen Studien in Vollpublikation vor.

In einer Phase–III–Studie wurden Melanompatienten im Stadium IIIC–IV mit inoperablen, nicht vorbehandelten Metastasen und BRAFFV600E–Mutation mit dem BRAFFV600E–Kinaseinhibitor Vemurafenib (p.o. 960 mg 2 x tgl.) oder Dacarbazin (p.i. 1000 mg/m<sup>2</sup> KO alle 3 Wochen) behandelt [Chapman et al. 2011].

Das objektive Ansprechen betrug für Vemurafenib 48 % und für Dacarbazin 5 %. Die Dauer des Ansprechens konnte noch nicht bestimmt werden. Weiterhin führte Vemurafenib zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten nach 6 Monaten von 84 % im Vemurafenib–Arm im Vergleich zu 64 % im Dacarbazin–Arm.

Die zweite Phase–III–Studie untersuchte den BRAF–Inhibitor Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin bei 250 Patienten mit nicht vorbehandelten Metastasen und BRAFFV600E–Mutation und erbrachte vergleichbare Ergebnisse [Hauschild et al. 2012]. Das objektive



Ansprechen lag bei 50 % versus 6 %. Die Dauer des medianen Ansprechens betrug für Dabrafenib 5,5 Monate und konnte für Dacarbazin noch nicht bestimmt werden.

Bemerkenswert ist, dass insbesondere Melanompatienten mit hoher Tumorlast (M1c) von der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor profitierten. Die Dauer des Ansprechens ist jedoch aufgrund der Ausbildung von Resistenzmechanismen begrenzt und beträgt ca. 5–7 Monate.

Bei wenigen Lungenfiliae wird häufiger ein sehr gutes Ansprechen auf Chemotherapie gesehen, alternativ steht Ipilimumab zur Verfügung. Bei niedriger Tumorlast, geringer Dynamik und geringen klinischen Beschwerden können daher diese Therapieoptionen primär in Betracht gezogen werden.

BRAF-Inhibitoren sind für Melanompatienten mit BRAF-Wildtyp kontraindiziert. Die empfohlene Dosis beträgt für das bereits zugelassene Vemurafenib 960 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion um mehr als 50 % wird nicht empfohlen.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter BRAF-Inhibition ( $\geq 30\%$ ) sind Arthralgie, Exanthem, Alopezie, Fatigue, Photosensitivität, Nausea, Pruritus, Papillome und Plattenepithelkarzinome, häufig vom Keratoakanthom-Typ.

Tabelle 10: Übersicht randomisierte Studie zu BRAF-Inhibitoren.

Studie	Design	Therapie- arme	Patienten (n)	Gesamt- überleben	Medianes progressi- onsfreies Überleben	Ansprech- rate*	Mediane Ansprech- dauer
Chapman et al. 2011	RCT, open label	Vemurafenib DTIC	337 338	Rate nach 6 Monaten: 84 % vs. 64 % HR 0,37 (95 % CI 0,26–0,55; p < 0,001) sign.	5,3 Monate vs. 1,6 Mo- nate HR 0,26 (95 % CI 0,20–0,33; p < 0,001) sign.	48 % vs. 5 %, p < 0,001, sign.	noch nicht bestimmbar
Hauschild et al. 2012	RCT, open label	Dabrafenib DTIC	187 63	HR 0,61 (95 % CI 0,25–1,48)	5,1 Monate vs. 2,7 Mo- nate HR 0,30 (95 % CI 0,18–0,51; p < 0,0001) sign.	50 % vs. 6 %	5,5 Monate vs. noch nicht be- stimmbar

RCT = randomized clinical trial, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, vs. = versus, sign. = signifikant

\*Ansprechrate: Komplette Remissionen plus partielle Remissionen (= Verkleinerung der Summe der Längsdurchmesser aller messbaren Metastasen um mehr als 30 %). (Hinweis: Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte in der Studie von Chapman et al. durch die Untersucher selbst, nicht verblindet.)

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

<b>3.5.6.4.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT-Kinaseinhibitor geprüft werden.
	Konsensstärke: 88 %

#### *F. Meier, C. Garbe*

Bisherige Beobachtungen aus Phase-II-Studien sprechen dafür, dass Patienten mit c-KIT-Aberration auf eine Behandlung mit einem c-KIT-Kinaseinhibitor ansprechen können [Carvajal et al. 2011, Guo et al. 2011]. Patienten mit einer c-KIT-Mutation in Exon 11 bzw. in Exon 13 sprachen am besten auf Imatinib (400 mg/d) an. Eine c-KIT-Mutation findet sich insgesamt selten, am ehesten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ödeme, Fatigue, Diarrhö, Appetitlosigkeit, Nausea, Neutropenie und Leberenzymerrhöhung. Insgesamt sind die Nebenwirkungen in der Regel mild bis moderat.

### 3.5.6.5. Immuntherapie im Stadium IV

<b>3.5.6.5.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Hodi et al. 2010, Robert et al. 2011]
	Konsensstärke: 79 %

**F. Meier, C. Garbe**

Ipilimumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen (CTLA-4) auf der T-Zelle blockiert, welches zuvor aktivierte T-Zellen negativ reguliert. Durch die Blockade von CTLA4 wird die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, Autoimmunität und die Antitumor-Immunität augmentiert. In einer Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III-IV mit Ipilimumab (3 mg/kg KG), einer Vakzine (gp100) oder mit Ipilimumab + gp100 behandelt [Hodi et al. 2010]. Die Studie ergab eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für den Ipilimumab-Arm und Kombinations-Arm von 10,1 bzw. 10,0 Monaten im Vergleich zum Vakzine-Arm mit 6,4 Monaten. Schwere (Grad 3 oder 4) immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei 10–15 % der Ipilimumab-behandelten Patienten bzw. bei 3 % der Vakzine-behandelten Patienten beobachtet. In einer weiteren Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem nicht vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III-IV mit Ipilimumab (10 mg/kg KG) plus Dacarbazin oder mit Dacarbazin behandelt [Robert et al. 2011]. Auch diese Studie zeigte für Ipilimumab plus Dacarbazin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (11,2 Monate) im Vergleich zur Monochemotherapie mit Dacarbazin (9,1 Monate). Schwere (Grad 3 oder 4) Nebenwirkungen wurden bei 56,3 % der mit Ipilimumab plus Dacarbazin behandelten Patienten bzw. bei 27,5 % der mit Dacarbazin behandelten Patienten beobachtet. Es werden vier Zyklen mit Ipilimumab 3 mg/kg KG p.i. über 90 Min. alle 3 Wochen empfohlen. Da Ipilimumab schwere immunvermittelte Nebenwirkungen induzieren kann, ist die Compliance des Patienten unabdingbar. Es treten insbesondere kutane (Exantheme), gastrointestinale (Colitis), hepatische (Hepatitis), endokrine (Hypophysitis) und neurologische Nebenwirkungen auf. Für das Nebenwirkungsmanagement wurden dezidierte Leitlinien ausgearbeitet, die u. a. in der Fachinformation eingesehen werden können. Da das Ansprechen auf Ipilimumab verzögert bis zu 12 Wochen und sogar Monate nach Therapiebeginn eintreten kann, wird die Beurteilung des Tumoransprechens auf Ipilimumab erst nach Abschluss der vier Applikationen empfohlen.

Tabelle 11: Übersicht randomisierte Studien zu Ipilimumab.

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

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

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

Zur spezifischen Immuntherapie im metastasierten Stadium liegen 2 randomisierte Studien vor. In einer Phase-III-Studie konnte für eine Vakzinierung mit Peptid-gepulsten dendritischen Zellen weder eine Verbesserung des Ansprechens noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber DTIC gezeigt werden [Schadendorf et al. 2006b]. In einer aktuellen Phase-III-Studie mit Hochdosis-IL-2-Therapie mit oder ohne Peptidvakzine (gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51) wurde bei der Kombinationstherapie eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrate und des progressionsfreien Überlebens beobachtet [Schwartzentruber et al. 2011]. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde nicht beobachtet (p = 0,06).

Die Kombination von Interferon-alpha mit Dacarbazin oder Temozolomid (Chemoimmuntherapie) wurde in 6 randomisierten Studien untersucht [Danson et al. 2003, Falkson et al. 1991, Falkson et al. 1998, Kaufmann et al. 2005, Young et al. 2001]. In einer älteren Studie von 1991 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate und des Gesamtüberlebens für 30 mit DTIC plus Interferon-alpha be-

handelte Patienten, allerdings waren in der Kontrollgruppe mehr männliche Patienten mit einer schlechteren Prognose [Falkson et al. 1991]. Alle anderen Studien konnten keinen Überlebensvorteil bei jedoch höherer Toxizität zeigen. Eine Chemoimmuntherapie sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden.

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

### 3.5.6.6. Monochemotherapie

3.5.6.6.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Avril et al. 2004, Bedikian et al. 2006, Bedikian et al. 2011, Chapman et al. 2011, Chauvergne et al. 1982, Falkson et al. 1991, Falkson et al. 1998, Kefford et al. 2010, McDermott et al. 2008, Middleton et al. 2000, O'Day et al. 2011, Patel et al. 2011, Ringborg et al. 1989, Robert et al. 2011, Schadendorf et al. 2006b, Thomson et al. 1993, Weber et al. 2011, Young et al. 2001]
	Konsensstärke: 85 %

3.5.6.6.b	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>1b</b>	Die Wirksamkeit von Temozolamid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent.
	De-novo-Recherche: [Avril et al. 2004, Middleton et al. 2000, Patel et al. 2011]
	Konsensstärke: 85 %

**F. Meier, C. Garbe**

In randomisierten klinischen Studien wurden die Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Vindesin, Detorubicin und Fotemustin als Einzelsubstanzen untersucht, jedoch ohne Placebokontrollarm. Für keine der Substanzen konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden. Das alkylierende Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) wurde bisher am meisten verwendet und gilt als Standard- bzw. Referenztherapeutikum für Patienten mit metastasiertem Melanom. Ein objektives Ansprechen wurde bei 5–12 % der Patienten in aktuellen Phase-III-Studien beschrieben, wobei nur einzelne Patienten dauerhaft ansprechen.

Temozolomid ist ein orales alkylierendes Zytostatikum mit dem gleichen aktiven Metaboliten und ähnlichem günstigem Nebenwirkungsprofil wie Dacarbazin. In Phase-III-Studien haben Temozolomid und Dacarbazin äquivalente Wirksamkeit gezeigt [Middleton et al. 2000, Patel et al. 2011]. Häufige Nebenwirkungen von Dacarbazin und Temozolomid sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. In einer Phase-III-Studie war Fotemustin hinsichtlich Überleben und Ansprechen gleichwertig zu Dacarbazin [Avril et al. 2004].

Tabelle 12: Übersicht Monochemotherapien für das metastasierte Melanom.

Medikament	Dosierung
Dacarbazin	800–1200 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 alle 3–4 Wochen oder 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1–5 alle 3–4 Wochen
Temozolomid	150–200 mg/m <sup>2</sup> oral Tag 1–5 alle 4 Wochen
Fotemustin	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1, 8, und 15 dann 5 Wochen Pause, Fortsetzung alle 3 Wochen

Quelle: S2 Leitlinie Melanom, 2007

## 3.5.6.7. Polychemotherapie

3.5.6.7.a	Evidenzbasiertes Statement
<b>1a</b>	Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.
	De-novo-Recherche: [Carter et al. 1976, Chapman et al. 1999, Chauvergne et al. 1982, Chiarion Sileni et al. 2001, Eigentler et al. 2003, Luikart et al. 1984, Moon et al. 1975, Ringborg et al. 1989]
	Konsensstärke: 85 %

3.5.6.7.b	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden.
	Konsensstärke: 84 %

**A. Pflugfelder**

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2003 wurden 7 randomisierte Studien gefunden, die eine Polychemotherapie mit DTIC verglichen [Eigentler et al. 2003]. Untersucht wurde jeweils im Vergleich zu DTIC alleine das Dartmouth-Schema (Dacarbazin, Carmustin, Cisplatin und Tamoxifen), die Kombination Vindesine und DTIC, die Kombination Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin, die Kombination Detorubicin und DTIC, die Kombination Carmustin und Vincristin, die Kombination Carmustin, Vincristin und DTIC, die Kombination Lomustin, Vincristin und DTIC sowie das BHD-Schema (Carmustin, Hydroxyurea und DTIC). Für das Dartmouth-Schema konnte in einer Studie ein signifikant verbessertes Ansprechen (18,5 % vs. 10,2 %,  $p = 0,09$ ) gezeigt werden. Jedoch wurde in keiner Studie eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht. Alle Vergleichsarme waren deutlich toxischer als eine DTIC-Monotherapie [Carter et al. 1976, Chapman et al. 1999, Chauvergne et al. 1982, Chiarion Sileni et al. 2001, Luikart et al. 1984, Moon et al. 1975, Ringborg et al. 1989].

Eine Polychemotherapie kann daher nicht als Standardtherapie der ersten Linie empfohlen werden.

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

Derzeit wird häufig das CarboTax-Schema eingesetzt, das in einer randomisierten Studie (CarboTax + Sorafenib/Placebo) eine überraschend lange progressionsfreie Überlebenszeit von 4 Monaten zeigte [Hauschild et al. 2009]. In weiteren prospektiven und retrospektiven Studien wurde ein medianes Gesamtüberleben je nach Anteil der M1c-Patienten von 7 bis 11 Monaten berichtet. Nur bei 2 von insgesamt 405 mit CarboTax in 7 Studien behandelten Patienten konnte eine komplette Remission erzielt werden. Für die Patienten stehen unter Therapie neben dem Stigma des Haarverlustes in den Tagen nach Infusion auftretende Gliederschmerzen, Fatigue sowie insbesondere im längeren Verlauf sensible Neuropathien im Vordergrund. Obligat eintretende Blutbildveränderungen erfordern eine engmaschige Überwachung und Therapie. Lebensbedrohliche allergischer Reaktionen können auf das Lösungsmittel Cremophor in Paclitaxel als auch auf Carboplatin auftreten. Eine entsprechende Prämedikation verringert das Risiko. Zusammenfassend besteht dringender Bedarf einer weniger toxischen, jedoch dennoch hoffnungsvermittelnden „Last-line“-Therapie.



Tabelle 13: Übersicht verschiedener Polychemotherapie-Schemata für das metastasierte Melanom.

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

Quelle: S2 Leitlinie Melanom, 2007

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

### 3.5.6.8. Biochemotherapie

3.5.6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin 2 bestehende Biochemotherapie sollte heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen.
Level of Evidence <b>1a</b>	Leitlinienadaptation: [Verma et al. 2007]
	Konsensstärke: 88 %

#### *A. Pflugfelder*

Die Empfehlung zur Biochemotherapie und der vorliegende Text beruhen auf einer Adaptation der Quell-Leitlinie Cancer Care Ontario, Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: A Clinical Practice Guideline, 2007. Es wurden insgesamt 9 randomisierte Studien gefunden und ausgewertet, eine Studie lag lediglich als Abstract vor. Eine Update Recherche (Apr 2007–Okt 2011) fand diese Studie als Vollpublikation [Atkins et al. 2008], jedoch keine weitere Studie unter den vorgegebenen Auswahlkriterien.

In 6 Studien wurde eine Standardchemotherapie gegen Standardchemotherapie plus Interleukin 2 und Interferon verglichen, 2 Studien verglichen Standardchemotherapie plus Interferon versus Standardchemotherapie plus Interferon und Interleukin 2 und eine Studie verglich die Kombination Interferon und Interleukin 2 versus Standardchemotherapie plus Interferon und Interleukin 2. In nur zwei Studien [Eton et al. 2002, Rosenberg et al. 1999] wurden statistisch signifikant verbesserte Ansprechraten zugunsten Biochemotherapie berichtet. Keine der Studien konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens zeigen.

Die Studien, die eine Standardchemotherapie gegen Standardchemotherapie plus Interleukin 2 und Interferon verglichen, wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen. Alle 9 Studien enthalten Daten zur Toxizität. In beiden Therapiearmen waren jeweils Fieber,

Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen die häufigsten Grad-3- und -4-Toxizitäten. Insgesamt waren die Biochemotherapie-Schemata deutlich toxischer.

### 3.5.6.9. Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium

3.5.6.9.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence  <b>1b</b>	Es gibt nur unzureichende Hinweise, dass eine medikamentöse Tumorthherapie im metastasierten Stadium einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat.
	De-novo-Recherche: [Bender et al. 2000, Bottomley et al. 2009, Brandberg et al. 2011, Cashin et al. 2008, Cohen et al. 2002, Dixon et al. 2006, Garbe et al. 2008, Hofmann et al. 2011, Kiebert et al. 2003, Rataj et al. 2005, Robinson, Jr. et al. 2011, Sigurdardottir et al. 1996, Thomson et al. 1993, Trask et al. 2004, Young et al. 2001, Ziefle et al. 2011]
	Konsensstärke: 88 %

#### *U. Trefzer*

Für die medikamentöse Therapie bei Patienten mit metastasiertem, nicht resezierbarem Melanom stehen überwiegend Therapeutika zur Verfügung, die den Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich beeinflussen können. Lediglich Vemurafenib könnte hier einen positiven Einfluss haben, hierzu liegen bisher aber wenige Daten vor. In einer Phase-I-Studie wurde von Patienten berichtet, die innerhalb von 1-2 Wochen nach Beginn der Therapie mit Vemurafenib eine Verringerung der Schmerzintensität zeigten und weniger Schmerzmittel brauchten.

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

Es ist aber denkbar, dass Therapeutika, die eine akzeptable Ansprechrate, möglicherweise verbunden mit einer längeren progressionsfreien Zeit haben, zu einer Verbesserung der Lebensqualität zumindest während einer kurzen Zeit führen.

Eine umfassende Analyse von 13 Studien zur Lebensqualität mit einer medikamentösen Therapie behandelter Patienten liegt vor [Cashin et al. 2008]. In diesen Studien kamen bei den Patienten verschiedene Fragebogen wie der EORTC-, der EORTC QLQ 36-, der QLQC30-Questionnaire oder der Rotterdam Checklist Symptom Questionnaire zum Einsatz. Zusätzlich wurde ein Hospital Anxiety and Depression Scale verwendet. Ein Problem bei den QoL-Studien ist das häufige Fehlen von Patientenbögen und die somit niedrige Erfassungsrate. In einer Temozolamid-DTIC-Vergleichsstudie wurde kein Vorteil einer der beiden Therapiearme gesehen. Von den 305 randomisierten Patienten füllten aber nur 105 den Baseline-Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus. Nach 12 Wochen waren es nur noch 81 Patienten und nach 24 Wochen nur noch 30 Patienten, die einen Bogen ausfüllten. Obwohl eine verlässliche Aussage somit nicht erfolgen kann, hatten die TMZ-Patienten nach 12 Wochen ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für die körperlichen Funktionen (physical function subscale), weniger Fatigue und weniger Schlafstörungen, aber für die gesamte Studie gab es keinen signifikanten positiven Einfluss eines Behandlungsarmes [Kiebert et al. 2003]. Zugabe von z. B. Cisplatin zu einer Chemotherapie kann zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In einer Studie wurde dies mit einem negativen Einfluss auf das Hören, auf Übelkeit und Erbrechen, auf Appetit und auf eine nicht signifikante Verschlechterung in Rollen-Funktionen gezeigt. Da die Zugabe von z. B. Cisplatin nicht zu einer Verbesserung des Ansprechens des Tumors führt, kann somit umgekehrt gesagt werden, dass Patienten mit z. B. Monotherapien eine bessere Lebensqualität als Patienten mit Kombinations-therapien haben, dies jeweils mit einem ähnlichen bis identischen Therapieansprechen und Gesamtüberleben.

Somit kann in der Regel und aufgrund fehlender positiver Studien [Sigurdardottir et al. 1996, Thomson et al. 1993, Young et al. 2001] nicht von einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine medikamentöse Therapie im metastasierten Stadium gesprochen werden. Der Tumorprogress per se führt zu einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Nur in den seltenen Fällen eines länger anhaltenden Tumoransprechens kann von einer medikamentösen Tumortherapie ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität erwartet werden. Dies unterstreicht auch die Notwendigkeit einer zusätzlichen supportiven Therapie.

### 3.5.7. Radiotherapie von Fernmetastasen

#### 3.5.7.1. Radiotherapie – Fraktionierung

3.5.7.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence  <b>1b</b>	Konventionelle Fraktionierungsschemata zeigen im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.
	De-novo-Recherche: [Sause et al. 1991]
	Konsensstärke: 100 %

#### *P. Feyer*

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

Es liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Evaluierung des Fraktionierungseffektes bei Haut-, Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms vor. In der Studie von Sause et al. [Sause et al. 1991] wurden vier Fraktionen á 8 Gy 1 x wöchentlich versus 20 Fraktionen á 2,5 Gy, 5 Fraktionen pro Woche verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Therapieansprechens im Vergleich beider Gruppen.

Ebenfalls konnte in der randomisierten Studie von Overgaard et al. 1985 im Vergleich (3 x 9 Gy oder 8 x 5 Gy) bei Patienten mit Haut- und Lymphknotenmetastasen kein Unterschied im Therapieansprechen nachgewiesen werden. Damit ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die unterschiedlichen Fraktionierungsschemata eine gleiche Effektivität bezüglich des Ansprechens der Radiotherapie aufweisen. Patienten mit relativ günstiger Prognose und einer Lebenserwartung von über 1 Jahr sollten zur Vermeidung später Nebenwirkungen mit niedrigeren Einzeldosen (1,8 bis 2,0 Gy pro Fraktion) bestrahlt werden. (Verweis Kapitel 3.4.3., Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie.) Insbesondere sollte nach vorangegangener Chemotherapie das erhöhte Risiko von Spättoxizitäten beachtet werden.

### 3.5.7.2. Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten

3.5.7.2.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit akuter Beschwerdesymptomatik durch eine epidurale Kompression im Rückenmarksbereich kann zur lokalen Symptomkontrolle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Herbert et al. 1991]
	Konsensstärke: 100 %

3.5.7.2.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität, der Vermeidung von Schmerzen und der Verbesserung einer lokalen Tumorkontrolle können im Stadium der Fernmetastasierung Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten, die aufgrund ihrer Anzahl, Größe oder Lokalisation nicht operabel sind, einer Radiotherapie unterzogen werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Engin et al. 1993, Katz 1981, Konefal et al. 1987, Lobo et al. 1981, Overgaard and Overgaard 1987, Pyrhonen and Kajanti 1992, Richtig et al. 2005, Rounsaville et al. 1988, Seegenschmiedt et al. 1999, Strauss et al. 1981]
	Konsensstärke: 100 %

3.5.7.2.c	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	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.
Level of Evidence  <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Doss and Memula 1982, Engin et al. 1993, Herbert et al. 1991, Konefal et al. 1987, Pyrhonen and Kajanti 1992, Rate et al. 1988, Seegenschmiedt et al. 1999]
	Konsensstärke: 96 %

#### *P. Kurschat*

Die allgemeine Datenlage zur Indikation einer Radiatio im Stadium IV (Fernmetastasierung) des malignen Melanoms ist insgesamt unzureichend. Es existieren keine systematischen, randomisierten multizentrischen Studien zu diesem Thema. Die oben genannten Empfehlungen leiten sich von insgesamt 18 Publikationen ab, welche als zumeist retrospektive Fallserien einen maximalen Evidenzlevel von 4 nach Oxford aufweisen. Keine der Untersuchungen verfügt über eine Vergleichsgruppe. Eine Erklärung für das Fehlen größerer, systematischer Untersuchungen, die Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad erlauben würden, könnte das in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts aufgestellte Dogma sein, beim Melanom würde es sich um einen grundsätzlich nicht strahlensensiblen Tumor handeln. Diese Einschätzung kann nach den vorliegenden Daten nicht aufrechterhalten werden.

Die einzige Arbeit zur palliativen Radiatio bei epiduraler Kompression im Rückenmarksbereich stammt von Herbert et al. Von den 26 auswertbaren Patienten zeigten 85 % einen bis zum Tod anhaltenden Therapieerfolg. Als Therapiealternative in dieser Lokalisation ist die stereotaktische Bestrahlung anzusehen.

Zur Bestrahlung von Melanommetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten im Stadium IV gibt es insgesamt 10 Fallserien und retrospektive Auswertungen mit z. T. größeren Patientenzahlen [Engin et al. 1993, Katz 1981, Konefal et al. 1987, Lobo et al. 1981, Overgaard and Overgaard 1987, Pyrhonen and Kajanti 1992, Richtig et al. 2005, Rounsaville et al. 1988, Seegenschmiedt et al. 1999, Strauss et al. 1981]. Oftmals wurde jedoch nicht primär die Effektivität der Radiatio untersucht, sondern der Einfluss

zusätzlicher Maßnahmen wie der Hyperthermie. Zwei Arbeiten konnten zeigen, dass die Effektivität der Strahlentherapie durch die Kombination mit Hyperthermie erhöht wird [Engin et al. 1993, Overgaard and Overgaard 1987]. Overgaard et al. behandelten 115 Metastasen bei 36 Patienten mit 15 bis 30 Gy (ED 5 bzw. 10 Gy binnen 8 Tagen). Bei 53 Metastasen wurde simultan oder im Anschluss (nach 3 bis 4 Std.) eine lokale Hyperthermie erzeugt. Auswertbar waren 102 Einzelläsionen, von denen 87 % ein Ansprechen („Complete Response“ oder „Partial Response“) zeigten.

Der Einfluss der Fraktionierung wurde von Konefal et al. untersucht. 35 Patienten mit 67 Metastasen wurden mit Gesamtdosen zwischen 18 und 66 Gy untersucht. Eine Korrelation des Ansprechens mit der Kumulativdosis bestand nicht. Wurden Einzelfraktionen von bis zu 5 Gy benutzt, lag die Rate der CR bei 9 %, wohingegen Einzeldosen von > 5 Gy in 50 % zur Komplettremission führten. Dieser Effekt war statistisch hochsignifikant. Einzeldosen von 5 Gy wurden auch von Pyrhonen et al. angewandt, der 15 Patienten mit 89 Metastasen binnen 23 Tagen mit kumulativ 40 Gy behandelt (8 Fraktionen á 5 Gy). Insgesamt wurde eine Ansprechrate von 97 % erzielt (69 % CR, 28 % PR). Auch hier spielte die Größe der Metastasen eine entscheidende Rolle. Bei über 4 cm messenden Metastasen wurden komplette Remissionen nur in 20 % beobachtet, bei Läsionen unter 2 cm in 76 %. Ähnliche Beobachtungen zum besseren Ansprechen kleinerer Metastasen beschreiben auch Doss et al. [Doss and Memula 1982].

Die Bestrahlung von kleineren Kollektiven von Patienten mit Haut-, Weichteil- und Lymphknotenmetastasen wird weiterhin in 6 anderen Studien beschrieben [Katz 1981, Lobo et al. 1981, Richtig et al. 2005, Rounsaville et al. 1988, Seegenschmiedt et al. 1999, Strauss et al. 1981]. Dabei kamen Gesamtdosen von zumeist 30 bis 40 Gy zum Einsatz, womit sich objektive Ansprechraten zwischen 45 % und 80 % und gute palliative Effekte erzielen ließen.

Die Behandlung metastatischer Absiedlungen an anderen Lokalisationen wie z. B. von Lunge oder Leber wurde nur in 5 Arbeiten berichtet [Katz 1981, Konefal et al. 1987, Lobo et al. 1981, Rounsaville et al. 1988, Seegenschmiedt et al. 1999]. Bei Seegenschmiedt et al. wurden 19 Herde in der Lunge sowie 9 Lebermetastasen behandelt. Die Ergebnisse sind bezüglich ihrer Lokalisation nicht aufgeschlüsselt. Insgesamt fand sich bei den Patienten ein Gesamtansprechen (CR und PR, gemessen nach WHO-Kriterien drei Monate nach Ende der Bestrahlung) von 49 %, worunter auch 2 von 3 Patienten mit Lungenmetastasen waren. Von den 16 Patienten in der Publikation von Katz et al. (20 Läsionen, davon 9 in der Lunge) zeigten 12 eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik. Die Publikationen von Lobo, Rounsaville und Konefal berichten nur von einzelnen Patienten.

Generell bleibt festzuhalten, dass die Bestrahlung von Fernmetastasen des malignen Melanoms insbesondere bei Haut-, Weichteil-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen



gute lokale Kontrollraten und palliative Effekte erzielt. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht gezeigt worden.

### 3.5.8. Therapie von Knochenmetastasen

#### 3.5.8.1. Medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen

3.5.8.1.a	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Patienten mit ossären Metastasen sollten Amino-Bisphosphonate* oder den Rank Ligand Inhibitor** erhalten.
	Konsensstärke: 96 %

\*Ibandronat, Pamidronat, Zoledronsäure, \*\*Denosumab

3.5.8.1.b	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Wegen des Risikos von Kieferosteonekrosen sollen unter der Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Prognose vor der Therapie zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchungen und ggf. Behandlungen erfolgen.
	Konsensstärke: 96 %

#### *H. Link*

Knochenmetastasen können eine Reihe von Problemen verursachen wie

- anhaltende oder intermittierende Schmerzen,
- Frakturen,
- spinale Kompression,
- Hyperkalzämie.

Dementsprechend können Knochenmetastasen die Lebensqualität und Lebenserwartung vermindern und die Morbidität stark erhöhen.

Zum Melanom liegen keine spezifischen Daten vor. Die Empfehlungen basieren auf der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update (ASCO) zu „Knochen modifizierenden Substanzen“ beim metastasierten Mammakarzinom.

Die Therapie sollte bei Nachweis von Knochenmetastasen begonnen werden. Eine orale Applikation von Bisphosphonaten ist mit einer intravenösen in ihrer Wirksamkeit gleichzusetzen. Bei notwendigem raschem Wirkungseintritt sollte eine intravenöse Gabe bevorzugt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 60 ml/min ist keine Anpassung von Dosis, Infusionsdauer und Therapieintervall erforderlich; vor jeder intravenösen Bisphosphonatdosis soll das Serumkreatinin kontrolliert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min oder mit Dialyse, die eine Denosumab-Therapie erhalten, wird eine häufige Kontrolle auf Hypokalzämie empfohlen. Alle Patienten mit Bisphosphonat-Therapie sollen, die mit Denosumab-Therapie müssen, eine Ergänzung mit mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D erhalten, außer bei bestehender Hyperkalzämie [Aapro et al. 2008a, Morgan and Lipton 2010, Van Poznak et al. 2011, Wong and Wiffen 2009].

Die Therapie sollte an den Krankheitsverlauf angepasst möglichst langfristig fortgesetzt werden.

Eine Kieferosteonekrose (ONJ) ist eine seltene (Inzidenz < 1-2 %), aber potenziell schwerwiegende Komplikation bei der Verwendung von knochenmodifizierenden Agenzien (BMA – bone modifying agents). Alle Patienten sollten zahnärztlich oder kieferchirurgisch vor Beginn einer Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie untersucht und bei entsprechender Indikation auch behandelt werden. Durch eine prätherapeutische Mundhöhlensanierung können die ONJ-Ereignisraten gesenkt werden.

Wichtig ist eine optimale orale Hygiene, Eingriffe am Kieferknochen oder Periost unter BP oder Denosumab sollten vermieden werden und falls nötig, unter prolongierter perioperativer, systemischer antibiotischer Abschirmung erfolgen (Verweis S3-LL „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen“, AWMF).

Tabelle 14: Empfohlene Substanzen für Patienten mit Nachweis von Knochenmetastasen.

Substanz	Dosierung	Schema
Denosumab	120 mg subkutan	alle 4 Wochen
Pamidronat	90 mg i.v.	über mindestens 2 h, alle 3–4 Wochen
Zoledronat	4 mg i.v.	über 15 Minuten, alle 3– 4 Wochen
Ibandronat	6 mg i.v.	über 15 Minuten, alle 3– 4 Wochen
Ibandronat	50 mg oral	täglich

### 3.5.8.2. Radiotherapie bei Knochenmetastasen

3.5.8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und zur Prävention von lokalen Komplikationen sollte bei Patienten mit ossärer Metastasierung eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Doss and Memula 1982, Kirova et al. 1999, Konefal et al. 1988, Lobo et al. 1981, Rate et al. 1988, Richtig et al. 2005, Rounsaville et al. 1988]
	Konsensstärke: 96 %

***P. Kurschat***

Die Bestrahlung ossärer Metastasen wurde bislang in 9 retrospektiven Studien berichtet. Die von der Fallzahl her größte Untersuchung von Rate et al. umfasst 26 Patienten mit insgesamt 39 Metastasen, welche mit palliativer Intention bestrahlt wurden. Nach 11–36 Gy in Einzelfraktionen von mindestens 4 Gy oder 27–40 Gy in Fraktionen von bis zu 3 Gy zeigte sich in 85 % eine Verbesserung der Symptomatik. In der Arbeit von Seegenschmied et al. wurden bei einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 48 Gy radiologisch objektivierbare Gesamtansprechraten von 83 % berichtet. Die Fraktionsgröße war ohne Einfluss, wohingegen mit Gesamtdosen von über 30 Gy bessere Erfolge erzielt wurden. Bei Kirova et al. wurden 21 Patienten mit Knochenmetastasen mit 30 Gy (in 10 Einzelfraktionen) oder 20 Gy (in 5 Fraktionen) behandelt. Eine deutliche Verbesserung der Klinik fand sich in 67 % der Fälle. Eine klinische Symptomkontrolle von 68 bis 86 % der Fälle wurde auch in den Arbeiten von Doss, Katz, Konefal, Lobo und Rounsaville berichtet. Richtig et al. konnten durch eine kombinierte Radiochemotherapie keinen einzigen Fall ermitteln, der eine objektivierbare komplette oder partielle Remission gezeigt hätte. Zu palliativen Effekten finden sich keine Angaben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit einer Radiatio in mindestens zwei Dritteln der Fälle von ossärer Metastasierung ein deutlicher palliativer Effekt bezüglich der Schmerzhaftigkeit erreicht werden kann. Folglich sollte diese Therapie bei klinischer Beschwerdesymptomatik oder bei bestehender Frakturgefährdung durchgeführt werden. Asymptomatische und nicht stabilitätsgefährdende Metastasen müssen nicht bestrahlt werden.

### **3.5.9. Therapie von Lebermetastasen**

***T. Eigentler***

Metastasen der Leber kommen bei Patienten mit viszeraler Metastasierung in rund 40 % der Fälle vor (eigene Daten, Zentralregister Malignes Melanom). Das Uveamelanom zeigt bei den meisten Patienten im Falle einer Metastasierung einen Leberbefall. Nahezu alle Therapiestudien zur Behandlung einer dominanten Lebermetastasierung beziehen Patienten mit Uveamelanomen mit ein. Deshalb wurden in der Recherche und Bewertung diese Studien mit berücksichtigt. Die Aussagen trennen nicht für Lebermetastasierung kutaner und uvealer Melanome.

### 3.5.9.1. Resektion von Lebermetastasen

3.5.9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patienten mit limitierter Lebermetastasierung sollte die Option einer Metastasektomie geprüft werden, wenn sie als R0-Resektion durchführbar ist.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Caralt et al. 2010, Frenkel et al. 2009, Herman et al. 2007, Mariani et al. 2009, Pawlik et al. 2006, Rose et al. 2001, Salmon et al. 1998, Woon et al. 2008]
	Konsensstärke: 100 %

#### Komplette Metastasektomie

Die Prognose von Patienten nach Metastasektomie von Lebermetastasen wurde überwiegend in kleineren Fallserien untersucht (in sechs von acht Studien < 50 operativ versorgte Patienten) [Caralt et al. 2010, Frenkel et al. 2009, Herman et al. 2007, Mariani et al. 2009, Pawlik et al. 2006, Rose et al. 2001, Salmon et al. 1998, Woon et al. 2008]. Die Daten sind in der Regel retrospektiver Natur (sieben von acht Studien). Das mediane Gesamtüberleben bei komplett metastasektomierten Patienten wurde in den Studien mit 22–28 Monaten angegeben und ist damit deutlich länger als bei systemisch behandelten Patienten. Inwieweit dieses auf einen Selektionseffekt zurückzuführen ist, bleibt offen.

### 3.5.9.2. Lokaltherapeutische Verfahren

3.5.9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Ablations-, Infusions-, Perfusions- und/oder Embolisationsstrategien zeigten in Studien mit niedrigem Evidenzlevel klinisches Ansprechen, jedoch keine grundlegende Prognoseverbesserung und können in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen und deren Lokalisation angewandt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Agarwala et al. 2004c, Ahrar et al. 2011, Alexander, Jr. et al. 2003a, Alexander, Jr. et al. 2003b, Becker et al. 2002, Fiorentini et al. 2009, Huppert et al. 2010, Kennedy et al. 2009, Khayat et al. 1991, Melichar et al. 2009, Patel et al. 2005, Peters et al. 2006b, Rizell et al. 2008, Schuster et al. 2010, Sharma et al. 2008, Siegel et al. 2007, Storm et al. 1982, Vogl et al. 2007, Yamamoto et al. 2009]
	Konsensstärke: 100 %

#### Ablationsverfahren

Bei perkutanen oder interstitiellen Ablationsverfahren wird durch die Applikation von Radiofrequenz(RFA)-, Laser(LITT)-, Mikrowellen(MW)- oder fokussierter Ultraschall-energie (FUS) gezielt Tumorgewebe mittels einer Noxe (Wärme) destruiert.

#### Isolierte hepatische Perfusion

Die meisten Erfahrungen liegen zur isolierten hepatischen Perfusion (IHP) mit Melphalan (+/- TNF-alpha) vor [Alexander, Jr. et al. 2003a, Noter et al. 2004, Rizell et al. 2008, van Etten et al. 2009]. Die Studien umfassen nur kleine Patientenkollektive (bis max. 29 Patienten). Das Ansprechen auf die Therapie („Complete Response“ und „Partial Response“) wird zwischen 37 %-70 % angegeben, das mediane Gesamtüberleben zwischen 7,5 und 12,1 Monaten.

#### Hepatische intraarterielle Chemotherapie

Erfahrungen zur hepatischen intraarteriellen Chemotherapie (HIAC) liegen zu Schemata mit Fotemustin und Cisplatin vor [Cantore et al. 1994, Egerer et al. 2001, Khayat et al. 1991, Melichar et al. 2001, Melichar et al. 2009, Peters et al. 2006a, Peters et al. 2006b, Siegel et al. 2007, Storm et al. 1982].

So behandelten Peters et al. 101 Patienten mit Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms mittels HIAC mit Fotemustin und konnten eine objektive Ansprechrate von 36 %

und eine medianes Gesamtüberleben von 15 Monaten beobachten. Becker et al. verglichen die intraarteriell-hepatische Applikation von Fotemustin mit der systemischen Gabe gefolgt von einer Applikation von s.c. Interleukin 2 an Tag 31 und s.c. Interferon- $\alpha$  an Tag 36. Während sich die Ansprechraten mit 21,7 % vs. 8 % zugunsten der intraarteriell-hepatischen Applikation unterschieden, war das mediane Gesamtüberleben mit 12 Monaten in beiden Armen gleich. Ein platinbasiertes Therapieschema setzten Agarwala et al., Melichar et al. und Cantore et al. ein. Sie erreichten eine Ansprechrate von 16–38 %. Die intraarteriell-hepatische Applikation eines Polychemotherapieschemas [Melichar et al. 2009] ergab keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen.

#### **Hepatische intraarterielle Chemoembolisation (syn. transarterielle Chemoembolisation)**

Die Chemoembolisation verbindet die Möglichkeit einer lokalen hoch dosierten Chemotherapie mit einer durch die Embolisation induzierten Tumorschämie. Die Verweildauer des Chemotherapeutikums im embolisierten Gewebe ist durch die blockierte arterielle Blutzufuhr deutlich verlängert. Die systemische Toxizität ist gering, da ein Großteil des Chemotherapeutikums in der Leber verbleibt und vor Ort metabolisiert wird.

Als Zytostatika wurden Cisplatin, Fotemustin, Mitomycin C und BCNU angewandt [Ahrar et al. 2011, Fiorentini et al. 2009, Huppert et al. 2010, Patel et al. 2005, Schuster et al. 2010, Sharma et al. 2008, Vogl et al. 2007, Yamamoto et al. 2009]. In der größten Studie mit 42 Patienten mit Lebermetastasen eines kutanen Melanoms konnten Ahar et al. ein objektives Ansprechen („Complete Response“ und „Partial Response“) von 13,9 % mit einem medianen Gesamtüberleben von 7,69 Monaten erreichen. Die kleineren Studien erreichten objektive Ansprechraten von bis zu 57 % [Huppert et al. 2010].

#### **Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

In der einzigen vorliegenden Studie wurden elf Patienten mit Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms behandelt [Kennedy et al. 2009]. Bei sieben Patienten (63 %) konnte ein objektives Ansprechen erreicht werden. Das 1-Jahres-Überleben betrug 80 %.

### 3.5.10. Therapie von Hirnmetastasen

#### 3.5.10.1. Chirurgie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen

3.5.10.1.a	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die palliative Bestrahlung des Ganzhirns sollte bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen angeboten werden, wenn die erwartete Lebenszeit länger als drei Monate beträgt.
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [Mornex et al. 2003]
	Konsensstärke: 96 %

3.5.10.1.b	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	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.
Level of Evidence <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [Eigentler et al. 2010, Fife et al. 2004, Raizer et al. 2008, Wronski and Arbit 2000]
	Konsensstärke: 100 %



<b>3.5.10.1.c</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Bei akuter Symptomatik durch Hirnmetastasen sollte die Möglichkeit einer Operation geprüft werden.
	Konsensstärke: 100 %

<b>3.5.10.1.d</b>	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>GCP</b>	Der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Lokaltherapie ist noch nicht geklärt.
	Konsensstärke: 100 %

*R.-D. Kortmann*

#### **Prognostische Faktoren**

Hirnmetastasen sind die häufigste Todesursache bei metastasierten Melanompatienten und stellen ein großes therapeutisches Problem dar. Sie können sich durch Übelkeit, Kopfschmerz, Hemisymptomatik, akute Blutungen, organisches Psychosyndrom, Krampfanfälle oder Hirnnervenpareesen manifestieren.

Zur Auswertung können mit einer Ausnahme [Mornex et al. 2003] ausschließlich retrospektive Analysen verwendet werden.

Die RPA-Klassifikation („recursive partitioning analysis“) kann auch bei Hirnmetastasen bei malignem Melanom reproduziert werden [Eigentler et al. 2010, Staudt et al. 2010, Stevens et al. 1992]. In der retrospektiven Analyse von Eigentler et al. zeigten Patienten mit der RPA-Klassifikation I ein medianes Überleben von 7 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten (Klasse II) und 3 Monaten (Klasse III). Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Zu den weiteren prognostischen Faktoren gehören ein erhöhter LDH-Wert sowie die Erhöhung von S100B. Bei der multivariaten Analyse war der Karnofsky-Index  $\geq 70$ , eine fehlende Erhöhung der LDH-Wertes sowie die Lokaltherapie (stereotaktische

Einzeitbestrahlung oder Operation) statistisch signifikant mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden [Eigentler et al. 2010, Staudt et al. 2010]. In der multivariaten Analyse von Raizer et al. waren Alter, das Vorliegen einer extrakraniellen Metastasierung, neurologische Symptome und die Anzahl der Hirnmetastasen signifikant mit einem schlechteren medianen Überleben verbunden. Patienten, die eine Operation bzw. stereotaktische Einzeitbestrahlung oder eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, zeigten eine verbesserte Überlebensrate [Raizer et al. 2008]. In einer Serie der „Sydney Melanoma Unit“ gehörte das fortgeschrittene Alter zu den ungünstigen prognostischen Faktoren. Ein langes Intervall zwischen Primärdiagnose und Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen war signifikant mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden [Fife et al. 2004].

### **Alleinige Ganzhirnbestrahlung**

Die analysierten Patientenkollektive sind sehr heterogen. Der Zugewinn an medianer Überlebenszeit beträgt in der Serie von Staudt et al. 3 Monate (von 1 Monat auf 4 Monate) bzw. von 2,1 Monaten auf 3,4 Monate in der Serie von Fife et al. [Fife et al. 2004, Staudt et al. 2010]. Ein statistisch signifikanter Vorteil der Ganzhirnbestrahlung konnte in den Studien nicht nachgewiesen werden. In der Serie von Raizer et al. konnte die Strahlenbehandlung des Ganzhirns eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit von 2 auf 4 Monate erreichen, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag [Raizer et al. 2008].

In der Phase-III-Studie von Mornex et al. wurden 76 Patienten in eine Phase-III-Studie eingeschlossen, in der Fotemustin als alleinige Therapie mit Fotemustin ergänzt durch Ganzhirnbestrahlung, verglichen wurde [Mornex et al. 2003]. Ansprechraten und das Gesamtüberleben waren identisch. Ein signifikanter Unterschied im Intervall zur zerebralen Progression konnte zugunsten der zusätzlichen Strahlentherapie nachgewiesen werden. Prospektive Daten zur Symptomkontrolle sind allen vorliegenden Analysen nicht zu entnehmen.

### **Lokaltherapie +/- Ganzhirnbestrahlung**

Operation und stereotaktische Einzeitbestrahlung (Radiochirurgie) zeigen eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Anhebung der medianen Überlebenszeiten [Eigentler et al. 2010, Fife et al. 2004, Raizer et al. 2008, Staudt et al. 2010]. Hinsichtlich der Tumorkontrolle durch Lokaltherapie (Einzeitbestrahlung oder Operation) sind die Angaben zur Anzahl der Hirnmetastasen bei begrenzter intrakranieller Erkrankung widersprüchlich. In der Analyse von Eigentler et al. scheint ein positiver Effekt ausschließlich bei einer singulären bzw. solitären Hirnmetastase vorzuliegen. Das mediane Überleben lag bei 9 bzw. 6 Monaten zugunsten der Lokaltherapie. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Wurden in die Analyse Patienten mit bis zu drei Hirnme-

tastasen eingeschlossen, zeigte sich zwischen der stereotaktischen Einzelbestrahlung und Ganzhirnbestrahlung kein statistisch signifikanter Unterschied. In der retrospektiven Analyse von Fife et al. der „Sydney Melanoma Unit“, die 1237 Patienten einschloss, wurde ebenso ein statistisch signifikant positiver Einfluss der Lokaltherapie auf das mediane Überleben festgestellt: 3,4 Monate für die Ganzhirnbestrahlung, 8,7 Monate für die alleinige Operation [Fife et al. 2004]. Die Operation wurde in der Serie von der „Sydney Melanoma Unit“ auch bei mehr als einem Herd angeboten, sofern eine kontrollierte extrazerebrale Erkrankung vorlag bzw. eine Operation für klinisch notwendig erachtet wurde. Die Serie von Wronski bezieht keine Stellung zur Anzahl der resezierten Hirnmetastasen pro Patient [Wronski and Arbit 2000]. In allen Serien wurde die Operation nicht mit der stereotaktischen Einzeltherapie hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle geprüft, sodass keine eindeutige Empfehlung zur Auswahl der Therapiemodalitäten getroffen werden kann.

Die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung zeigte in den retrospektiven Analysen von Wronski et al. und Fife et al. keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben [Fife et al. 2004, Wronski and Arbit 2000]. Das mediane Überleben nach zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung lag bei 9,5 Monaten im Vergleich zu 8,3 Monaten nach alleiniger Operation. Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Rückfall war nach abwartender Haltung und Ganzhirnbestrahlung identisch, 56 % vs. 45,7 % [Wronski and Arbit 2000]. In der Serie von Fife et al. lag die mediane Überlebenszeit bei 8,7 Monaten nach alleiniger Operation und 8,9 Monaten nach Operation gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung [Fife et al. 2004].

Verursachen Hirnmetastasen symptomatische raumfordernde Effekte mit erhöhtem Hirndruck bzw. droht ein Aufstau der Ventrikel durch Verlegung der Liquorabflusswege, sollte generell eine sofortige operative Entlastung zur Symptomkontrolle geprüft werden.

Hinsichtlich der Dosierung sowohl bei der stereotaktischen Einzeltherapie als auch der Ganzhirnbestrahlung können keine detaillierten Empfehlungen ausgesprochen werden, die spezifisch für das maligne Melanom wären.

### 3.5.10.2. Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen

3.5.10.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit Hirnmetastasen kann eine systemische Therapie analog den Empfehlungen bei Metastasierung in andere viszerale Organe angeboten werden.
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [Agarwala et al. 2004a, Amaravadi et al. 2009, Avril et al. 2004, Bafaloukos et al. 2004, Chang et al. 1994, Hodi et al. 2010, Hwu et al. 2005, Jacquillat et al. 1990, Larkin et al. 2007, Schadendorf et al. 2006a, Vestermark et al. 2008, Weber et al. 2011]
	Konsensstärke: 88 %

#### *W. Wick*

Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen. Die Blut-Hirn-Schranke ist bei Hirnmetastasen wahrscheinlich nicht intakt (Anreicherung von Gadolinium), daher ergibt sich kein sicherer Vorteil für liquorgängige Medikamente.

In den randomisierten Phase-III-Studien mit Einschluss von Patienten mit Hirnmetastasen wurden Fotemustin vs. DTIC und Ipilimumab mit und ohne Glykoprotein 100 (gp100) Peptidvakzinierung vs. gp100 alleine im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen. In der Fotemustin-Studie lagen nur bei 43/229 Patienten bei Randomisierung Hirnmetastasen vor. Mit Fotemustin und DTIC wurde jeweils ein Ansprechen bei ca. 5 % der Patienten erreicht. In der Ipilimumab-Studie hatten 82/676 Patienten bei Randomisierung Hirnmetastasen. Ipilimumab war im Vergleich zu gp100 mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.

Insgesamt ist die Studienlage durch Ausschluss von Patienten mit zerebraler Beteiligung oder kleine Fallzahlen limitiert. In unkontrollierten Phase-I/II- oder -II-Studien wurde Temozolomid alleine [Agarwala et al. 2004a, Bafaloukos et al. 2004, Schadendorf et al. 2006a] oder in Kombination mit Sorafenib [Amaravadi et al. 2009], Thalidomid [Hwu et al. 2005], Lomustin [Larkin et al. 2007], Cisplatin [Bafaloukos et al. 2004], Docetaxel [Bafaloukos et al. 2004] eingesetzt. Weitere Studien untersuchten DTIC zusammen mit Fotemustin [Chang et al. 1994], Fotemustin alleine [Jacquillat et

al. 1990] oder Thalidomid [Vestermark et al. 2008]. Trotz meist fehlender Grenzen für Erfolg bzw. Misserfolg, legen drei der sechs Temozolomid-haltigen Studien sowie zwei der drei Fotemustin-haltigen Studien eine Aktivität der Therapie nahe. Keine relevante Effektivität scheinen Thalidomid, die Dosisintensivierung von Temozolomid oder die Kombination von DTIC und Fotemustin oder Temozolomid und Lomustin zu haben. Bei insgesamt limitierter Effektivität der zytotoxischen Therapien sollen Optionen für eine der neuen Immun- bzw. individualisierten Therapien überprüft werden.

## 3.6. Nachsorge

### 3.6.1. Dauer der Nachsorge

<b>3.6.1.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die risikoadaptierte Nachsorge von Melanompatienten sollte über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen. Nach diesem Zeitraum sollten sich die Maßnahmen auf eine regelmäßige Selbstuntersuchung sowie die jährliche Ganzkörperuntersuchung auf Zweitmelanome beschränken.
Level of Evidence <b>1b-</b>	De-novo-Recherche: [Dicker et al. 1999, Garbe et al. 2003b, Hohnheiser et al. 2011, Leiter et al. 2011, Poo-Hwu et al. 1999, Rueth et al. 2010]
	Konsensstärke: 100 %

#### *U. Leiter*

#### Hintergrundinformation zur klinischen Entscheidungssituation

Eine standardisierte Nachsorge ist ein wichtiger Bestandteil in der Versorgung von Patienten mit malignem Melanoms (MM) mit dem Ziel, Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu entdecken. Seit den 1990er-Jahren wurden verschiedene Vorschläge für die Nachsorge von MM-Patienten entwickelt, ein internationaler Konsens besteht allerdings nicht [Baughan et al. 1993, Dicker et al. 1999, Poo-Hwu et al. 1999]. Einige Au-

toren empfehlen eine 10-jährige risikoadaptierte Nachsorge, wobei die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen im Verlauf reduziert werden kann.

Eine langfristige Nachsorge oder lebenslange Nachsorgeuntersuchungen werden von einigen Gruppen vorwiegend aufgrund eines erhöhten Zweitmelanomrisikos empfohlen [DiFronzo et al. 2001, Francken et al. 2005, Goggins and Tsao 2003, Johnson et al. 1998, Kang et al. 1992]. Die Berechnung von Hazard-Raten gibt wichtige Hinweise zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven und Zweitmelanomen und kann eine rationale Basis für die Entwicklung einer Entscheidungsfindung darstellen.

Analysen von Hazard-Raten zum Auftreten von Rezidiven zeigten die deutlichsten Unterschiede in den Stadien I-III im ersten Jahr nach Diagnosestellung, das relative Risiko betrug 1 : 2 : 6,3. Im Stadium I blieben die Hazard-Raten über einen Zeitraum von 5 Jahren gleichbleibend niedrig, im Stadium II-III zeigte sich ein erhöhtes Rezidivrisiko in Jahr 1-2, das sich nach 3 Jahren den Hazard-Raten des Stadiums I annäherte. Die höchsten Rezidivraten zeigten sich im Stadium III im 1. Jahr, danach fand sich eine Annäherung an Stadium II [Poo-Hwu et al. 1999]. Eine neuere Analyse bestätigte diese Ergebnisse. Im Stadium IA wurden gleichbleibend niedrige Hazard-Raten während des gesamten Nachsorgezeitraums über 10 Jahre erhoben. Die Hazard-Raten der Stadien IB-III näherten sich nach einem Zeitraum von 10 Jahren den Raten des Stadiums IA an [Leiter et al. 2011].

In Analysen von Patienten im Stadium I-II mit negativem Wächterlymphknoten nach Wächterlymphknoten-Biopsie traten Rezidive in 8,9 %-10,1 % auf, hiervon 78 % der Rezidive innerhalb von 18 Monaten [Stucky et al. 2010].

Bei Melanomen mit einer Tumordicke von < 1,0 mm wurde ein Auftreten von 10 % der Rezidive nach  $\geq 10$  Jahren nach Primärdiagnose beschrieben. In Abhängigkeit von der Tumordicke trat die Mehrzahl der Rezidive auch bei dünnen Melanomen (< 1,0 mm) in den ersten Jahren nach Primärdiagnose auf [Brobeil et al. 1997, Johnson et al. 1998, Poo-Hwu et al. 1999]. Das Risiko von Rezidiven nach 10 Jahren liegt um 1 % [Dicker et al. 1999].

Untersuchungen zum Auftreten von Rezidiven in den Stadien I-III zeigten, dass 47 % der Rezidive innerhalb des 1. Jahres nach Diagnose auftreten, 32 % im 2. Jahr [Poo-Hwu et al. 1999] bzw. 80 % innerhalb der ersten 3 Jahre [Dicker et al. 1999, Francken et al. 2007, Fusi et al. 1993, Hohnheiser et al. 2011, Kelly et al. 1985, Martini et al. 1994, Poo-Hwu et al. 1999]. Metastasen der regionären Lymphknoten traten im Median früher auf als lokoregionale Metastasen oder Fernmetastasen (rezidivfreies Überleben 17,6 Monate vs. 23 bzw. 25,9 Monate) [Zogakis et al. 2007]. Im Stadium IIIB/C wurde beschrieben, dass alle lokoregionalen Metastasierungen innerhalb von 40 Monaten auftraten, Fernmetastasen innerhalb von 71 Monaten und ZNS-Filiae traten in

den Stadien IIIB bzw. IIIC in 7 % bzw. 23 % als Erstrezidiv und innerhalb von 23 Monaten, im Stadium IIIC traten alle Metastasen innerhalb von 24 Monaten auf [Romano et al. 2010]. Ein Plateau mit Stabilisierung der Rezidivraten trat nach 50 Monaten ein. Das Rezidivrisiko sank in den ersten 40 Monaten nie unter 5 %. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten und nimmt danach deutlich ab.

Eine Studie bei Primärmelanomen im Stadium I-II zeigte eine Nivellierung der Überlebenskurven nach dem 8. Jahr nach Primärdiagnose [Rueth et al. 2010]. Prognostische Faktoren des Primärtumors scheinen nach einem Zeitraum von mehr als 8 Jahren keinen Einfluss mehr auf das Rezidivrisiko auszuüben. Ein Angleichen der Rezidivraten auf ein niedriges Niveau von  $< 1 : 30$  Personen pro Monat und Jahr wird nach ca. 10 Jahren erreicht, sodass zu diesem Zeitpunkt das Auftreten von Rezidiven zunehmend unwahrscheinlicher wird [Francken et al. 2007, Leiter et al. 2011, Rueth et al. 2010]. Diese Daten sprechen für eine Beendigung der Nachsorge nach 10 Jahren. Von anderen Autoren wurden auch kürzere Intervalle, z. B. bis zu 5 Jahre, diskutiert [Francken et al. 2007, Garbe et al. 2003a]. Da jedoch ca. 20 % der Rezidive nach dem Jahr 5 nach Primärdiagnose auftreten, scheint es sinnvoll, die Dauer der Nachsorge bis 10 Jahren aufrechtzuerhalten.

Sowohl für die Erkennung von Spätrezidiven als auch von protrahiert auftretenden Zweitmelanomen empfiehlt sich, den Patienten zu einer intensiven Selbstuntersuchung anzuleiten, da diese lebenslang durch ihn selbst durchgeführt werden kann [Francken et al. 2007].

**Studien zur Nachsorgedauer unter Berücksichtigung der Zweitmelanome:** Eine langfristige Nachsorge oder lebenslange Nachsorgeuntersuchungen werden von einigen Gruppen vorwiegend aufgrund eines erhöhten Zweitmelanomrisikos empfohlen [Goggins and Tsao 2003, Johnson et al. 1998, Kang et al. 1992], wobei einige Studien zeigten, dass die meisten Zweitmelanome in den ersten beiden Jahren nach Diagnose des Erst-MM auftreten und die Häufigkeit der Zweit-MM im Verlauf deutlich abnimmt [Goggins and Tsao 2003, Leiter et al. 2011, Poo-Hwu et al. 1999]. Andererseits können Zweit-MM auch noch nach mehr als 30 Jahren nach Diagnose auftreten, was für lebenslange regelmäßige dermatologische Untersuchungen spricht [Brobeil et al. 1997, Goggins and Tsao 2003, Kang et al. 1992]. Es wird empfohlen, Patienten, insbesondere mit individuellen Risikofaktoren (dysplastisches Nävusyndrom, positive Familienanamnese), über die geregelte Nachsorge hinaus dauerhaften dermatologischen Untersuchungen zuzuführen.

**Studien zu Patientenpräferenzen, praktischen und ökonomischen Aspekten:** Studien von Murchie und Dancey befassen sich mit Patientenpräferenzen. In den ersten Jahren nach Melanomdiagnose ist für Patienten mit geringem Rezidivrisiko in erster Linie die

Rückversicherung, dass kein Rezidiv vorliegt, von Bedeutung [Dancey et al. 2005, Murchie et al. 2010]. Dieses Ziel konnte in der Studie von Murchie et al. auch dadurch erreicht werden, indem eine telefonische Beratung durch einen Allgemeinarzt angeboten wird, sodass auf diese Weise häufige Nachsorgeuntersuchungen vermieden werden können. In einer Analyse von Dancey et al. erachteten 98 % der Patienten die Nachsorge in der Klinik für sinnvoll und erwarteten regelmäßige Untersuchungen, 90 % profitierten von einer Rückversicherung, 72 % von der klinischen Untersuchung und Beantwortung von Fragen. Eine regelmäßige Nachsorge reduziert die mit der MM-Erkrankung assoziierte psychologische Morbidität [Dancey et al. 2005]. Beurteilung: Ein Transfer der Ergebnisse von Murchie et al. auf das deutsche Gesundheitssystem ist aufgrund der unterschiedlichen, v. a. geringeren fachärztlichen, Versorgungsstruktur in Großbritannien nur eingeschränkt möglich und spielt in der Beurteilung, wie lange eine Nachsorge durchgeführt werden soll, nur eine untergeordnete Rolle. Randomisierte, unverblindete Studie mit nachvollziehbarem Randomisierungssystem, Verblindung nicht möglich, kleines Patientenkollektiv (142 Patienten).

### **Zusammenfassung und Erläuterung der Empfehlung**

Um Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen, wird eine stadienadaptierte Nachsorge empfohlen. Da 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärdiagnose auftreten, wird für diesen Zeitraum eine intensive Nachsorge befürwortet.

Da sich das Rezidivrisiko nach einem Zeitraum von 8–10 Jahren unabhängig von den Risikofaktoren des Primärtumors in den Stadien 1–3 angleicht und nur etwa 5 % aller Rezidive nach 10 Jahren auftreten, erscheint eine Dauer von 10 Jahren als sinnvoll. Das Risiko, Zweitmelanome zu entwickeln, ist in den beiden ersten Jahren nach Primärdiagnose am höchsten, bleibt danach auf einem stabil niedrigen Level.

Zur Erkennung von Zweitmelanomen wird empfohlen, Patienten insbesondere mit individuellen Risikofaktoren (dysplastisches Nävusyndrom, positive Familienanamnese) über die geregelte Nachsorge hinaus dauerhaften dermatologischen Untersuchungen zuzuführen.

Sowohl für die Erkennung von Zweitmelanomen als auch für Spätrezidive erscheint eine intensive Anleitung zur Selbstuntersuchung sinnvoll, da der Patient diese lebenslang über den Nachsorgezeitraum hinaus selbst durchführen kann.



### 3.6.2. Selbstuntersuchung

3.6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Selbstuntersuchungen durch den Patienten werden als essenzieller Bestandteil der Nachsorge angesehen und können zur Früherkennung von Rezidiven oder Zweitmelanomen führen. Die Patienten sollten eine Anleitung zur Selbstuntersuchung auf ein neues Melanom oder zur selbstständigen Erkennung eines Rezidivs erhalten.
Level of Evidence  <b>3b</b>	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005, Petrella et al. 2009]
	Konsensstärke: 92 %

#### *U. Leiter*

Die Selbstuntersuchung wird in zahlreichen Leitlinien als fester Bestandteil der Nachsorge angesehen. Voraussetzung hierfür ist die Aufklärung und Anleitung des Patienten, die eine Ganzkörperinspektion, die Palpation der Narbenregion, des lokoregionalen Lymphabflussgebiets sowie des regionären Lymphknoten-Basins umfasst. Einige Zentren setzen hierfür Broschüren sowie Videofilme ein, teilweise werden die Angehörigen in die Anleitung mit einbezogen [Francken et al. 2007, Francken et al. 2008b, Poo-Hwu et al. 1999]. Zahlreiche Publikationen zur Nachsorge beschäftigen sich auch mit der Frage, wer die hier aufgetretenen Rezidive erkannt hat [Francken et al. 2007, Francken et al. 2008b, Garbe et al. 2003b, Poo-Hwu et al. 1999]. Hierbei handelt es sich um teils retrospektive, teils prospektive Untersuchungen an einem Patientenkollektiv des jeweiligen Zentrums. Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Die vorliegenden Publikationen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, je nach Publikation werden 20 bis 75 % der Rezidive durch den Patienten entdeckt [Francken et al. 2008b, Francken et al. 2008a, Garbe et al. 2003b, Hofmann et al. 2002, Poo-Hwu et al. 1999]. In einer US-amerikanischen Studie wurden in 56 % die Rezidive durch den Arzt diagnostiziert. Unter den vom Patienten entdeckten Rezidiven (44 %) waren 60 % lokoregional [Poo-Hwu et al. 1999]. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung von Selbstuntersuchungen in Kombination mit regulären Nachsorgeuntersuchungen.

Die derzeitigen Leitlinien weltweit [Negrier et al. 2005, NICE 2006, The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network 2008] definieren nicht genau, durch wen und wo Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden sollen. Es herrscht Akzeptanz dahingehend, dass die effektive Selbstuntersuchung eine gründliche Anleitung erforderlich macht. Diese wurde durch Ärzte oder Fachkrankenschwestern durchgeführt und umfasste eine Liste mit klinischen Merkmalen von Melanomen sowie Erklärungen zu Symptomen eines Rezidives (Charakteristika von Satelliten-/In-transit- und Lymphknotenmetastasen sowie allgemeinen Symptomen wie Schmerz, Fatigue, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot und Kopfschmerzen), die zur Konsultation des Arztes führen sollten. Zudem erhielten alle Patienten Anleitungen zur Ganzkörperinspektion und Palpation des regionären Lymphabstromgebietes. Auch nach Schulungsmaßnahmen zeigte sich, dass die Fähigkeit der einzelnen Patienten, Rezidive zu entdecken, variiert und manche Patienten auf Frühmanifestationen von Metastasierungen aufmerksam machen, während andere auch große Tumormassen außer Acht lassen [Poo-Hwu et al. 1999].

In Großbritannien wurde von Murchie et al. ein Rahmen für ein integriertes Nachsorge-schema verfasst: Zunächst wurden Patienten nach ihren Präferenzen bezüglich der Nachsorgebedingungen befragt [Murchie et al. 2007]. Die meisten Patienten sprachen sich für eine Nachsorge durch den Arzt aus, obwohl die Hälfte dieser Patienten Angst vor der jeweiligen Nachsorgeuntersuchung angab. Ein Hauptziel für diese Patienten war die Rückversicherung. Weitere Publikationen, die die Meinungen von Patienten zur Nachsorge untersuchten, zeigten, dass die meisten Patienten ein routinemäßig durchgeführtes Follow-up als wichtig erachteten [Baughan et al. 1993, Dancey et al. 2005]. Die Ganzkörperinspektion, Anleitung zur Selbstuntersuchung und die Bereitstellung weiterer Informationen wurden als wünschenswert bei Nachsorgeuntersuchungen erachtet [Murchie et al. 2007].

### 3.6.3. Nachsorgeschema

3.6.3.	Konsensbasierte Empfehlung			
Empfehlungsgrad	Die Nachsorge von Melanompatienten sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema erfolgen.			
<b>GCP</b>		<b>Jahr 1-3</b>	<b>Jahr 4-5</b>	<b>Jahr 6-10</b>
	<b>IA</b>	6-monatl.	jährlich	jährlich
	<b>IB-IIB</b>	3-monatl.	6-monatl.	6- bis 12-monatl.
	<b>IIC-IV*</b>	3-monatl.	3-monatl.	6-monatl.
	*für R0-resezierte Stadien			
	Konsensstärke: 100 %			

#### *M. Weichenthal*

#### Hintergrundinformation zur klinischen Entscheidungssituation

Die Frage, in welchen Intervallen eine Nachsorge durchgeführt werden sollte, muss differenziert im Hinblick auf die einzelnen Ziele der geregelten Nachsorge betrachtet werden.

1. Die Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen
2. Die Früherkennung von Zweitmelanomen
3. Psychosoziale Unterstützung der Patienten

Hierbei unterliegen die Bedingungen und Ergebnisse einer klinischen oder apparativen Metastasendiagnostik am stärksten zeitlichen und stadienabhängigen Einflüssen. Für die frühzeitige Erkennung von Zweitmelanomen und die psychosoziale Unterstützung können generelle Randbedingungen formuliert werden.

### Untersuchungsintervalle zur Früherkennung einer Metastasierung

Bei der Frage, ob eine gezielte Metastasendiagnostik sinnvoll eingesetzt werden kann, um die Letalität, Morbidität und Lebensqualität betroffener Patienten zu verbessern, spielt die Frage angemessener Untersuchungsintervalle eine bedeutsame Rolle.

Eine entscheidende Kenngröße bei diesen Betrachtungen ist das anzunehmende Risiko eines Rezidivs, unter dem ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt steht. Bereits 1988 schlagen McCarthy et al. aus ihren Daten zur Rezidivhäufigkeit eine Berechnungsgrundlage für anzustrebende Untersuchungsintervalle vor [McCarthy et al. 1988]. Diese basieren auf zwei A-priori-Annahmen:

1. Die relative Rate der durch Nachsorge entdeckten Rezidive beträgt mindestens 50 % (gegenüber den durch den Patienten bzw. Symptome oder Zufallsbefunde entdeckten Ereignissen).
2. Die theoretische Wahrscheinlichkeit, eine Metastasierung durch eine versäumte Nachsorgeuntersuchung nicht zu entdecken, sollte 1 Prozent nicht überschreiten.

Im Effekt führen diese Voraussetzungen dazu, Nachsorgeuntersuchungen auf Intervalle herunterzubrechen, in denen die kalkulierte Metastasierungswahrscheinlichkeit höchstens zwei Prozent beträgt. Die umgekehrte Betrachtungsweise, welche Metastasierungswahrscheinlichkeit mindestens vorliegen sollte, damit eine Nachsorgeuntersuchung noch als sinnvoll angesehen werden kann, wird hier nicht angestellt.

Andere Autoren legen hierzu nahe, dass eine intensiverte Nachsorge sinnvoll sein könnte, solange nicht 95 % der zu erwartenden Metastasierungen entdeckt sind [Romano et al. 2010]. In dieser Untersuchung wird das Risiko auf die metastatische bzw. durch die jeweilige Untersuchungsmethode betroffene Region (Lokal-/In-transit-, regionäre Lymphknotenmetastasen, viszerale Metastasen sowie Hirnmetastasen) heruntergebrochen. Die hier angegebene Rate bezieht sich ferner retrospektiv auf die in dem jeweiligen Stadium (IIIA/B/C) rezidierte Subpopulation, ohne dass der prozentuale Anteil an der Grundgesamtheit des jeweiligen Stadiums bekannt wäre. So würden die zitierten fünf Prozent Restrisiko, beispielsweise im Stadium IIIC für ein Lymphknotenrezidiv nach mehr als einem Jahr zusätzlich auf die noch rezidivfreie Population bezogen, etwa 1–2 % dieser Patienten mit noch zu erwartender Lymphknotenmetastasierung als erster Manifestation eines Progresses ergeben.

Zur der Frage, wann das Risiko einer Metastasierung als signifikant hoch für ein intensiviertes Nachsorgeschema gelten kann, müssen im Prinzip auch Kosten-Nutzen-Bewertungen berücksichtigt werden. Die vorliegenden Untersuchungen zielen vor allem auf die Kosten verschiedener Untersuchungsmethoden zur Entdeckung von Metastasen in verschiedenen Schemata und Patientenpopulationen [Francken et al. 2005, Hengge

et al. 2007, Leiter et al. 2009]. Eine klare Kosten–Nutzen–Bewertung im Hinblick auf zeitlich bezogene Schwellenwerte für Rezidivrisiken liegt nicht vor.

Basseres et al. zeigten, dass die Zeit zwischen erkanntem Rezidiv und der letzten zurückliegenden Nachsorgeuntersuchung in 66 % der Fälle bis zu 4 Monaten betrug. Diese Daten werden dahingehend interpretiert, dass die Untersuchungsintervalle für Patientengruppen mit einem signifikanten Metastasierungsrisiko 3–4 Monate nicht überschreiten sollten, sofern man Metastasen in einem frühen bzw. asymptomatischen Stadium entdecken möchte [Basseres et al. 1995].

Die Datenlage zu dieser Frage ist indes lückenhaft und prospektive Studien zur Bewertung verschiedener Intervalle existieren nicht. Als indirektes Maß für die Angemessenheit eines Nachsorgeintervalls kann der Anteil an Metastasen gelten, der durch die Nachsorge und nicht durch Symptome bzw. durch den Patienten selbst entdeckt wird.

Eine Reihe von Studien liefern Daten zu dieser Frage, die man gleichzeitig im Zusammenhang mit dem jeweils verwendeten Nachsorgeschema betrachten kann.

Es wird von einigen dieser Autoren diskutiert, dass die Entdeckungsrate durch die Nachsorgeuntersuchung nicht unter 50 % liegen sollte. Unter anderem geben Romano et al. zudem an, für welche Art von Metastasierung welche Selbstdeckungsraten vorliegen. Für In–loco– bzw. In–transit–Metastasen wird die Rate der „Selbstentdeckung“ relativ hoch mit 62,5 % angegeben, während Lymphknotenmetastasen und Organmetastasen mit 48,6 % bzw. 37,4 % deutlich seltener außerhalb der Nachsorge auffielen. Der größte Anteil an Metastasen trat hier in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung unter einem 3–monatlichen Schema auf. Dies legt den Schluss nahe, dass ein 3–monatliches Schema in der Lage ist, mehr als 50 % (hier 53 %) der Metastasen zu entdecken [Romano et al. 2010].

Eine neuere Untersuchung zur Modellierung der möglichen Diagnoseverzögerung unter zwei verschiedenen Nachsorgeschemata kommt zu dem Schluss, dass im Stadium I und II die Verlängerung der Nachsorgeintervalle von 3 bzw. 6 Monaten auf 6 bzw. 12 Monate nur in einem geringen Anteil zu relevanten Verzögerungen der Diagnose führen [Turner et al. 2011]. Diese Studie geht jedoch von einer Entdeckungsrate von 75 % durch den Patienten bzw. andere Personen aus. Eine Betrachtung der eigentlichen Frühzeitigkeit, z. B. der Operabilität, der Metastasen wird hier jedoch nicht angestellt.

Von anderen Autoren wurden auch kürzere Intervalle diskutiert (Übersicht in Francken et al. 2005). Die Frage angemessener Nachsorgeintervalle muss allerdings auch im Hinblick auf eine Risiko–Nutzen– bzw. Kosten–Nutzen–Abwägung stehen [Francken et al. 2005, Hengge et al. 2007, Leiter et al. 2009].

### Stadienadaptierte Intervalle

Die Sinnhaftigkeit, sowohl die Nachsorgeintervalle als auch Art und Umfang der empfohlenen Untersuchungen nach Stadien zu differenzieren, ergibt sich sowohl aus den kumulativen Rezidivrisiken für die einzelnen Stadien als auch aus ihrem zeitlichen Verlauf.

Um andererseits keine „Überindividualisierung“ der Nachsorge zu erzielen, stellen die meisten Empfehlungen auf drei Stadiengruppen mit niedrigem, mittlerem bzw. hohem Metastasierungsrisiko ab. Grundsätzlich wird der Begriff der Nachsorge auf Patienten mit klinischer Tumorfreiheit angewandt. Dies sind in der Regel Patienten mit komplett chirurgisch resezierten Primärtumoren und/oder lokoregionalen Metastasen. Prinzipiell können dies aber auch resezierte oder durch andere Methoden (Bestrahlung, medikamentöse Tumorthherapie) in kompletter Remission befindliche Fernmetastasen sein.

Ziel einer Stadieneinteilung ist eine konsistente und zwischen den Risikogruppen gut diskriminierende Abstufung auf dem Boden relevanter prognostischer Parameter. Wie bei anderen soliden Tumoren enthält die Stadieneinteilung beim malignen Melanom gegenwärtig die vier klinischen Stadien I (frühe Primärtumoren), II (fortgeschrittene Primärtumoren), III (lokoregionale Metastasierung) und IV (Fernmetastasierung). Während sich in den früheren Versionen noch ein konsistent mit dem Stadium zunehmendes Rezidivrisiko darstellen ließ, hat die gegenwärtige Klassifikation der AJCC 2009 [Balch et al. 2009] eine komplexe Struktur. Der Nachweis sehr früher Lymphknotenmetastasierungen durch die Wächterlymphknoten-Biopsie hat zur Folge, dass das Stadium IIIA beispielsweise eine bessere Prognose hat als das Stadium IIC. Es kommt also zu einer Überlappung der Stadien, die in der Definition der Nachsorgeempfehlung zu berücksichtigen ist.

Das Stadium IA weist durch die Hinzuziehung von Ulzeration des Primarius sowie der Mitoserate nunmehr eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 95 % auf. Bezogen auf die jährlichen Hazard-Raten im Verlauf läßt sich auch keine signifikante Dynamik erkennen, sodass diese Patienten keiner intensivierten Nachsorge bedürfen. Die Untersuchungsintervalle richten sich vielmehr nach den im Folgenden besprochenen Aspekten der Erkennung von Zweitmelanomen und des psychosozialen und sonstigen Informationsbedarfs.

Das Stadium IB weist mit 85 bis 88 % 10-Jahres-Überleben eine höhere Rezidivrate auf, die eine tumorspezifische Nachsorge sinnvoll macht. Aus diesem Grunde erscheint es sinnvoll, diese Gruppe zusammen mit Patienten im Stadium II in einem Konzept zusammenzufassen.

Die deutliche Schlechterstellung, die das Stadium IIC in den Überlebensdaten der AJCC-Gruppe (Balch et al. 2009) einnimmt, kann in anderen Untersuchungen zur

Rezidivhäufigkeit im Primärstadium nicht in diesem Ausmaß bestätigt werden [Francken et al. 2008, Leiter et al. 2011, Turner et al. 2011], dennoch erscheint es sinnvoll, Patienten im Stadium IIC äquivalent zum Stadium III nachzusorgen.

Aus verschiedenen Untersuchungen zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven in den Stadien I-III lässt sich ableiten, dass intensivierete Untersuchungen in vielen Fällen nach drei Jahren beendet werden können [Dicker et al. 1999, Francken et al. 2007, Garbe et al. 2003b, Hohnheiser et al. 2011, McCarthy et al. 1988, Poo-Hwu et al. 1999, Romano et al. 2010, Rueth et al. 2010, Stucky et al. 2010]. Aufgrund ihrer günstigeren Kosten-Nutzen-Struktur erscheint es für einige Untersuchungsmethoden (die körperliche Untersuchung und Lymphknotenultraschall) sinnvoll, diese für 5 Jahre bzw. intensiviert durchzuführen.

### **Erläuterung der Empfehlung**

Um Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen, wird eine stadienadaptierte Nachsorge empfohlen. Da 80 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach Primärdiagnose auftreten, wird für diesen Zeitraum eine intensivierete Nachsorge befürwortet. Eine Ausnahme bildet das Stadium IA, da hier auch in den ersten Jahren nach Diagnose keine erhöhten Rezidivraten beobachtet werden. Diese Patienten können gleichwohl von Nachsorgeterminen in den ersten Jahren nach der operativen Versorgung profitieren, da in diesen ersten Jahren ein erhöhter Anteil an Zweitmelanomen diagnostiziert wird [Leiter et al. 2011], Patienten einen erhöhten Informations- und Beratungsbedarf aufweisen und eine Kontrolle des operativen Ergebnisses ermöglicht wird [Husson et al. 2010, Martinez et al. 2009]. Eine intensivierete Nachsorge beinhaltet dreimonatige Vorstellungintervalle. Die einzelnen Nachsorgeuntersuchungen können dabei risikoadaptiert mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden durchgeführt werden. Bei sich verringerndem Risiko können die Nachsorgeintervalle über ein 6-monatiges Intervall bis zu 1-jährigen Abständen verlängert werden.

### **Untersuchungsintervalle zur Früherkennung von Zweitmelanomen**

Soweit und solange eine Tumornachsorge im engeren Sinne erforderlich ist, wird die Ganzkörperinspektion zur Erkennung von Zweitmelanomen als integraler Bestandteil der Nachsorge diese Aufgabe erfüllen. Die jährliche Früherkennungsuntersuchung auf Zweitmelanome sollte allerdings lebenslang durchgeführt werden und nach Beendigung der geregelten Tumornachsorge durch Fachärzte im Rahmen der Prävention übernommen werden. Ein solches Vorgehen wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend empfohlen [Francken et al. 2005, Johnson et al. 1999]. DiFronzo et al. empfehlen dauerhaft halbjährliche Untersuchungen auf Zweitmelanome, was zumindest in besonderen Risikofällen (z. B. dysplastisches Nävusyndrom, familiäres Melanom) übernommen werden sollte [DiFronzo et al. 1999].

Leiter et al. haben gezeigt, dass in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose eine erhöhte Rate von Zweitmelanomen diagnostiziert wird, diese Rate ist ab dem 3. Jahr stabil [Leiter et al. 2011]. Auch andere Autoren beschreiben die gehäufte Inzidenz von Zweitmelanomen in den ersten 12 bis 24 Monaten nach Erstdiagnose. Aus diesem zeitlichen Verlauf kann die Empfehlung abgeleitet werden, alle Melanompatienten unabhängig von ihrem Metastasierungsrisiko in den ersten zwei Jahren nach der Diagnose halbjährlich körperlich zu untersuchen. Dieses Vorgehen dient auch dem Ziel, Patienten nachhaltig zur Selbstuntersuchung zu motivieren.

#### **Untersuchungsintervalle zur psychosozialen Unterstützung**

In der psychosozialen Unterstützung tumorfreier Patienten ist nach vorliegenden Daten insbesondere der rückversichernde Aspekt eines negativen Untersuchungsbefundes von Bedeutung. Hieraus werden in der Literatur keine spezifischen Intervalle einer geordneten Nachsorge abgeleitet [Dancey et al. 2005].

Es erscheint plausibel, in Bezug auf die psychosoziale Unterstützung auch in Frühstadien in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung mindestens vier Termine anzubieten, um dem Unterstützungsbedarf der Patienten gerecht zu werden.

### **3.6.4. Diagnostik im Rahmen der Nachsorge**

#### **3.6.4.1. Körperliche Untersuchung im Rahmen der Nachsorge**

<b>3.6.4.1.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die körperliche Untersuchung soll bei allen Melanompatienten im Rahmen der Nachsorge erfolgen.
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Basseres et al. 1995, Garbe et al. 2003b, Hengge et al. 2007, Leiter et al. 2009]
	Konsensstärke: 100 %



### *I. Satzger und U. Leiter*

Die körperliche Untersuchung umfasst eine gezielte Anamnese, die Inspektion des gesamten Integuments sowie Palpation der Primärnarbe, In-transit- und Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen.

Die meisten Rezidive und Zweitmelanome werden bei der körperlichen Untersuchung gefunden [Basseres et al. 1995, Garbe et al. 2003b]. In einer prospektiven Studie bei 2008 Patienten wurde ca. die Hälfte der Rezidive durch Anamnese/klinische Untersuchung entdeckt [Garbe et al. 2003b], davon 80 % Lokalrezidive, In-transit-Metastasen und regionäre Lymphknotenmetastasen. Auch Zweitmelanome können durch die Inspektion des Integuments bei der klinischen Untersuchung in der Regel frühzeitig erkannt werden.

Durch die Früherkennung von Rezidiven im Rahmen der Nachsorge profitieren insbesondere die Patienten, bei denen eine komplette operative Entfernung der Filiae möglich ist. In einer Studie von Basseres et al. wurden 96 % aller operablen Metastasen durch die klinische Untersuchung entdeckt [Basseres et al. 1995].

Die körperliche Untersuchung im Stadium I-III hat sich als das effektivste Verfahren zur Früherkennung von Rezidiven herausgestellt [Hengge et al. 2007, Leiter et al. 2009].

#### 3.6.4.2. Lymphknoten-Sonographie im Rahmen der Nachsorge

3.6.4.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Melanompatienten ab Stadium IB in der Nachsorge erfolgen.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Bafounta et al. 2004, Leiter et al. 2009, Voit et al. 2001, Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 100 %

***I. Satzger und U. Leiter***

Die Sonographie umfasst die Sonographie der Exzisionsnarbe des Primarius, der In-transit-Straße sowie des lokoregionalen Lymphknotengebietes und ggf. weitere Stationen. Metastasen des malignen Melanoms treten in ca. 70 % der Fälle lokoregional als Satelliten-, In-transit-Metastasen oder als lokoregionale Lymphknotenmetastasen auf, frühzeitig entdeckte lokoregionale Filiae haben die Option einer R0-Resektion. Daher kommt der Früherkennung lokoregionaler Lymphknotenfiliae eine besondere Bedeutung zu. In einer Metaanalyse von 74 Studien war die Lymphknoten-Sonographie das Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Detektion lokoregionaler Lymphknotenfiliae [Xing et al. 2011]. Die Lymphknoten-Sonographie ist der Palpation überlegen [Bafounta et al. 2004, Voit et al. 2001, Xing et al. 2011]. Die Lymphknoten-Sonographie wird als das effektivste Verfahren beschrieben, um lokoregionale Lymphknotenmetastasen zu erkennen [Hengge et al. 2007, Leiter et al. 2009].

**3.6.4.3. Bestimmung von S100B im Rahmen der Nachsorge**

3.6.4.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Der Tumormarker S100B sollte bei asymptomatischen Patienten ab Stadium IB im Rahmen der regulären Nachsorge bestimmt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [Aukema et al. 2010, Garbe et al. 2003a, Hengge et al. 2007, Leiter et al. 2009, Mocellin et al. 2008]
	Konsensstärke: 92 %

***I. Satzger und U. Leiter***

Die Konzentration des Tumormarkers im Serum ist abhängig von der Tumormasse des Patienten, ein Anstieg des Tumormarkers S100B im Verlauf kann auf eine Progression der Erkrankung hindeuten. Da falsch positive Werte durch eine verzögerte Verarbeitung und warme Lagerung der Blutproben entstehen können, wird empfohlen, die Be-

stimmung zunächst zu wiederholen. Bei weiterhin erhöhtem Wert ist eine Abklärung mittels eines bildgebenden Verfahrens zu empfehlen.

In einer Metaanalyse von 22 Studien [Mocellin et al. 2008] konnte eine Korrelation des Serummarkers S100B mit dem Überleben der Patienten nachgewiesen werden. Der S100B-Level stellte in der Multivariatanalyse einen unabhängigen prognostischen Parameter dar. Die Sensitivität des Tumormarkers S100B ist mit 86–91 % sehr hoch, die Spezifität wird mit 76–91 % angegeben [Deichmann et al. 1999, Krahn et al. 2001].

Erhöhte S100B-Werte können nicht nur einen Hinweis auf eine Fernmetastasierung geben, in einer Untersuchung von Egberts et al. stieg der S100B-Wert auch in 29,4 % der Fälle bei Lymphknotenmetastasen an, bei Patienten mit In-transit-Metastasen jedoch nicht [Egberts et al. 2009]. In einem Vergleich der Testverfahren ist der Tumormarker S100B der Laktatdehydrogenase (LDH) und Alkalischen Phosphatase (AP) deutlich überlegen [Garbe et al. 2003a].

In einem Kollektiv von 411 high-risk Melanompatienten entwickelten 14 Patienten eine Fernmetastasierung, die bei 8/14 (57 %) Patienten initial durch eine S100B-Erhöhung detektiert werden konnte [Schlagenhauff et al. 2000].

#### 3.6.4.4. Röntgen Thorax im Rahmen der Nachsorge

3.6.4.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Röntgen-Thorax-Untersuchungen sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen.
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [Brown et al. 2010, Leiter et al. 2009, Morton et al. 2009]
	Konsensstärke : 77 %

### *I. Satzger und U. Leiter*

Röntgen–Thorax–Untersuchungen sind in der Detektion kleiner pulmonaler Filiae der Computertomographie (CT) unterlegen.

Problematisch bei Röntgen–Thorax–Untersuchungen ist die hohe Anzahl falsch positiver und falsch negativer Befunde. In einer Nachsorgestudie mit 1969 Patienten wurden nur 10/204 Rezidive durch Röntgen–Thorax–Untersuchungen entdeckt, die Mehrzahl (7/10) der Rezidive betrafen Patienten im Stadium III [Leiter et al. 2009]. Brown et al. berichtet von einer niedrigen Sensitivität des Röntgen–Thorax von 7,7 % (2 % im Stadium I bis 11,5 % im Stadium III) und einer Spezifität von 96,5 %. In der Untersuchung an 1235 Patienten traten 210 Rezidive auf, 38 Rezidive wurden durch Röntgen–Thorax–Untersuchungen entdeckt. Um diese 38 Rezidive zu detektieren, wurden insgesamt 4218 ( $38/4218 = 0,9\%$ ) Untersuchungen durchgeführt, in weiterführenden Untersuchungen mussten hingegen 129 (3,1 %) falsch positive Befunde abgeklärt werden [Brown et al. 2010]. Bei nur 3/38 Patienten wurden isolierte Lungenfiliae entdeckt, die einer chirurgischen Therapie zugänglich waren. Bei Morton et al. wurden nur Patienten im Stadium III in die Studie eingeschlossen, 23/108 entwickelten Lungenfiliae, die nur bei 11/23 (Sensitivität von 48 %) durch Röntgen–Thorax–Untersuchungen aufgedeckt wurden. Problematisch wiederum eine hohe Zahl falsch positiver Befunde bei 19 Patienten, die Spezifität der Untersuchungstechnik wird in dieser Arbeit mit 78 % angegeben [Morton et al. 2009].

#### 3.6.4.5. Abdomen–Sonographie im Rahmen der Nachsorge

3.6.4.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Abdomen–Sonographie sollte in der Nachsorge des Melanoms bei asymptomatischen Patienten nicht routinemäßig durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	De–novo–Recherche: [Basseres et al. 1995, Garbe et al. 2003b, Kaufmann and Crone–Munzebrock 1992, Rinne et al. 1998]
	Konsensstärke: 96 %

*I. Satzger und U. Leiter*

Mithilfe der Abdomen-Sonographie können parenchymatöse Fernmetastasen und abdominelle Lymphknotenmetastasen entdeckt werden. Limitationen ergeben sich in der Darstellung paraaortaler und retroperitonealer Lymphknoten, insbesondere bei adipösen Patienten. Ein Vorteil der Abdomen-Sonographie liegt in der einfachen Praktikabilität und fehlenden Strahlenbelastung, allerdings sind die Ergebnisse abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die Empfindlichkeit von PET/MRT/CT ist größer als die der Abdomen-Sonographie [Rinne et al. 1998]. In einer Untersuchung von Kaufmann et al. erzielt die Abdomen-Sonographie in der Detektion einer Abdominalmetastasierung eine Sensitivität von 53 %, allerdings eine hohe Spezifität von 98 % [Kaufmann and Crone-Munzebrock 1992].

**3.6.4.6. Schnittbildgebung im Rahmen der Nachsorge**

3.6.4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Eine Schnittbildgebung sollte routinemäßig in der Nachsorge von Melanompatienten ab Stadium IIC erfolgen.
Level of Evidence  <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [DeRose et al. 2011, Hausmann et al. 2011, Rinne et al. 1998, Romano et al. 2010, Strobel et al. 2007, Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 89 %

*I. Satzger und U. Leiter***CT/MRT**

Hirnmetastasen können in der Magnetresonanztomographie (MRT) besser erkannt werden als im CT oder FDG-PET/CT [Rinne et al. 1998], ein weiterer Vorteil ist die fehlende Strahlenexposition.

Zur Darstellung von Weichteilmetastasen oder Metastasen im Abdominalbereich (z. B. Lymphknoten, Leber, Fettgewebe, Muskel) erwies sich die Magnetresonanztomographie als sensitiver und spezifischer [Hausmann et al. 2011, Muller-Horvat et al. 2006].

In der Diagnose von Knochenmetastasen zeigte die MRT die höchste Sensitivität und Spezifität, direkte Daten zum Vergleich mit CT liegen für diese Metastasierungsart nicht vor [Pfannenbergl et al. 2007]. Die PET/CT zeigte für diese Entität eine ähnliche diagnostische Treffsicherheit.

Die Ganzkörper-Computertomographie stellt eine sehr sensible Untersuchungsmethode dar, mit der bereits kleine Metastasen ab 2–4 mm entdeckt werden können [Hausmann et al. 2011]. In einer Studie von Romano et al. wurden 72 % der asymptomatischen Fernmetastasen durch CT-Scans entdeckt [Romano et al. 2010], weitere Studien wiesen eine Detektierungsrate von 15–28 % auf [DeRose et al. 2011, Garbe et al. 2003b, Hengge et al. 2007, Hofmann et al. 2002]. Die Computertomographie sowie die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) sind als Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf eine stattgefundene Metastasierung (klinisch, laborchemisch, sonographisch) sowie als Verlaufskontrolle bei Patienten im Stadium IV oder zur Sicherung der Indikation für die operative Entfernung von Metastasen von Bedeutung. Im Stadium III sollten schnittbildgebende Verfahren als Screeningmethode asymptomatischer Patienten risikoadaptiert eingesetzt werden, da auch in diesem Stadium mehr als 50 % der Rezidive durch den Patienten oder durch klinische Untersuchungen detektiert werden [Francken et al. 2005, Francken et al. 2007, Garbe et al. 2003b, Romano et al. 2010].

Eine konsistente Interpretation der CT-Ergebnisse basierend auf 2-D- und 3-D-Messungen sowie Aussagen zu Tumorvaskularisation beinhalten einen wesentlichen Vorteil dieser Untersuchungsmethode [Hausmann et al. 2011]. Nachteil des CT ist die Strahlenexposition, die abhängig vom Untersuchungsprotokoll bis ca. 10–20 mSv beträgt, sowie der limitierte Weichteilkontrast. Daher ist zu erwägen, wann immer möglich, ein Low-dose-CT-Verfahren einzusetzen.

Besonders in der Diagnose kleiner pulmonaler Metastasen zeigten CT-Untersuchungen eine höhere Sensitivität [Hausmann et al. 2011] gegenüber MRT-Untersuchungen (66,9 vs. 2,9 %,  $p < 0,0001$ ) und sollten im Thoraxbereich als erste diagnostische Methode zu Abklärung pulmonaler Metastasen eingesetzt werden.

Insgesamt kann auf der derzeitigen Datenbasis keine generelle Empfehlung für die jeweilige Untersuchungsmethode ausgesprochen werden, da die bisher publizierten Studien mit inhomogenen Patientenkollektiven über einen niedrigen Evidenzlevel (2b–3b) verfügen. Für die Nachsorge im Stadium III und IV kann besonders bei jungen Patienten alternativ erwogen werden, MRT-Scans des Kopfes, Halses, Abdomens/Beckens als Al-

ternativmethode einzusetzen, da hier keine Strahlenexposition erfolgt. Im Hinblick auf einzelne Metastasenlokalisationen und differenzielle Einsatzmöglichkeiten von MRT oder CT können weitergehende spezifizierte Empfehlungen auf Basis der derzeitigen Datenlage nicht ausgesprochen werden.

#### **PET/CT und FDG-PET**

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein neueres Verfahren, in der die Anreicherung von radioaktiv markierter Glukose in stoffwechselaktiven Arealen dargestellt wird. Eine Weiterentwicklung stellt die Kombination der PET mit der Computertomographie im PET/CT-Scanner dar. Hierdurch wird eine bessere räumliche Zuordnung der stoffwechselaktiven Herde ermöglicht und die diagnostische Aussagekraft der Methode weiter erhöht [Strobel et al. 2007, Xing et al. 2011]. PET/CT-Untersuchungen haben in der Detektion von Fernmetastasen eine hohe Sensitivität (80 %) und Spezifität (87 %), deutlich höher als bei der konventionellen CT mit einer Sensitivität von 51 % und Spezifität von 69 % [Xing et al. 2011].

#### **3.6.4.7. Skelettszintigraphie im Rahmen der Nachsorge**

3.6.4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>B</b>	Die Skelettszintigraphie sollte in der Melanomnachsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden.
Level of Evidence  <b>3b</b>	De-novo-Recherche: [Hofmann et al. 2002, Kersey et al. 1985, Xing et al. 2011]
	Konsensstärke: 100 %

#### **Skelettszintigraphie**

Zur Skelettszintigraphie liegen nur ältere, methodisch unzulängliche Studien vor. Seit Einführung des CT zur Ausbreitungsdiagnostik und zu Staginguntersuchungen wird die Skelettszintigraphie mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt. Zur Detektion von

Knochenmetastasen beim malignen Melanom durch PET bzw. PET/CT-Verfahren, eine Weiterentwicklung der Szintigraphie, liegen nur sehr wenige Daten vor [Rinne et al. 1998].

### 3.6.4.8. Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen

<b>3.6.4.8.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Die Nachsorge sollte nach folgendem Schema und mit den nachfolgenden Untersuchungsmethoden durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100 %

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchungen			
	Jahr	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10
<b>IA</b>		6-mtl.	12-mtl.	12-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>IB-IIB</b>		3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.	6-mtl.**	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-
<b>IIC-IV*</b>		3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	-	3-mtl.	6-mtl.	-	6-mtl.	-	-

\*für R0-resezierte Stadien, \*\* nur bei korrektem pathologischem Staging mittels WLKB, sonst wie IIC



### 3.6.5. Rehabilitation

3.6.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Patienten mit malignem Melanom sollen über den Rechtsanspruch auf eine Rehabilitationsmaßnahme informiert werden. Das Antragsverfahren sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Krankheitsverarbeitung, Funktions- oder Teilhabestörungen bereits im Rahmen der Primärversorgung initiiert werden. Weitere Voraussetzungen sind das Vorliegen von Rehabilitationsfähigkeit und eine positive Rehabilitationsprognose.
	Konsensstärke: 100 %

#### *A. Weyergraf*

Medizinische Rehabilitation bei Patienten mit malignem Melanom hat das Ziel, körperliche, seelische, soziale und berufliche Behinderungen zu verhindern oder zu mindern sowie eine möglichst dauerhafte Wiedereingliederung in das Erwerbsleben zu erreichen [DRV 2005]. Daneben soll die Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und die Lebensqualität verbessert werden. Das Rehabilitations-Konzept beruht auf einer ganzheitlich orientierten Wahrnehmung der Patienten mit malignem Melanom unter Berücksichtigung der somatischen Auswirkungen der Tumorerkrankung einschließlich Funktionsstörungen infolge der operativen und medikamentösen Versorgung sowie der Probleme in der Krankheitsbewältigung auf psychosozialer Ebene [Leiter and Stroebel 2006, Wehrmann 1996]. Daher können nur interdisziplinär ausgerichtete Behandlungsstrategien der Komplexität des onkologischen Beschwerdebildes gerecht werden [DRV 2010b, Leiter and Stroebel 2006]. Besonders wesentlich ist die Einbindung von Psychologen und Sozialarbeitern in das Rehabilitationsteam, das vom Facharzt als Fall-Manager geleitet wird. Darüber hinaus repräsentieren Pflegekräfte, Physio- und Ergotherapeuten einschließlich der Ökotrophologie wesentliche Teile des Rehabilitationsplanes [Blanchard et al. 2008, Buhles and Sander 2005, Ugurel and Enk 2008].

Rehabilitationsziele: Der Rehabilitand soll durch Rehabilitation und Nachsorge (wieder) befähigt werden, eine Erwerbstätigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens möglichst in der Art und in dem Ausmaß auszuüben, die als „normal“ (für seinen persönlichen Lebenskontext typisch) erachtet werden.

Dieses Ziel kann erreicht werden durch

- vollständige, zumindest aber größtmögliche Wiederherstellung der ursprünglichen Struktur und Funktion bzw. Aktivitäten und der Teilhabe,
- Einsatz von „Ersatzstrategien“ mit Nutzung verbliebener Funktionen bzw. Aktivitäten (Kompensation),
- Anleitung zur Selbstverantwortung in der Lebensführung,
- Anpassung der Umweltbedingungen an die Beeinträchtigung der Aktivitäten bzw. der Teilhabe des Rehabilitanden (Adaptation).

Das individuelle Rehabilitationsziel wird auf der Grundlage sozialmedizinischer Aussagen zur Rehabilitationsbedürftigkeit, Rehabilitationsfähigkeit und Rehabilitationsprognose des Rehabilitanden bestimmt [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation 2004]. Voraussetzungen für eine medizinische Rehabilitation bei Patienten mit malignem Melanom sind das Vorliegen von Rehabilitationsbedürftigkeit und -fähigkeit, welche bereits im Rahmen der Primärversorgung im Krankenhaus oder in der ambulanten Versorgung festgestellt werden. Die Möglichkeit zur aktiven Mitwirkung des Rehabilitanden am Reha-Prozess muss gegeben sein. Die Indikation zu einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme liegt vor, wenn (beschrieben mit den Begriffen der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) der WHO):

- Schädigungen von Körperstrukturen und -funktionen bestehen (z. B. postoperativ)
- Beeinträchtigungen der alltäglichen Aktivitäten vorliegen
- berufliche und auch private Teilhabe gestört oder dauerhaft gefährdet ist
- ein Missverhältnis besteht zwischen positiven und negativen Kontextfaktoren, die den gesamten somatischen, sozialen und beruflichen Lebenshintergrund eines Menschen einschließlich der auf ihn einwirkenden Umwelteinflüsse beinhalten

Rehabilitationsbedürftigkeit ist also dann gegeben, wenn als Folge der Melanomerkrankung und Therapie eine Beeinträchtigung der Teilhabe droht oder bereits besteht, und wenn anhaltende Funktionseinschränkungen durch akutmedizinische Interventionen nicht ausreichend zu beeinflussen sind [DRV 2010b].

Kontraindikationen für eine medizinische Rehabilitationsmaßnahme bei malignem Melanom sind:

- fehlende Rehabilitationsfähigkeit oder –prognose
- nicht abgeschlossene Strahlentherapie
- nicht abgeschlossene operative Therapie
- laufende Chemotherapie, die die Rehabilitationsfähigkeit aufhebt
- Abhängigkeitserkrankung, die die Rehabilitationsfähigkeit aufhebt
- vorrangiger akutmedizinischer Behandlungsbedarf
- vorrangiger Rehabilitationsbedarf wegen nicht onkologischer Erkrankung [DRV 2010b]

Zuständiger Kostenträger ist, anders als bei anderen Rehabilitationsmaßnahmen ohne Unterscheidung nach Erwerbstätigen oder Rentnern, in der Regel die Deutsche Rentenversicherung. Soll die Maßnahme bei Vorliegen eines invasiven Melanoms nahtlos (innerhalb von zwei Wochen) nach der Krankenhausentlassung angetreten werden, erfolgt die Einleitung als Anschlussrehabilitationsmaßnahme (AR; früher Anschlussheilbehandlung (AHB)) z. B. durch den Krankenhaussozialdienst mittels der DRV-Formulare G 250 (Antrag) und G 260 (Befundbericht). Wird die onkologische Rehabilitation später aus dem ambulanten Bereich initiiert, sind die Formulare G 100 und G 1204-G 1206 vorgesehen. Nur zwei Ausnahmen von dieser Regel betreffen Versicherte der Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See (Formular 87102) und Patienten mit Wohnsitz in Nordrhein-Westfalen (Formular CA 1 der Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung). Der sozialrechtliche Anspruch auf eine medizinische Rehabilitationsbehandlung bei bösartigen Erkrankungen beruht auf § 15 SGB VI für sozialversicherungspflichtig Erwerbstätige bzw. § 31 SGB VI für alle anderen Patientengruppen.

## 3.7. Begleittherapie

### 3.7.1. Einsatz von Komplementärmedizin

3.7.1.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Komplementäre Verfahren können auf Wunsch des Patienten nach gründlicher Abwägung möglicher Risiken (Neben- und Wechselwirkungen) im Einzelfall eingesetzt werden.
	Konsensstärke: 96 %

#### *J. Hübner*

Komplementäre Verfahren beruhen auf unterschiedlichen Methoden und Substanzen, die zum Teil aus der Naturheilkunde stammen oder auf andere Weise Gedanken des ganzheitlichen Therapiekonzepts verfolgen.

Sie ersetzen keine aktive antitumorale oder supportive Therapie, sondern stellen ergänzende Methoden dar, die es dem Patienten ermöglichen, selbstständig tätig zu werden.

Es gibt keine allseits anerkannte Definition der komplementären und alternativen Medizin. Meist wird sie von der sogenannten Schulmedizin abgegrenzt, ohne dass diese Grenzziehung einheitlich erfolgt.

Die komplementäre Therapie steht auf dem Boden der Regeln der wissenschaftlichen Medizin. Sie geht davon aus, dass der Wirksamkeitsnachweis erbringbar ist und sie wird in Abstimmung auf Schulmedizin ergänzend angewendet [DRV 2010a].

Für das Melanom gibt es keine klinischen Studien, die eine **antitumorale Wirksamkeit** von Präparaten oder Methoden der komplementären oder alternativen Medizin belegen.

Zu den präklinisch geprüften Substanzen gehören sekundäre Pflanzenstoffe wie Flavonoide (z. B. EGCG aus grünem Tee, Curcumin, Quercetin) und Terpene. Z. T. liegen auch In-vitro- und In-vivo-Daten vor, die eine synergistische Wirkung mit be-

stimmten Chemotherapien zeigen. Da über Interaktionen wenig bekannt ist, aber eine Wirkungsabschwächung insbesondere bei Substanzen, die Cytochrom P450 3A4 beeinflussen, und generell bei Antioxidanzien während Chemo- und Strahlentherapie und auch bei den small molecules möglich ist, sollte der parallele Gebrauch in pharmakologischen Dosierungen vermieden werden. Die Aufnahme über eine gesunde obst- und gemüsereiche Ernährung ist wünschenswert.

In der **supportiven Therapie** werden unterschiedliche Methoden und Substanzen parallel oder kurz nach der antitumoralen Therapie eingesetzt. In diesem Zusammenhang ist es, neben der Bewertung der Datenlage zur Wirkung der Methode, von großer Bedeutung, Hinweise auf negative Auswirkungen (direkte Schädigung und Interaktionen) zu beachten. Hierzu ist die Datenlage zum Teil gering. Da die Sicherheit der Patienten im Vordergrund steht, sind auch Hinweise auf mögliche negative Auswirkungen aus Präklinik und Fallberichten bei der Risikoabwägung zu berücksichtigen.

**Nahrungsergänzungsmittel** sind Vitamine und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe. Bei nachgewiesenem Mangel erscheint eine gezielte Substitution gerechtfertigt. Es gibt keine klinischen Studien, die den Nutzen einer zusätzlichen Supplementierung belegen. Zu den präklinisch geprüften Substanzen gehören sekundäre Pflanzenstoffe wie Flavonoide (z. B. EGCG aus grünem Tee, Curcumin, Quercetin) und Terpene. Z. T. liegen auch In-vitro- und In-vivo-Daten vor, die eine synergistische Wirkung mit bestimmten Chemotherapeutika, die für die Therapie des Melanoms eingesetzt werden, oder mit einer Bestrahlung zeigen.

Bei Tumorkachexie wurden **Omega-3-Fettsäuren** geprüft. Die Datenlage aus den Studien ist widersprüchlich. Das Cochrane-Review aus dem Jahr 2007 sah eine ungenügende Datenlage im Hinblick auf eine Evidenz für die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der Tumorkachexie [Dewey et al. 2007]. Aufgrund der inkonsistenten Datenlage sind Omega-3-Fettsäuren nicht als Teil der evidenzbasierten Therapie zu betrachten. Keinesfalls ersetzt die Verordnung eine Betreuung des Patienten durch einen erfahrenen Ernährungsmediziner.

Bei der **Phytotherapie** handelt es sich, im Gegensatz zum Einsatz von isolierten und definierten sekundären Pflanzenstoffen, um Extrakte, die Vielstoffgemische darstellen und nach traditionellen Rezepturen hergestellt werden. Es finden sich keine Publikationen klinischer Studien zur Wirksamkeit europäischer Heilpflanzen bei Melanompatienten.

Zum Einsatz von chinesischen Kräutermischungen gemäß der **TCM (Traditionelle Chinesische Medizin)** gibt es Hinweise auf positive Effekte bezüglich Lebensqualität und Immunsystem. Die Anwendung außerhalb von Studien ist nicht zu empfehlen [Taixiang

et al. 2005, Zhang et al. 2007]. Es gibt Berichte mit zum Teil tödlichen Folgen einer Therapie mit Kräutern aus asiatischen Quellen.

### **Immunstimulanzien**

In 4 kleinen Fallserien wurden für Thymopentin immunologische Effekte und zum Teil Tumorrückbildungen beschrieben [Cascinelli et al. 1993, Cascinelli et al. 1998, Clemente et al. 1996, Trevisan and Agolzer 1989]. Da es keine klinischen Studien bei Melanompatienten gibt, ist der Einsatz außerhalb von klinischen Studien nicht empfehlenswert. Für andere **Immunstimulanzien** wie Heilpilze, Echinacin, Aloe, Noni, fermentierten Weizenkeimextrakt, Milzpeptide etc. liegen keine klinischen Studien vor, die einen supportiven Einsatz beim Melanom begründen.

### **Akupunktur**

In einem Cochrane-Review wird die Evidenz folgendermaßen zusammengefasst: Während einer Chemotherapie vermindert eine Akupunkturstimulation akutes Erbrechen, aber nicht akute Übelkeit. Es ergibt sich kein Effekt auf verzögerte Übelkeit und Erbrechen. Elektrostimulation ist unwirksam [Ezzo et al. 2006].

Wenn eine Akupunkturstimulation als komplementäre Therapie gewählt wird, ist eine adäquate antiemetische, prophylaktische und Rescue-Medikation nach Leitlinie erforderlich.

Zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten liegen nicht genügend valide Daten vor, die für eine positive Empfehlung ausreichen.

### **Homöopathie**

Ein therapeutischer Nutzen der **Homöopathie** ist beim Melanom als supportive Therapie nicht erwiesen. Die Cochrane-Analyse umfasst eine sehr heterogenen Gruppe von Studien. Die beiden positiv bewerteten Studien beinhalteten keine Homöopathie im eigentlichen Sinn, sodass insgesamt keine Studie den positiven Effekt der Homöopathie bei Tumorpatienten belegt [Kassab et al. 2009].

### 3.7.2. Aufklärung komplementäre und alternative Therapien

3.7.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	<p>Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und „alternativen“ Therapien befragt werden. Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollten auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden.</p> <p>Patienten sollte aktiv von der Verwendung „alternativer“ Therapien abgeraten werden.*</p>
	Konsensstärke: 91 %

\*Hierzu gehören u. a. Ukrain, Vitamin B 17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, ketogene Diät, Vitamine nach Dr. Rath, Neue Germanische Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, Redifferenzierungstherapie

#### *J. Hübner*

Patienten treffen bei der Suche nach Hilfe auf viele nicht fundierte Angebote. Z. T. beruhen sie auf dem ehrlichen Bemühen von Ärzten, die sich mit den Forschungsergebnissen der Onkologie weniger gut auskennen, ihre Patienten zu unterstützen. Es gibt darüber hinaus aber zahlreiche Anbieter, für die ökonomische Aspekte im Vordergrund stehen. Patienten werden im Rahmen dieser Methoden sinnvolle Therapien vorenthalten. Es ist wichtig, Patienten vor diesen Angeboten durch klare Stellungnahmen zu schützen. Die Angebote verändern sich zum Teil rasch, indem neue Methoden auftauchen und längere Zeit genutzte weniger Verwendung finden. Zum Teil beruhen die Methoden auf der traditionellen Erfahrungsheilkunde, zum Teil nutzen sie Adaptationen moderner Forschungszweige (z. B. Hyperthermie) oder eigene Interpretationen von Kanzerogenese und immunologischen Zusammenhängen (dendritische Zellen), die auch für onkologisch nicht spezialisierte Ärzte nur schwer als unseriös zu erkennen sind.

Die Beratung zu „komplementärmedizinischen“ Behandlungen sollte durch onkologisch erfahrene Fachleute durchgeführt werden und hat als wichtige Ziele:

- das therapeutische Bündnis zwischen Betroffenen und Ärzten zu stärken

- Betroffene vor Schäden zu schützen, die aus nicht qualifizierter Anwendung „komplementärmedizinischer“ Behandlungen resultieren können
- Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung zu leisten
- Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern [Weiger et al. 2002b]

Die fachkundige Beratung vermittelt zwischen Bedürfnissen und Interessen der Betroffenen, wissenschaftlichen Daten, Aspekten des Verbraucherschutzes und einem verantwortungsvollen Umgang mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen. Kompetenz im kommunikativen Umgang mit dem Thema bedeutet, das Anliegen und Erleben der Patienten zu verstehen sowie Authentizität und Integrität des ärztlichen Handelns verständlich zu machen [Cohen et al. 2007, Weiger et al. 2002a]. Eine schroff ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung „komplementärmedizinischer“ Verfahren kann Vertrauen in die Patienten–Arzt–Beziehung mindern, die Compliance verschlechtern und bis zum Therapieabbruch führen [Adler and Fosket 1999, Montbriand 1998, Tasaki et al. 2002].

Die ärztliche Beratung zum Thema Komplementärmedizin sollte zunächst das Interesse des Patienten zu diesem Thema abfragen. Hilfreich kann es sein, dabei auch die für den Patienten relevanten (Laien–ätiologischen) Modelle der Tumorentstehung abzuklären.

Das Ziel der weiteren Beratung ist neben einer fachlich fundierten Aufklärung über die Möglichkeiten, aber auch Risiken der komplementären Therapie die Arzt–Patienten–Beziehung zu stärken und zu einer gegenseitigen Offenheit zu führen.

Damit kann

- die Eigeninitiative des Patienten und sein Gefühl der Selbstverantwortung und –kontrolle gestärkt werden,
- der Patient vor unseriösen Angeboten geschützt werden,
- Schaden durch Nebenwirkungen unkontrollierter Anwendung von komplementären und alternativen Methoden (direkt oder über Interaktionen) verhindert werden.



### 3.7.3. Psychoonkologie

3.7.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Psychosoziales Screening von Melanompatienten sollte routinemäßig in die klinische Praxis implementiert werden. Die Überweisung von Risikopatienten zu spezialisierten psychosozialen Diensten verringert deren Wahrscheinlichkeit, signifikanten Distress zu entwickeln.
	Konsensstärke: 100 %

#### *C. Loquai, A. Werner*

Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren in Entwicklung und Verlauf von Krebserkrankungen und der individuellen, familiären und sozialen Prozesse der Krankheitsverarbeitung sowie die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation [Mehnert et al. 2003].

Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen.

Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen sind die Auswirkungen einer Melanomerkrankung auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und dem damit verbundenen Bedarf an entsprechender Unterstützung noch wenig untersucht.

Zwei systematische Reviews zeigen, dass ein Drittel aller Melanompatienten klinisch relevanten Distress, insbesondere Angstsymptome, zeigt [Cornish et al. 2009, Kasparian et al. 2009].

Unter den bisher untersuchten inhaltlichen Bereichen bei psychoonkologischen Studien stand die Lebensqualität im Vordergrund. Weitere Themen waren psychotherapeutische, edukative und psychopharmakologische Interventionen sowie psychosoziale Einflüsse auf das Überleben, Gesundheitsverhalten und Bedarf und Inanspruchnahme psychosozialer Versorgung. In den wenigen vorhandenen Vergleichsstudien schnitten gemischte Gruppen mit Melanompatienten, die sich vorwiegend in frühen Krankheitssta-

dien befanden, hinsichtlich ihrer Lebensqualität im Mittel besser ab als andere Krebspatienten. Eine behandlungsbedürftige Belastung wurde bei 10–45 % der Melanompatienten ermittelt [Augustin et al. 1997, Blum et al. 2003, Brandberg et al. 1992, Sollner et al. 1998b, Strittmatter et al. 1998, Trask et al. 2001]. Bei fortgeschrittener Erkrankung kam es zu Einbußen bzgl. körperlicher Funktion und Rollenfunktion [Sigurdardottir et al. 1993] und zu finanziellen und beruflichen Problemen. Die ärztliche Betreuung wurde weniger unterstützend erlebt [Rumpold et al. 2001].

Als Risikofaktoren für höhere psychische Belastung von Melanompatienten wurden demographische Faktoren (weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, Abwesenheit von Ehe- oder Lebenspartner, geringerer Bildungsstand), klinische Faktoren (fortgeschrittene Krankheit, Verschlechterung des körperlichen Zustandes, Defekt an sichtbaren Arealen) und psychosoziale Faktoren (negative kognitive Bewertung des Melanoms, Fehlen sozialer Unterstützung) identifiziert [Kasparian et al. 2009, Missiha et al. 2003].

Melanompatienten mit aktiver, problemzentrierter Copingstrategie zeigen eine bessere Bewältigung als Patienten mit passiven oder vermeidenden Copingstilen [Brown et al. 2000, Fawzy et al. 1993, Holland and Rowland 1989, Trask et al. 2001].

Einzelne Untersuchungen weisen darauf hin, dass ähnlich wie bei anderen Krebserkrankungen individuelle Parameter den Krankheitsverlauf im Hinblick auf die Bewältigung der Krankheit positiv wie auch negativ beeinflussen können.

Bei der Anpassungsleistung von Melanomüberlebenden hat die kognitive Bewertung den größten Anteil: Je geringer das Gefühl der Bedrohung, je größer das Gefühl der Herausforderung und je höher die Bewertung der Fähigkeit zur Bewältigung, umso besser ist die Anpassungsleistung. Die objektiven krankheitsbezogenen Variablen spielen eine viel geringere Rolle [Hamama-Raz et al. 2007].

Soziale Unterstützung spielt eine kritische Rolle in der psychischen Anpassung von Melanompatienten und ist assoziiert mit aktivem Coping sowie geringerer psychischer Belastung [Holland and Rowland 1989, Kasparian et al. 2009, Sollner et al. 1998a].

Die aktuelle Datenlage lässt noch keine gesicherten Aussagen zu, aber es gibt begründete Hinweise dafür, dass psychosoziale Interventionen die Lebensqualität von Melanompatienten verbessern können. Frühzeitige, strukturierte Interventionen fördern bei Melanompatienten einen aktiv kognitiven Bewältigungsstil, reduzieren affektive Belastungen und bewirken eine deutlich verbesserte Lebensqualität (z. B. weniger Depression, weniger Fatigue, mehr Energie) [Fawzy et al. 1993].

**Fazit:**

Im Unterschied zu anderen Krebsformen wurde die psychosoziale Versorgung von Melanompatienten bisher noch wenig untersucht. Bessere Kenntnisse über somatische, soziale, Verhaltens- und kognitive Faktoren können dazu führen, optimierte psychosoziale Behandlungs- und Überwachungsstrategien zu entwickeln und gesundheitsfördernde Interventionen zu bestimmen. Zur systematischen und differenzierten Bestimmung von Belastungen und Betreuungsbedarf von Melanompatienten und gezielten Indikationen psychoonkologischer Maßnahmen können neben dem klinischen Urteilsbild validierte Messinstrumente wie die psychoonkologische Basisdokumentation (PO-BaDo), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Hornheider Fragebogen (HF), das Distress Thermometer (DT) oder der Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK) hilfreich sein (Herschbach u. Weis 2010). Medizinische und psychosoziale Risikomerkmale können Anhaltspunkte geben, wann eine intensivere Betreuung, Beratung oder ggf. psychotherapeutische oder psychopharmakologische Mitbehandlung sinnvoll ist, wobei psychoonkologische Interventionen am individuellen Bedarf der Patienten und Angehörigen auszurichten sind.

### 3.7.4. Lebensqualität

*D. Nashan, G. Strittmatter*

Die globale Erfassung der Lebensqualität (LQ) mit einer Darstellung funktioneller und symptomatischer Variablen sollte ein Standard sein und durch differenzierte Erfassungsinstrumente im Verlauf der Erkrankung und assoziiert zu Therapien ausgeführt werden. Differenzierte Langzeitmessungen sind durch longitudinale Studien mit einer symptomadaptierten, validierten Erfassung zu sichern.

Eine methodische Umsetzung der Erfassung von LQ im klinischen Alltag ist wünschenswert, da gezielte Interventionen abzuleiten sind. Schlüssige Evidenzen für den nachweislichen Benefit von Interventionen auf das Überleben liegen bisher nicht vor. Interventionen können einzelne Dimensionen der Lebensqualität positiv beeinflussen [Fawzy 1995, Trask et al. 2003].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health-related Quality of Life“, HRQOL) stellt ein latentes Konstrukt dar, das nicht direkt beobachtbar ist, sondern nur indirekt über Indikatoren operationalisiert werden kann. Erhebungsinstrumente sind sowohl unidimensionale Verfahren (Globalfragen) als auch multidimensionale Verfahren. Instrumente zur Erfassung der LQ lassen sich in krankheitsübergreifende (generische) und

krankheitsspezifische Verfahren klassifizieren. Ein weitgehender Konsens darüber besteht, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur sinnvoll aus der subjektiven Sicht der Betroffenen erfasst werden kann [Loquai et al. 2011].

Es besteht keine allgemeinverbindliche Definition des Begriffs „gesundheitsbezogene Lebensqualität“; entsprechend wird eine operationale Definition als ein multidimensionales Konstrukt, das körperliche, emotionale, mentale, soziale, spirituelle und verhaltensbezogenen Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit beinhaltet, herangezogen.

Häufig eingesetzte krankheitsübergreifende Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität von Melanompatienten sind: „EORTC QLQ-C30“, „Short Form-36“ (SF-36), „Brief Symptom Inventory“ (BSI), „Global Quality of Life Scale“ (GLQ-8) und „Quality of Well-Being Self-administered Questionnaire“ (QWB-SA). Des Weiteren eingesetzte Instrumente sind der Fragebogen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Melanompatienten (FACT-M), zudem FACT-BRM für Zytokintherapie und FACT-F für „Fatigue“, „State Trait Anxiety Inventory“ (STAI) und „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) für Angst und Depression [Cormier et al. 2005, Cormier and Askew 2011, Newton-Bishop et al. 2004, Trask et al. 2001]. Weitere Module wie der „Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire“ (CTSQ,) zur Erfassung der LQ unter Therapie sind in der Entwicklung [Trask et al. 2008].

Die Lebensqualität wird wesentlich bestimmt durch das Vorliegen oder die Abwesenheit von subjektiv als belastend erlebten Problemen. Im speziell für Hauttumorpatienten entwickelten Hornheider Fragebogen (HF) bietet die differenzierte Belastungserfassung in den 8 relevanten Belastungsbereichen eine gewichtete multidimensionale Selbsteinschätzung und damit entscheidende Indikatoren zur indirekten Bestimmung der LQ und Ansatzpunkte zur Verbesserung der Lebensqualität. Das Überschreiten dimensionsspezifischer Belastungsschwellenwerte zeigt den Betreuungsbedarf an und erlaubt die direkte Zuordnung von Interventionen, welche die gezielte Entlastung des einzelnen Patienten und damit die Verbesserung seiner Lebensqualität zum Ziel haben [Rumpold et al. 2001].

Fatigue stellt auch für Melanompatienten ein herausragendes Kriterium der Lebensqualität dar. Die Bedeutung zeigt sich in der Erfassung vergleichbarer Dimensionen (physisches, psychisches, emotionales und kognitives Befinden) wie auch der Inzidenz einer „cancer-related fatigue“, von der 50–90 % der Patienten betroffen sind [Kirkwood et al. 2002]. 31 verschiedene Skalen zur Erfassung von Fatigue sind möglich [Brown and Kroenke 2009], wovon jedoch nur wenige beim malignen Melanom bisher eingesetzt wurden. Vornehmlich sind stellvertretend der „EORTC-QLQ C30“ und die „Common Toxicity Criteria“ genutzt worden [Stone and Minton 2008].

Die Abgrenzung von Fatigue und Depression stellt sich, wenn auch schwierig, zunehmend als notwendig heraus, da gezielte psychoonkologische und medikamentöse Empfehlungen erarbeitet werden [Hauschild et al. 2008].

Entsprechend einzelner Erfassungen weisen Melanompatienten nicht unbedingt eine schlechtere LQ im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und anderen Tumorkollektiven auf [Sigurdardottir et al. 1993]. Einbrüche ihrer LQ erfahren Patienten in der primären Diagnosephase, im Krankheitsprogress und unter systemischen Therapien [Bender et al. 2000, Chiarion Sileni et al. 2001, Chiarion–Sileni et al. 2003, Cornish et al. 2009, Dixon et al. 2006, Newton–Bishop et al. 2004, Noorda et al. 2007, Sigurdardottir et al. 1993]. Prädisponierende Einflussfaktoren für den Verlauf der LQ sind bisher unzureichend validiert, wenn auch einzelne Untersuchungen auf die negative Korrelation von weiblichem Geschlecht, bestehender Depression, schlechterem Sozialstatus und mangelndem Coping hinweisen [Beutel et al. 2009, Blum et al. 2003].

#### **Fazit:**

Der Einfluss der Lebensqualität auf die Compliance, konsequente Therapiedurchführung und möglicherweise assoziiert mit einem besseren Krankheitsverlauf (rezidivfreies Überleben) unterstreichen die Bedeutung der Erfassung der LQ. Grundsätzlich ist eine gezielte, spezifische Erfassung zu fordern, da erst diese eine adaptierte Therapie erlaubt und damit verbundene Symptombesserungen erfassbar macht.

### **3.7.5. Schmerztherapie**

*U. R. Kleeberg, R. Voltz*

#### **Inzidenz**

Von allen Beschwerden Tumorkrankter allgemein und Melanomkrankter im Besonderen ist Schmerz eines der führenden Symptome. Schmerz belastet in der ambulanten Onkologie 20 % aller unter adjuvanter und palliativer Therapie stehenden Patienten, davon fühlen sich 46 % ungenügend behandelt und 41 % ungenügend über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgeklärt [Kleeberg et al. 2008]. Bei fortgeschrittener Krebserkrankung nimmt die Frequenz auf 30–40 % zu, in der terminalen Phase auf über 70 % [Foley et al. 2005]. Krebschmerzen sind immer ein mehrdimensionales Geschehen von unterschiedlicher Pathophysiologie, affektiv wie kognitiv moduliert, und führen zu wachsender Einschränkung der körperlichen und schließlich psychosozialen Leistungsbreite. Eine erfolgreiche, ganzheitliche Schmerztherapie ist damit eine wesentliche, wenn auch schwierige Aufgabe des onkologischen Teams.

## Ätiologie und Pathogenese

Bei Kranken mit metastasiertem Melanom kommt einer wiederholten Differenzialdiagnostik besondere Bedeutung zu. Eine aktuelle Bewertung der Ätiologie und Überprüfung des Schmerzcharakters sind *conditio sine qua non* für eine qualifizierte Schmerztherapie. Häufige Ursachen von Schmerzen bei Melanomkranken sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Schmerzursachen bei Melanompatienten

Tumorbedingte und tumorassoziierte Schmerzen (60–90 %)	Therapiebedingte Schmerzen (10–25 %)	Tumorunabhängige Schmerzen (3–10 %)
Knochen-/Weichteilinfiltration Kompression und Infiltration von Nerven, Blut- und Lymphgefäßen Tumornekrose an Haut und Schleimhäuten mit Ulzeration und Perforation Hirnödeme, Leberkapselschmerz, Venenthrombose Paraneoplastisches Syndrom Zosterneuralgie, Pilzinfektion	Operationen Bestrahlung Lymphödem Chemotherapie	Migräne Spannungskopfschmerzen Arthralgien Rückenschmerzen Lagerungsschmerzen, Dekubitus

aus: Kleeberg U.R.: Schmerztherapie. In: Schmoll H.J., Höffken K., Possinger K. (Hgb) Kompendium Internistische Onkologie.

5. Auflage, 2010 [Kleeberg et al. 2010]

## Schmerzbehandlung

Voraussetzung für eine effektive Schmerztherapie ist eine korrekte Schmerzklassifikation (nozizeptiv, viszeral, neuropathisch oder gemischt) sowie die Exploration von Durchbruchschmerzen, einer psychischen Notlage, Abhängigkeiten und kognitiver Beeinträchtigung [Nekolaichuk et al. 2005].

Die kausale, auf die Genese der Tumorschmerzen gerichtete Therapie hat stets Vorrang vor rein palliativmedizinischen Interventionen. Immer, selbst bei intensiv zytostatisch und radiotherapeutisch vorbehandelten Patienten, gilt es zunächst erneut eine symptomorientierte palliative Chemo- und/oder Strahlentherapie zu diskutieren und mit einer analgetischen Behandlung interdisziplinär abzustimmen. Dabei ist die mögliche therapiebedingte Belastung mit dem Nutzen für den Patienten abzuwägen. Bei der großen Mehrheit der Patienten gelingt es, das komplexe, tumorbedingte Schmerzsyndrom effektiv zu lindern, ihnen zu helfen, wieder „Kraft zum Leben“ zurückzugewinnen. Bei nur 3 % (international 13 %) der chronisch Schmerzkranken bedarf es einer intermittierenden, palliativen Sedierung [Muller-Busch 2004].

Neben seiner somatischen, sensorischen Ursache wird das Schmerzempfinden durch affektive und kognitive Faktoren moduliert, die es bei jedem Gespräch mit dem Kranken immer wieder neu zu bewerten gilt. Dabei sind das Selbstverständnis des Patienten, seine eigene Einstellung zum Schmerz und dessen Ursachen zu besprechen sowie die Angehörigen und Pflegeverantwortlichen mit einzubeziehen. Durch ein solches Zusammenwirken wird die Compliance, Voraussetzung einer erfolgreichen Intervention, optimiert [Miaskowski et al. 2001, Miaskowski et al. 2004].

Schmerzen Krebskranker sind nicht nur eine physische Wahrnehmung, sondern immer auch mit psychischen und vegetativen Reaktionen verbunden. Dabei löst Schmerz eine Spirale von bewussten und unbewussten Antworten aus: Angst, Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit führen zu Rückzug, Vereinsamung und Depression, aber auch zu vegetativer Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, Erschöpfung bis hin zu psychischer Entgleisung. Die Begleitung des Patienten und seiner Angehörigen durch das onkologische Team hilft an diesen Punkten anzusetzen und Erleichterung zu schaffen.

Bei der systemischen medikamentösen Schmerzbehandlung wird entsprechend dem Stufenplan der WHO (1988) vorgegangen. Die unterschiedliche und in der Regel multifaktorielle Pathogenese der Schmerzen erfordert unterschiedlich ansetzende Therapeutika. Durch sinnvolle Substanzgruppen können sowohl die Wirksamkeit gesteigert als auch unerwünschter Arzneimittelwirkungen vermindert werden.

Zur medikamentösen Therapie des chronischen, komplexen Schmerzsyndroms Krebskranker stehen folgende Substanzgruppen zur Verfügung, die nach Erschöpfen kausaler Interventionen in der Regel kombiniert einzusetzen sind:

- Nichtopioid-Analgetika (nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen, NSAIS)
- zentral wirkende Analgetika (schwache Opioide)
- Opioide und Opiate
- Adjuvantien (Psychopharmaka, Antikonvulsiva, Kortikosteroide)

Analgetika aller Klassen sind durch vielfältige UAW belastet, denen prophylaktisch zu begegnen ist. Dies lässt sich durch eine einschleichende Dosierung sowie von präventiven Maßnahmen und einer intensiven Begleitung des Kranken und seiner Angehörigen am besten erreichen. Vordringlich ist die Vermeidung und Behandlung von Anorexie, Nausea und Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Obstipation, Benommenheit und Schwindel.

Seltenerer UAW umfassen Allergien, Serotonin-Syndrom (serotonerge Überstimulation des Zentralnervensystems (ZNS) mit Tremor, Schwitzen, Fieber, Diarrhö) und abhängig

von der Tumorlokalisation und Interventionen im kleinen Becken, Harnverhaltung. Durch den gezielten Einsatz aller verfügbaren Behandlungsmethoden kann die Schmerztherapie Melanomkranker soweit optimiert werden, dass ein Patient in keinem Stadium seiner Erkrankung unter Schmerzen leiden muss [Kleeberg et al. 2010].

### 3.7.6. Antiemetische Therapie

#### *P. Feyer*

Erbrechen und insbesondere Übelkeit zählen nach wie vor zu den häufigsten und von den Patienten sehr gefürchteten Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie [Feyer et al. 2008]. Eine suffiziente antiemetische Prophylaxe und Therapie sind daher Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Behandlung. Um eine maximale Wirksamkeit für den Patienten zu erzielen, sollten die verfügbaren Antiemetika wie 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA), Neurokinin1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA) und Steroide leitliniengerecht eingesetzt werden.

Definitionen: Erbrechen/Übelkeit infolge von Chemo- oder Strahlentherapie wird nach zeitlichen Gesichtspunkten in 3 Formen eingeteilt, wobei im klinischen Alltag die ersten beiden Formen die Hauptrolle spielen:

Akut: Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chemo-/Strahlentherapie auftretend, hauptsächlich durch Serotoninfreisetzung aus enterochromaffinen Zellen des Dünndarms.

Verzögert: 24 Stunden bis 120 Stunden nach Chemo-/Strahlentherapie auftretend, hauptsächlich durch Substanz P vermittelt.

Antizipatorisch: Auftreten erst nach vorausgegangener, mit Übelkeit und Erbrechen verbundener Chemo-/Strahlentherapie, Folge klassischer Konditionierung, medikamentös nicht ausreichend behandelbar.

#### **Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen**

Das emetogene Potenzial der Chemotherapie gilt als Hauptrisikofaktor für das zytostatikainduzierte Erbrechen. Die einzelnen Chemotherapeutika werden dementsprechend in 4 Risikoklassen eingeteilt. Als patientenbezogene Risikofaktoren für Erbrechen sind regelmäßiger geringer Alkoholgenuß, weibliches Geschlecht, Alter < 35 Jahre, vorbestehende Reisekrankheit, ängstliche Persönlichkeit und vorausgegangene Chemotherapie sowie vorbestehende Übelkeit zu berücksichtigen.



Tabelle 16: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter Zytostatika (ASCO 2011).

**Emetogenes Potenzial intravenös applizierter Zytostatika****Hoch (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90 %)**

Carmustin, BCNU	Lomustin
Cisplatin	Mechlorethamin
Cyclophosphamid (> 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Pentostatin
Dacarbazin, DTIC	Streptozotocin
Dactinomycin, Actinomycin D	

**Moderat (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe 30–90 %)**

Altretamin	Ifosfamid
Carboplatin	Irinotecan
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Melphalan i.v.
Cytarabin (> 1 g/m <sup>2</sup> )	Mitoxantron (> 12 mg/m <sup>2</sup> )
Daunorubicin	Oxaliplatin
Doxorubicin	Treosulfan
Epirubicin	Trabectedin

Idarubicin

**Gering (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe 10–30 %)**

Asparaginase	Mitoxantron (< 12 mg/m <sup>2</sup> )
Bortezomib	Paclitaxel
Cetuximab	Pegasparaginase
Cytarabin (< 1 g/m <sup>2</sup> )	Pemetrexed
Docetaxel	Teniposid
Etoposid i.v.	Thiopeta
5-Fluorouracil	Topotecan
Gemcitabin	Trastuzumab

Methotrexat (> 100 mg/m<sup>2</sup>)**Minimal (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10 %)**

Bleomycin	Interferone
Bevacizumab	Mercaptopurine
Busulfan	Methotrexat (< 100 mg/m <sup>2</sup> )
Chlorambucil	Thioguanin
Cladribine	Vinblastin
Cytarabin (< 100 mg/m <sup>2</sup> )	Vincristin
Fludarabin	Vinorelbin
Hormone	

Hydroxyurea

Tabelle 17: Emetogenes Potenzial oral applizierter Zytostatika (ASCO 2011).

**Emetogenes Potenzial oral applizierter Zytostatika****Hoch (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe > 90 %)**

Hexamethylmelamin	Procarbazin
-------------------	-------------

**Moderat (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe 30–90 %)**

Cyclophosphamid	Temozolomid
-----------------	-------------

Etoposid	Vinorelbin
----------	------------

Imatinib	
----------	--

**Gering (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe 10–30 %)**

Capecitabin	Fludarabin
-------------	------------

**Minimal (Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe < 10 %)**

Chlorambucil	Melphalan
--------------	-----------

Erlotinib	Methotrexat
-----------	-------------

Gefitinib	Sorafenib
-----------	-----------

Hydroxyurea	Sunitinib
-------------	-----------

L-Phenylalanine Mustard	6-Thioguanin
-------------------------	--------------

**Antiemetische Therapiestrategien**

Die antiemetischen Prophylaxeempfehlungen orientieren sich an den aktualisierten MASCC/ESMO Guidelines 2011 („Multinational Association of Supportive Care in Cancer“ – [www.mascc.org](http://www.mascc.org)) und dem „Guideline Update“ der ASCO („Antiemetics Clinical Practice Guidelines ASCO 2011“ – [www.asco.org/guidelines/antiemetics](http://www.asco.org/guidelines/antiemetics)).

Tabelle 18: Antiemetische Dosierung nach Chemotherapie Risikokategorien (ASCO 2011).

Risikokategorie	Dosierung am Tag der Chemotherapie	Dosierung an den Folgetagen
<b>Hochemetogenes Risiko (HEC)<sup>1</sup></b>		
<b>NK1-Antagonist</b>		
Aprepitant	125 mg oral	80 mg oral; Tag 2 und 3
Fosaprepitant	150 mg i.v.	
<b>5-HT<sub>3</sub>-Antagonist</b>		
Granisetron	2 mg oral; 1 mg oder 0,01 mg/kg i.v.	
Ondansetron	8 mg oral 2 x täglich; 8 mg oder 0,15 mg/kg i.v.	
Palonosetron	0,50 mg oral oder 0,25 mg i.v.	
Dolasetron	100 mg oral (i.v. nicht empfohlen)	
Tropisetron	5 mg oral oder 5 mg i.v.	
Ramosetron	0.3 mg i.v. (nur in Japan erhältlich)	
<b>Kortikosteroid<sup>2</sup></b>		
Dexamethason	12 mg oral oder i.v.	8 mg oral oder i.v.; Tag 2-3 oder Tag 2-4
<b>Moderat emetogenes Risiko (MEC)<sup>3</sup></b>		
<b>5-HT<sub>3</sub>-Antagonist</b>		
Palonosetron	0,50 mg oral oder 0,25 mg i.v.	
<b>Kortikosteroid</b>		
Dexamethason	8 mg oral oder i.v.	8 mg; Tag 2 und 3
<b>Gering emetogenes Risiko</b>		
<b>Kortikosteroid</b>		
Dexamethason	8 mg oral oder i.v.	

Notiz: Für Patienten, die eine Mehrtageschemotherapie erhalten, muss zunächst das emetogene Risiko der Substanzen, die im Regime enthalten sind, bestimmt werden. Die Patienten sollten die Substanz mit dem höchsten therapeutischen Index täglich während der Chemotherapie und 2 Tage nach Beendigung der Chemotherapie er-

halten. Den Patienten kann auch der Granisetron Transdermal Patch angeboten werden, der die Substanz über mehrere Tage freisetzt, anstatt einen Serotonin-Antagonisten täglich zu applizieren.

5-HT<sub>3</sub> = 5-Hydroxytryptamine-3; i.v. = intravenös; NK1 = Neurokinin 1

<sup>1</sup> Beinhaltet die Kombination Anthracyclin und Cyclophosphamid.

<sup>2</sup> Die Dexamethason-Dosierung ist für Patienten angegeben, die die empfohlene Dreier-Kombination für hochemetogene Chemotherapie erhalten. Wenn Patienten kein Aprepitant erhalten, sollte die Dexamethason-Dosierung angepasst werden auf 20 mg am Tag 1 und 16 mg an den Tagen 2 und 3.

<sup>3</sup> Wenn ein NK1-Antagonist angewendet wird, sollte die Dosierung der hochemetogenen Chemotherapie folgen. Wichtig ist, dass das Kortikoidsteroid nur am Tag 1 gegeben wird, die Dexamethason-Dosierung beträgt 12 mg.

### Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, sollte ebenfalls das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien geprüft und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie eingeleitet werden.

Tabelle 19: Emetogenes Risiko nach Bestrahlungslokalisierung (ASCO 2011).

Emetogenes Risiko nach Bestrahlungslokalisierung	
Hoch	Ganzkörperbestrahlung Total nodale Bestrahlung
Moderat	Oberes Abdomen Obere Halbkörperbestrahlung
Gering	Gehirn Craniospinale Achse Kopf/Hals Untere Thoraxregion Becken
Minimal	Extremitäten Brust

Tabelle 20: Antiemetische Dosierung nach Strahlentherapie und Risikokategorie (ASCO 2011).

Risikokategorie	Dosierung	Schema
<b>Hochemetogenes Risiko (HEC)</b>		
<b>5-HT3-Antagonist</b>		
Granisetron	2 mg oral; 1 mg o. 0,01 mg/kg i.v.	5-HT3-Antagonist vor jeder Fraktion, während der Strahlentherapie, fortgesetzt bis 24 Stunden nach Abschluss der Strahlentherapie
Ondansetron	8 mg oral 2 x täglich; 8 mg o. 0,15 mg/kg i.v.	
Palonosetron <sup>1</sup>	0,50 mg oral o. 0,25 mg i.v.	
Dolasetron	100 mg oral (i.v. nicht empfohlen)	
Tropisetron	5 mg oral o. 5 mg i.v.	
<b>Kortikosteroid</b>		
Dexamethason	4 mg oral o. i.v.	Während der Fraktionen 1–5
<b>Moderat emetogenes Risiko (MEC)</b>		
<b>5-HT3-Antagonist</b>		
	Jedes der unter HEC angegebenen Medikamente ist akzeptiert. Es gibt keine bevorzugte Option.	Vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie
<b>Kortikosteroid</b>		
Dexamethason	4 mg IV o. oral	Während Fraktionen 1–5
<b>Gering emetogenes Risiko</b>		
<b>5-HT3-Antagonist</b>		
	Jedes der unter HEC angegebenen Medikamente ist akzeptiert. Es gibt keine bevorzugte Option.	5-HT3 entweder als Rescue-Therapie oder als Prophylaxe, wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, dann sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen
<b>Minimal emetogenes Risiko</b>		
<b>5-HT3-Antagonist</b>		
	Jedes der unter HEC angegebenen Medikamente ist akzeptiert. Es gibt keine bevorzugte Option.	Die Patienten sollten, sofern erforderlich, eine Rescue-Therapie erhalten. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, dann sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen.
<b>Dopamin-Rezeptor-Antagonist</b>		
Metoclopramid	20 mg oral	
Prochlorperazin	10 mg oral o. i.v.	

5-HT3 = 5-Hydroxytryptamine-3; i.v. = intravenös

<sup>1</sup> Derzeit sind keine Daten verfügbar zu einer empfohlenen Dosierungsfrequenz mit Palonosetron in diesem Setting. Das Update-Komitee empfiehlt: Dosierung jeden 2. oder 3. Tag könnte angemessen sein.

Bei Patienten, die eine kombinierte Radio-/Chemotherapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie definiert, vorbehaltlich, sollte das Risiko der Strahlentherapie höher sein.

Zu den **neueren Antiemetika**, die in letzter Zeit von der EMA zugelassen wurden, zählen:

- **Fosaprepitant** 150 mg, der NK1-Antagonist als Einmalgabe für die Therapie des akuten und verzögerten Erbrechens über einen Zeitraum von 3 Tagen
- **Granisetron, Transdermalsystem**, ein Patch der Granisetron kontinuierlich über 5 Tage freisetzt und als Option für eine Mehrtageschemotherapie und hoch bis moderat emetogene Strahlentherapie angesehen wird
- **Ondansetron ODT** als orale Schmelztablette, dem Indikationsspektrum der 5-HT<sub>3</sub>-RA entsprechend

Die Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-RA plus Kortikosteroide wird auch bei pädiatrischen Patienten empfohlen, die eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie erhalten. Aufgrund der Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern bei Kindern kann eine im Vergleich zur Dosierung bei Erwachsenen höhere, gewichtsbasierte Dosierung von 5-HT<sub>3</sub>-RA erforderlich sein.

#### Fazit:

Die Festlegung des emetogenen Potenzials der Therapie sollte anhand der Bestimmung der Risikokategorie erfolgen. Für die Therapie richtungsweisend ist das Zytostatikum bzw. Radiotherapie mit dem höchsten emetogenen Potenzial. Das individuelle Risikoprofil des Patienten sollte berücksichtigt werden. Eine prophylaktische Antiemetikagabe ist bei entsprechender Risikokonstellation unverzichtbar. Bei anhaltender Übelkeit/Erbrechen sollten Differenzialdiagnosen bedacht werden.

### 3.7.7. Lymphödeme

*D. Nashan, J. Hübner*

Relevante Formen der Lymphödeme beim Melanom beruhen auf einer Verlegung des Lymphabflusses durch den Tumor oder werden sekundär durch Therapien induziert [Cormier et al. 2010] wie z. B. durch

- Operationen, insbesondere Lymphadenektomien [Faries et al. 2010],

- Radiatio [Bastiaannet et al. 2005]
- Extremitätenperfusion [Vrouenraets et al. 1998].

Unbehandelt kann ein chronisch persistierendes Lymphödem entstehen.

Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist eine optimale Rückbildung der vermehrten interstitiellen Ansammlung von Gewebsflüssigkeit, Erhalt und Optimierung von Körperfunktionen.

Bezüglich der Anamneseerhebung und diagnostischer Maßnahmen sei auf die Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“ hingewiesen.

(<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>). Eine mögliche klinische Stadieneinteilung umfasst:

- Stadium I: Ödem von weicher Konsistenz, Hochlagern reduziert Schwellung
- Stadium II: Ödem mit sekundären Gewebsveränderungen, Hochlagern ohne Wirkung
- Stadium III: Elephantiastische harte Schwellung, häufig lobuläre Form mit typischen Hautveränderungen

**Fazit:**

Grundsätzliche therapeutische Verfahren sind die komplexe physikalische Entstauungstherapie, die manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapien und entstauende Bewegungsübungen. Die Hautpflege und psychoonkologische Betreuung sollten in das Behandlungskonzept integriert sein.

Eine Symptombesserung durch die komplexe physikalische Entstauungstherapie beim Melanom nach inguinärer Lymphknotenoperation ließ sich nachweisen [Carmeli and Bartoletti 2011].

Eine gut angeleitete körperliche Aktivität postoperativ führt weder zu einer vermehrten Entwicklung von neuen Lymphödemem noch verstärkt sie bestehende Lymphödeme.

### 3.7.8. Hämatologische Nebenwirkungen

#### *H. Link*

#### 3.7.8.1. Anämie

Tumorbedingte oder Chemotherapie-induzierte Anämie stellt eine besondere Herausforderung dar. Die Anämie ist bedeutsam für Leistungsfähigkeit und Lebensqualität und sollte bei Symptomatik bis zu einem Hb von 12 g/dl ausgeglichen werden. Die Therapie der zugrunde liegenden Störung erfolgt nach Diagnosestellung und ist abhängig von der Grunderkrankung oder der spezifischen Ursache der Anämie. Die Datenlage zum Einfluss einer Anämie auf das Überleben ist widersprüchlich ([http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_o\\_05.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_05.pdf)). Die Therapie der Anämie kann mittels Transfusionen oder Erythropoetin erfolgen. Transfusionen sind nach den Leitlinien der Bundesärztekammer ab einem Hb-Wert von 8 g/dl indiziert. Bei einer chronischen Eisenmangelanämie (nutritiv oder blutungsbedingt) ist die orale Gabe von Fe-II-Verbindungen (100–300 mg/d) angezeigt. Alternative bei Unverträglichkeit oder Resorptionsstörungen (Kurzdarm etc.) ist die parenterale Gabe von Eisen(III)-Komplex. Bei akutem Blutverlust muss bei einem Hb < 8 g/dl die Transfusionsindikation für Erythrozytenkonzentrate (EK) geprüft werden. Bei chronischer Anämie werden zum Teil deutlich niedrigere Hb-Werte zwischen 6 und 8 g/dl ohne Symptome toleriert, deswegen besteht in diesen Fällen keine unbedingt zwingende Indikation zur Erythrozytentransfusion. Patienten mit koronarer Herzkrankheit, COPD oder einer bestehenden Gefahr zerebraler Perfusionsstörungen sollten jedoch bereits bei einem Hb < 10 g/dl transfundiert werden. Bei Tumorpatienten, die mit einer Chemo- oder Radiochemotherapie behandelt werden, kann eine Behandlung mit Erythropoetin ab einem Hb-Level von < 10 g/dl initiiert werden. Bei Patienten mit einem Hb-Level unter 9 g/dl sollte untersucht werden, ob eine Transfusionstherapie, zusätzlich zu der Behandlung mit Erythropoetin, benötigt wird. Die Risiken von Erythrozytentransfusionen müssen beachtet werden.

Bei asymptomatischen anämischen Patienten mit einem Hb-Level < 11 g/dl sollte eine Therapie mit Erythropoetin in Betracht gezogen werden, um eine weitere Abnahme des Hb-Levels zu verhindern. Bei Patienten mit normalem oder nahezu normalem Hb-Level zu Beginn einer Chemotherapie und/oder Radiotherapiebehandlung wird die prophylaktische Behandlung mit Erythropoetin zur Prävention einer Anämie nicht empfohlen. Bis die Behandlung beendet wird, sollte der Hb-Level möglichst bei 12 g/dl liegen und die Patienten sollten eine Besserung der Symptomatik bemerken. Die evidenzbasierten Guidelines der EORTC zur Therapie der Anämie mit EPO sind unter [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de) und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie



(DGHO) unter [www.dgho.de/onkopedia/Supportiv](http://www.dgho.de/onkopedia/Supportiv) detailliert aufgeführt [Aapro et al. 2008b, Aapro and Link 2008, Bokemeyer et al. 2007, Rizzo et al. 2010].

### 3.7.8.2. Substitution von Thrombozyten

Text aus der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer 2008 (1) und DGHO

(<http://www.dgho-onkopedia.de>,

[http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie\\_Gesamtdokument-deutsch\\_07032011.pdf](http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf))

#### Indikation zur Thrombozytentransfusion

Bei Erwachsenen mit krankheits- oder therapiebedingter passagerer Thrombozytopenie nach Chemotherapie maligner hämatologischer Neoplasien wird ein Trigger von 10 000 Thrombozyten/ $\mu$ l für prophylaktische Plättchentransfusionen empfohlen, wenn keine blutungsrelevanten Begleitumstände vorliegen. Dies wurde vorwiegend bei Patienten mit akuter Leukämie untersucht.

Bei Patienten mit soliden Malignomen und Thrombozytopenie nach Strahlen- oder Chemotherapie werden die Transfusionstrigger wie bei hämatologisch-onkologischen Patienten übernommen. Es fehlen hierzu prospektive Studien. Liegen manifeste Blutungskomplikationen vor (z. B. bei nekrotisierenden soliden Primärtumoren), sind u. U. höhere Plättchenzahlen notwendig ( $> 50\,000/\mu$ l).

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung empfohlen bei:

- Erwachsenen mit akuter Leukämie, prophylaktisch erst ab einem Thrombozytenwert von  $\leq 10\,000/\mu$ l oder bei manifesten Blutungen
- Patienten mit soliden Malignomen ohne zusätzliches Blutungsrisiko erst bei einem Thrombozytenwert  $\leq 10\,000/\mu$ l oder bei manifesten Blutungen

Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken

Zu dieser Gruppe gehören Patienten der o.g. Gruppe mit zusätzlichem Blutungsrisiko. Bei hämatologischen Krankheiten, aber auch bei Patienten mit soliden Tumoren und Chemotherapie-assoziiertes Thrombozytopenie haben sich bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Blutungskomplikationen herauskristallisiert:

Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen bei Thrombozytopenie:

- Infektionen
- klinische Zeichen der Hämorrhagie (z. B. petechiale Blutungen)
- Fieber über 38 °C
- Leukozytose
- plasmatische (pro-hämorrhagische) Gerinnungsstörung
- steiler Thrombozytenzahlabfall
- vorbestehende Nekrosebereiche

Bei thrombozytopenischen Malignompatienten mit einem oder mehreren dieser Risikofaktoren wird in der Regel die prophylaktische Gabe von Plättchenkonzentraten bei Thrombozytenzahlen  $\leq 20\,000/\mu\text{l}$  empfohlen.

Die Thrombozytentransfusion wird bei hämatologisch-onkologischen und onkologischen Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken empfohlen bei:

- Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren bei einem Thrombozytenwert von  $< 20\,000/\mu\text{l}$
- bei manifesten Blutungen

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Es stehen zwei Präparate zur Verfügung. Das Pool-TK enthält in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten (von 4–6 Spendern) 240 bis 360  $\times 10^9$  Thrombozyten in 200 bis 350 ml Plasma oder einer Plasmaersatz-Lösung. Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat enthält in der Regel 200 bis 400  $\times 10^9$  Thrombozyten in etwa 200 bis 300 ml Plasma eines Einzelspenders.

### 3.7.8.3. Neutropenie, febrile Neutropenie, Infektionen

Die aktuellen Empfehlungen von DGHO, DKG, NCCN, ASCO bzw. EORTC, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie  $\geq 20\%$  einzusetzen, basieren auf randomisiert kontrollierten Studien. Diese zeigen, dass Patienten mit einem febrilen Neutropenie(FN)-Risiko von 20 % und mehr von G-CSF signifikant profitieren. Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko (10–20 %) induziert, empfeh-

len die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen und dabei patientenbezogene- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen (<http://www.dgho.de/onkopedia/Supportiv>) [Aapro et al. 2011, Crawford et al. 2011, Smith et al. 2006].

Tabelle 21: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie.

Hohes Risiko	Erhöhtes Risiko	Andere Faktoren
Alter > 65 Jahre	Fortgeschrittene Erkrankung Vorhergehende FN-Episoden Keine Antibiotika-Prophylaxe Kein Einsatz von G-CSF	Schlechter Performance-Status Schlechter Ernährungszustand Weibliches Geschlecht Hb < 12 g/dl Leber-, Nieren- oder kardiovask. Erkrankung

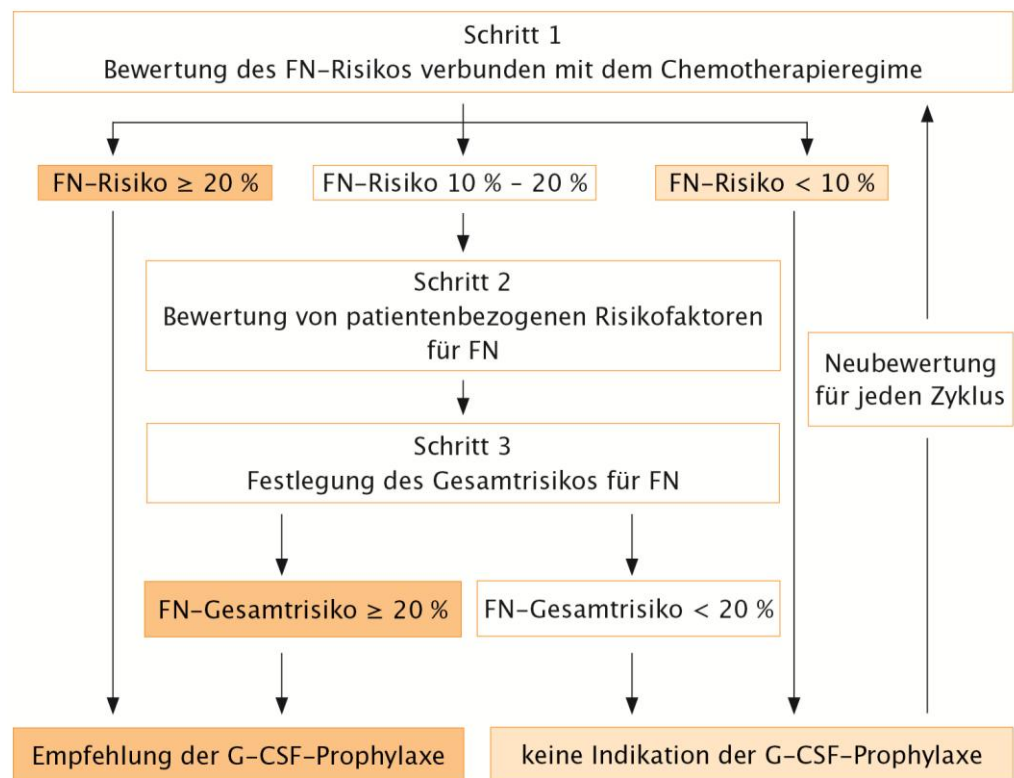


Abbildung 6: Indikation der G-CSF-Prophylaxe während Chemotherapie

modifiziert nach EORTC [Aapro et al. 2011]

### Infektionen

Eine routinemäßige Infektionsprophylaxe mit Antibiotika wird wegen des Risikos der Resistenzentwicklung bei den hier verwendeten Chemotherapieprotokollen nicht empfohlen. Die folgenden Definitionen sind aus der Leitlinie der DGHO entnommen, die als Kurzfassung in den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft aufgeführt sind ([www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de)). Genauere Details können auf der oben genannten Internetadresse eingesehen werden. Die Neutropenie (Granulozytopenie) wird mit den folgenden Werten definiert:

Neutrophile Granulozyten (segment- und stabkernige)  $< 500/\text{mm}^3$  oder  $< 1000/\text{mm}^3$  mit einem erwartetem Abfall  $< 500/\text{mm}^3$  innerhalb der nächsten 2 Tage. Zudem werden die Patienten bestimmten Risikogruppen zugeordnet, je nach erwarteter Neutropeniedauer und bestimmten Riskofaktoren; z. B. die Niedrigrisiko-Gruppe mit einer Neutropeniedauer  $\leq 7$  Tage. Als Fieber unklarer Genese („fever of unknown origin“, FUO) wird neu aufgetretenes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gewertet, das einmalig ohne erkennbare Ursache von  $\geq 38,3\text{ }^\circ\text{C}$  oder für mindestens eine Stunde anhaltend  $\geq 38,0\text{ }^\circ\text{C}$  oder 2-mal innerhalb von 12 Std. aufgetreten ist. Dieses Fieber muss als Infektionszeichen gewertet werden. Die Therapie muss innerhalb von 2 Std. beginnen, die Diagnostik darf den Therapiebeginn nicht verzögern [Bohme et al. 2009, Freifeld et al. 2011, Link et al. 2003, Maschmeyer et al. 2009, Penack et al. 2011].

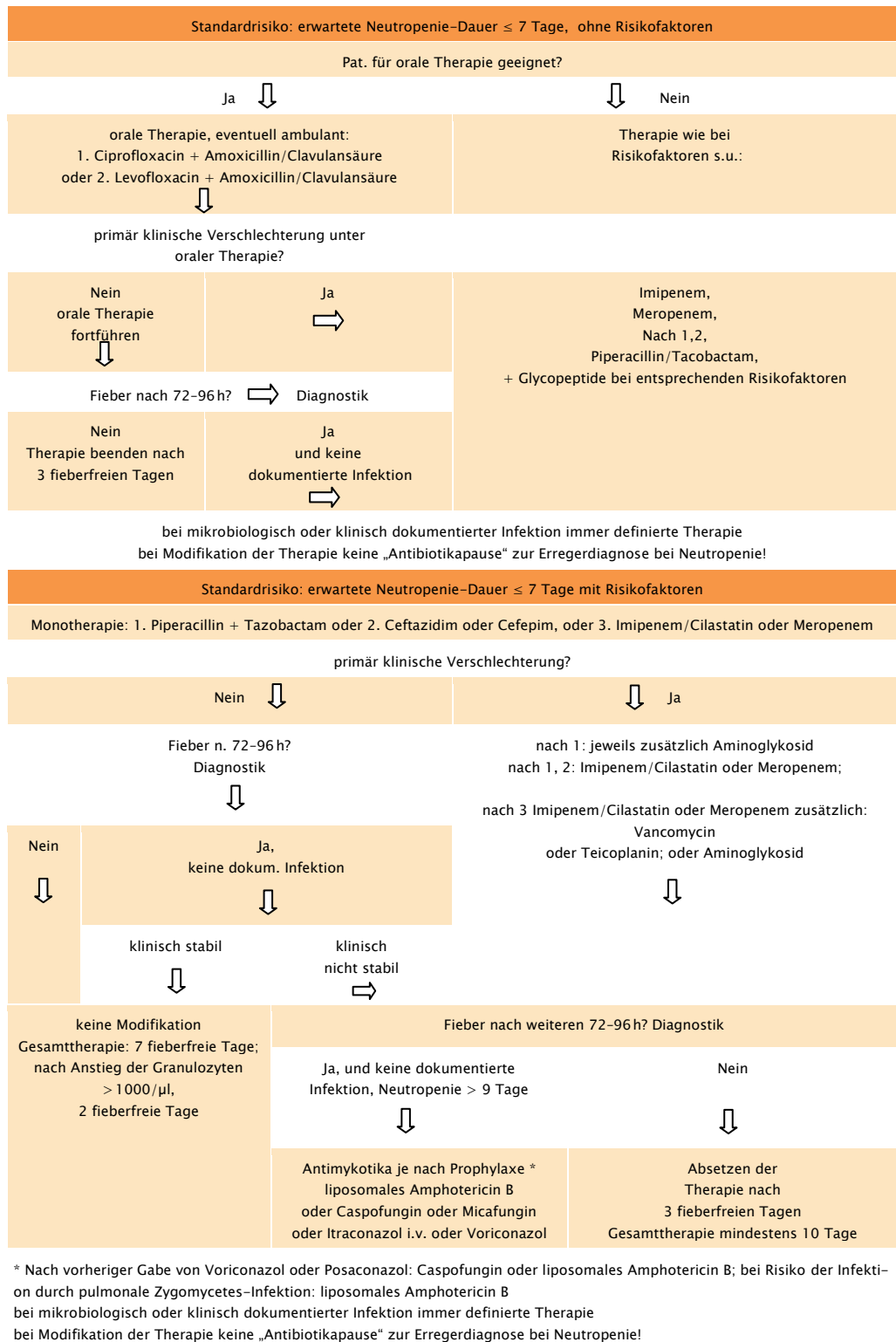


Abbildung 7: Algorithmus zur Infektionsprophylaxe bei Neutropenie während Chemotherapie.

Risikofaktoren, die gegen eine ambulante Therapie sprechen, bei Patienten der Standardrisiko-Gruppe (Neutropeniedauer  $\leq 7$  Tage):

- ECOG-Performance-Score  $> 2$
- Hinweise auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie, Venenkatheterinfektion
- Zeichen von Sepsis oder Schock
- Kontraindikationen gegen eine orale Therapie: ausgepr. abdominelle Beschwerden (Diarrhöen), i. v. Supportivtherapie (z. B. Ernährung), Dehydratation, rezid. Erbrechen
- Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z. B. entgleis-ter Diabetes mellitus, Hyperkalzämie)
- orale Chinolonprophylaxe, -therapie innerhalb der letzten 4 (-7)d
- medizinische Betreuung nicht sichergestellt (verschiedene Optionen); Pat. lebt allein, Pat./Mitbewohner haben kein Telefon; Klinik mit Erfahrung in der Be-handlung neutropenischer Pat. nicht innerhalb 1 Std. erreichbar; Pat. einge-trübt, kein Verständnis für Risiken einer ambulanten Therapie
- Compliance für eine orale Medikation nicht zu erwarten

### 3.7.9. Palliativmedizin

3.7.9.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>GCP</b>	Bei Melanompatienten im Stadium IV sollte eine frühzeitige Einbindung spezialisierter palliativmedizinischer ambulanter oder stationärer Kompetenz erfolgen. Falls nicht verfügbar, sollte eine entsprechende Beratung stattfinden oder Kontaktadressen ver-mittelt werden.
	Konsensstärke: 100 %

*J. Gärtner, U. Kleeberg, R. Voltz*

Patienten mit einer Melanomerkrankung im Stadium IV haben eine mittlere Überlebenszeit von 6–9 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 5 % [Erdei and Torres 2010]. Die Erkrankung wird bei diesen Patienten trotz Einsatz aller zur Verfügung stehenden chirurgischen, chemo- und strahlentherapeutischen Maßnahmen auf absehbare Sicht zu einer Reduktion des Allgemeinzustandes und zum Tod führen. Patienten leiden zum Teil unter ausgeprägten Symptomen (z. B. Schmerzen, Luftnot) und psychosozialen Beeinträchtigungen [Becker et al. 2011, Strittmatter et al. 2002].

Um die Patienten und ihr soziales Umfeld auf diese Situation vorzubereiten, empfiehlt die WHO die frühzeitige Einbindung spezialisierter palliativmedizinischer Kompetenz [WHO 2007]. Die Gründe hierfür sind (I) bestmögliche Symptomlinderung und Lebensqualität durch gemeinsame, interdisziplinäre Behandlung, (II) eine optimierte, bedürfnisorientierte, sektorenübergreifende Versorgung, (III) umfassende Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen in psychosozialen und spirituellen Fragen, (IV) Stärkung des Vertrauens und Vermittlung von Sicherheit in das interdisziplinäre Behandlungsteam durch Koordination von tumorspezifischen und palliativmedizinischen Maßnahmen, (V) Unterstützung bei der Versorgung und Betreuung von Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium durch Koordination stationärer und spezialisierter ambulanter Palliativversorgung [Gaertner et al. 2011].

Für eine optimale Betreuung ist wichtig, Patienten und Angehörige frühzeitig über die Möglichkeiten einer umfassenden, multiprofessionellen palliativmedizinischen Versorgung zu informieren [Temel et al. 2010]. Ein palliativmedizinisches Erstgespräch sollte zum Zeitpunkt einer systemischen Metastasierung erfolgen, wenn keine Interventionen in kurativer Intention mehr zur Verfügung stehen, wie durch ASCO, NCCN und WHO empfohlen [Bruera and Hui 2010, Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland 2010, Ferris et al. 2009, Levy et al. 2009, Peppercorn et al. 2011]. Auch die Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG e.V. (APM) hat diese ASCO-Empfehlungen übernommen [Kleeberg and Voltz 2011]. Idealerweise findet der initiale Patientenkontakt zur Palliativmedizin in vertrauter Umgebung statt. Ziel sollte eine gute Vernetzung von supportivtherapeutischen, palliativtherapeutischen und palliativmedizinischen Maßnahmen sein.

## 3.8. Versorgungsstrukturen und QM

### 3.8.1. Hauttumorzentren

#### *C. Garbe*

Seit Anfang 2009 werden in Deutschland Hauttumorzentren eingerichtet, das erste davon in Heidelberg, 21 Zentren wurden bis Mitte 2012 zertifiziert. Die Zertifizierung erfolgt in 2 Phasen:

- Prüfung des Erhebungsbogen Hauttumorzentren (download [www.onkoziert.de](http://www.onkoziert.de)) von zwei Fachauditoren, Rücklauf mit Angaben über Abweichungen oder Hinweisen zur Verbesserung (Bewertung des Erhebungsbogens) an das Zentrum.
- Fachaudit, das von den 2 Fachauditoren durchgeführt wird, die auch den Erhebungsbogen bewertet haben. Es werden nicht nur das Zentrum selbst, sondern auch die kooperierenden Abteilungen besucht.

Das Herzstück des Hauttumorzentrums ist die interdisziplinäre Hauttumorkonferenz. Hier sollten möglichst viele therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Die Einrichtung einer eigenen Hauttumorkonferenz/Hauttumorboard mit den Hauptbeteiligten aus Dermatologie, internistischer Onkologie, Chirurgie, Radiologie und Strahlentherapie ist ein wesentlicher Schritt für die Etablierung des Zentrums. Es müssen schriftliche Vereinbarungen mit Hauptbehandlungspartnern und weiteren Behandlungspartnern geschlossen werden. Mindestzahlen in der Behandlung von Hauttumorpatienten werden gefordert.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tumordokumentation. Alle Hauttumoren müssen elektronisch erfasst und dokumentiert werden. Patientenpfade und SOPs (Standard Operating Procedures) für Behandlungen (Wächterlymphknoten, Chemotherapie etc.) werden vorgelegt. Eine gute Kooperation mit den Einweisern, mit der Psychoonkologie und mit dem Sozialdienst muss gewährleistet sein.

Ziel ist die Koordination der Betreuung und interdisziplinäre Versorgung von Hauttumorpatienten entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens. Die Implementierung der vorliegenden S3-Leitlinie spielt hier eine wesentliche Rolle.



### 3.8.2. Klinische Studien

3.8.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>GCP</b>	Patienten mit metastasiertem Melanom (ab Stadium III) sollen zur Abstimmung der weiteren Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt werden. Die Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien sollte in jedem Fall geprüft werden.
	Konsensstärke : 96 %

#### *C. Czeschik, D. Schadendorf*

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit trägt wesentlich zur verbesserten Kommunikation der beteiligten Disziplinen als auch der schnelleren Entscheidungsfindung bei. Das interdisziplinäre Hauttumorboard umfasst entscheidungsbefugte Kollegen mit nachgewiesener Erfahrung im spezifischen Entscheidungsfeld. Eine kontinuierliche externe Überprüfung der Behandlungspfade und Entscheidungsbäume trägt zur weiteren Qualitätssteigerung bei.

Klinische Studien sind ein Instrument zur Bewertung der Effektivität von neuen oder veränderten Interventionen, die ein weites Spektrum an klinischen Maßnahmen umfassen können.

Studien beinhalten häufig eine medikamentöse Therapie, können aber auch auf die Bewertung von neuer Medizintechnik, chirurgischen Methoden, anderen externen Eingriffen (z. B. Strahlentherapie) oder psychosozialen Aspekten ausgelegt sein.

In der Regel wird die Frage gestellt, ob eine neue Therapie besser als die bisherige ist. Es ist üblich, jede Gruppe, die eine neue Therapie erhält, mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, der vor Entscheidung zur Studienteilnahme alternativ die beste verfügbare Therapie nach bisherigen Maßstäben angeboten werden muss.

Die randomisierte klinische Studie (randomised clinical trial, RCT), in der die Patienten nach dem Zufallsprinzip zur Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden, stellt den Goldstandard zur Bewertung neuer therapeutischer Maßnahmen dar.

Zur Durchführung klinischer Studien ist eine signifikante Menge an finanziellen Ressourcen notwendig; es wird das Einverständnis nach adäquater Aufklärung („informed consent“) der Patienten vorausgesetzt und häufig erfordern sie auch die Beteiligung einer größeren Anzahl an Zentren und ärztlichen bzw. anderen medizinischen Mitarbeitern, um eine angemessene Rekrutierung von Studienteilnehmern sicherzustellen und somit eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen [Vist et al. 2005, Vist et al. 2007].

Die kooperative Durchführung von Studien durch verschiedene Arbeitsgruppen mit geeigneten, durchdachten Protokollen und einer strengen Evaluation ist der wahrscheinlich aussichtsreichste Weg in Richtung einer evidenzbasierten Gesundheitsversorgung.

Als Einwand gegen RCTs wird häufig angeführt, dass Studienteilnehmer Risiken eingehen, die bei Therapie außerhalb einer Studie nicht auftreten würden. Andere sehen die Teilnahme an RCTs als vorteilhaft für den Patienten an, da diese mit der besten verfügbaren Versorgung und klinischen Überwachung einhergeht.

Ein Cochrane-Review [Vist et al. 2007] kam zu dem Ergebnis, dass die Effekte einer Studienteilnahme („trial effects“) unabhängig sowohl von den Effekten der zu vergleichenden Therapien („treatment effects“) als auch von den Unterschieden zwischen den Patienten, die an Studien teilnahmen, und solchen, die nicht teilnahmen, waren. Die Autoren gelangten aufgrund dieser Daten zu dem Schluss, dass die Patienten mit der Teilnahme an einer Studie kein größeres Risiko eingehen als das, dem sie auch bei einer Therapie außerhalb einer klinischen Studie ausgesetzt sind. Auch die Annahme, dass die Ergebnisse von RCTs nicht auf die klinische Praxis übertragen werden können, wird hiermit infrage gestellt. Diese Ergebnisse stellen nach Meinung der Autoren eine geeignete Grundlage dar, um Patienten die Teilnahme an RCTs anzubieten.

Unklarheiten und Unsicherheiten bezüglich der Wirkung einer Therapie können am besten durch Durchführung einer klinischen Studie geklärt werden, vorausgesetzt dass die Einschlusskriterien für die Studie sich an den Merkmalen der Population orientieren, für die auch in der klinischen Praxis die entsprechende Intervention infrage kommen würde [Kunz et al. 2007].

Studien tragen somit wesentlich zu einem unbeeinflussten Erkenntnisgewinn bei und sind elementare Bausteine der evidenzbasierten Medizin.

### 3.8.3. Qualitätsindikatoren

*M. Follmann, S. Wesselmann*

Qualitätsindikatoren (QI) sind genau definierte und messbare Elemente, die eine Beurteilung von Versorgungsqualität ermöglichen sollen. Über sie lassen sich sowohl Struktur- und Prozess- als auch Ergebnisqualität abbilden [Campbell et al. 2002].

Das Leitlinienprogramm Onkologie verfolgt das Ziel, aus den starken Empfehlungen (evidenz- und konsensbasiert) einer S3-Leitlinie relevante und praktikable QI abzuleiten, die ein Verbesserungspotenzial für die onkologische Versorgung haben. Diese Indikatoren müssen in den bestehenden Versorgungsalltag implementiert und zugleich auch mit gegebenenfalls bereits bestehenden Dokumentationsanforderungen und Datenerhebungen abgestimmt werden.

Das bedeutet, dass zu Beginn des Prozesses der QI-Entwicklung zunächst eine nationale und ggf. internationale Bestandsaufnahme bereits existierender QI und anderer Kennzahlen aus dem Themenbereich der jeweiligen Leitlinie erfolgt. Wenn für diesen Themenbereich bereits Ergebnisse von gemessenen und analysierten QI zur Verfügung stehen, werden diese in dem Prozess der QI-Entwicklung berücksichtigt. Auf Basis der genannten Punkte erfolgt im Rahmen der De-novo-Erstellung bzw. Überarbeitung der Leitlinie in einem formalen Prozess, der im Folgenden beschrieben wird, die Bewertung und finale Konsentierung des Qualitätsindikatoren-Sets.

Zur Ableitung bzw. Entwicklung von Qualitätsindikatoren wurden für diese Leitlinie folgende in Deutschland bereits bestehende Datenerhebungen im Vorfeld berücksichtigt:

- Basisdatensatz der klinischen Krebsregister mit der organspezifischen Ergänzung malignes Melanom
  - Datensatz des Melanomregisters
  - Melanom-Datenbasissatz ADO (Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie)
- sowie
- die in einer systematischen Recherche identifizierten (s. Methodenreport) Messparameter
    - aus den USA (National assessment of melanoma care using formally developed quality indicators. Journal of Clinical Oncology. Karl Y. Bilimoria, Meहुl V. Raval, David J. Bentrem, Jeffrey D. Wayne, Charles M. Balch, and Clifford Y. Ko)
    - aus Großbritannien [NICE 2006]

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren aus der aktuellen Leitlinie erfolgte in folgenden Schritten:

1. Bestandsaufnahme: Zusammenstellung und Analyse der oben genannten Quellen (national/international)
2. Soweit möglich wurden aus den starken Empfehlungen der aktuellen Leitlinienversion Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Es wurden sowohl evidenzbasierte als auch Expertenkonsens-basierte Empfehlungen berücksichtigt.
3. In einem Treffen der Mitglieder der Leitlinienkommission und Vertretern der klinischen Krebsregister und des Zertifizierungssystems am 08.05.2012 wurden die national bereits bestehenden Dokumentationsanforderungen als potenzielle Basis für die zu entwickelnden QI der Leitlinie zugrunde gelegt. Dann wurde die unter 2. generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie gescreent und entschieden, ob aus der Empfehlung ein potenzieller QI generiert werden könne. Die Ausschlusskriterien des ersten Screenings finden sich im Leitlinienreport.
4. Dieses vorselektierte Set von potenziellen QI wurde gemäß dem modifizierten Qualify-Verfahren (<http://www.bqs-institut.de/images/stories/doc/106-qualify-down.pdf>) mittels eines standardisierten Bogens durch ein interdisziplinäres Gremium der Leitliniengruppe bewertet. Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75 % Zustimmung (Trifft eher zu, Trifft zu) bei jedem Kriterium\* (s.u.)
5. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte eine methodisch moderierte Telefonkonferenz, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert und das finale Set der Leitlinien-QI definiert wurden.

Tabelle 22: Bewertungstabelle der potenziellen Qualitätsindikatoren.

Ihre Bewertung	1 Trifft nicht zu	2 Trifft eher nicht zu	3 Trifft eher zu	4 Trifft zu
<p>1. Kriterium: Bedeutung des mit dem QI erfassten Qualitätsmerkmals für das Versorgungssystem</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: „Der Indikator erfasst wesentliche Aspekte der Lebensqualität, Morbidität oder Mortalität bzw. benennt hierfür wesentliche Versorgungsprozesse oder Versorgungsstrukturen.“</p>				
<p>2.Kriterium: Klarheit der Definitionen.</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: „Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.“</p>				
<p>3.Kriterium: Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung.</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: „Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den bewerteten Akteuren beeinflusst werden kann.“</p>				
<p>4.Kriterium: Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators.</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: „Das Vorhandensein des gemessenen Prozesses führt zu einem verbesserten Ergebnis.“</p> <p><i>Bitte beachten Sie: Da nur starke Empfehlungen aufgenommen wurden, ist die Konsensstärke grundsätzlich hoch. Bitte bewerten Sie hier nur die Evidenzstärke (Qualität der Studienergebnisse in Hinblick auf die Assoziation der empfohlenen Intervention und dem patientenrelevanten outcome)!</i></p>				
<p>5.Kriterium: Berücksichtigung potenzieller Risiken/Nebenwirkungen.</p> <p>Teilaspekt: „Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung?“</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: „Es sind keine Risiken für einen Anreiz zur Fehlsteuerung bekannt oder die bekannten bzw. vermuteten Risiken durch den Einsatz des Indikators sind beschrieben und erforderlichenfalls berücksichtigt.“</p>	Ja	Nein		

Es wurden 12 Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75 % pro Kriterium angenommen. Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Indikatoren zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einer Pilottestung mit Datenerhebung erfolgen. Die Pilottestung ist unter anderem durch Übernahme der Indikatoren in die Anforderungskataloge der Hautkrebszentren geplant. Auf diese Weise werden Daten generiert, die zu der abschließenden Bewertung im Rahmen der Leitlinien-Aktualisierung genutzt werden können.

Tabelle 23: Angenommene Qualitätsindikatoren nach endgültiger Bewertung

(Grundsätzliche Voraussetzung bei der Definition der QI: Der Zähler ist immer eine Teilmenge des Nenners).

	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LoE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Melanom im Hinblick auf <i>Evidenzgrundlage</i>
<b>QI 1: Sicherheitsabstand (1 cm) bei radikaler Exzision</b>		
Z: Pat. mit radikaler Exzision mit Sicherheitsabstand 1 cm  N: Pat. mit einem primären, kutanen Melanom und kurativer radikaler Exzision bei einer Tumordicke $\leq 2$ mm	<b>Empfehlung Nr. 3.2.3.1.a</b> Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden. LoE 1a, EG A  Stadium, Tumordicke, Sicherheitsabstand: pT1, pT2, $\leq 1$ mm–2,0 mm, 1 cm pT3, pT4, 2,01– $\geq 4,0$ mm, 2 cm	De-novo-Recherche: [Sladden et al. 2009]
<b>QI 2: Sicherheitsabstand (2 cm) bei radikaler Exzision</b>		
Z: Pat. mit radikaler Exzision mit Sicherheitsabstand 2 cm  N: Pat. mit einem primären, kutanen Melanom und kurativer radikaler Exzision bei einer Tumordicke $> 2$ mm	<b>Empfehlung Nr. 3.2.3.1.a</b> Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden. LoE 1a, EG A  Stadium, Tumordicke, Sicherheitsabstand: pT1, pT2, $\leq 1$ mm–2,0 mm, 1 cm pT3, pT4, 2,01– $> 4,0$ mm, 2 cm	De-novo-Recherche: [Sladden et al. 2009]
<b>QI 3: Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie</b>		
Z: Pat. mit lokoregionaler Lymphknoten-Sonographie  N: Pat. mit malignem Melanom $\geq$ IB-IIIC	<b>Empfehlung Nr. 3.2.6.4.</b> Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms ab Tumorstadium Ib durchgeführt werden. LoE 1a, EG A  <b>Empfehlung Nr. 3.4.1.3.</b> Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung (Stadium IIIB/IIIC) eines malignen Melanoms durch-	De-novo-Recherche: [Bafounta et al. 2004]  De-novo-Recherche: [Bafounta et al. 2004, Hafner et al. 2004, Xing et al. 2011]

	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LoE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Melanom im Hinblick auf <i>Evidenzgrundlage</i>
	geführt werden. LoE 1a, EG A	
QI aus zwei Empfehlungen erstellt.		

**QI 4: Wächterlymphknoten-Biopsie**

Z: Pat., bei denen die WLKB durchgeführt wird	<b>Empfehlung Nr. 3.2.7.1.a</b> Zur Stadienzuordnung soll die Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden. LoE 1a, EG A	De-novo-Recherche: [Kunte et al. 2010, Mays et al. 2010, McMasters et al. 2001, Morton et al. 2006, Testori et al. 2009a, Valsecchi et al. 2011, Warycha et al. 2009]
N: Pat. mit einem primären, kutanen Melanom mit einer Tumordicke $\geq 1$ mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung		

**QI 5: Therapeutische Lymphadenektomie**

Z: Pat. mit therapeutischer LAD im Stadium IIIB u. IIIC	<b>Empfehlung Nr. 3.4.2.2.a</b> 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). GCP	
N: Pat. mit malignem Melanom Stad. IIIB u. IIIC		

**QI 6: Postoperative Radiatio**

Z: Pat. mit Radiatio mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche)	<b>Empfehlung Nr. 3.4.3.c</b> Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen. LoE 2b, EG A	De-novo-Recherche: [Agrawal et al. 2009, Bibault et al. 2011, Burmeister et al. 2012, Creagan et al. 1978, Gojkovic-Horvat et al. 2011, Hamming-Vrieze et al. 2009, Moncrieff et al. 2008, O'Brien et al. 1997, Shen et al. 2000, Strojjan et al. 2010]
N: Pat. mit malignem Melanom und postoperativer Radiatio des Lymphabflussgebietes		

**QI 7: Adjuvante systemische Therapie**

Z: Pat. mit adjuvanter systemischer Chemotherapie/Dacarbazin	<b>Empfehlung Nr. 3.4.4.1.</b> Dacarbazin soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden LoE 1a, EG A	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005, Petrella et al. 2009]
N: Pat. mit malignem Melanom Stadium I-III	Qualitätsziel: 0 %	

	Inhalt der Empfehlung (Wortlaut, LoE, EG); Qualitätsziel	Angaben der Leitlinie Melanom im Hinblick auf <i>Evidenzgrundlage</i>
--	--	--

**QI 8: Adjuvante Extremitätenperfusion**

Z: Pat. mit adjuvanter Extremitätenperfusion	<b>Empfehlung Nr. 3.4.4.3.</b> Eine adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden. LoE 1b, EG A	Leitlinienadaptation: [Negrier et al. 2005]
N: Pat. mit malignem Melanom Stadium I-IIIb		
Qualitätsziel: 0 %		

**QI 9: LDH-Bestimmung**

Z: Pat. mit LDH-Bestimmung	<b>Empfehlung Nr. 3.5.2.7.</b> LDH soll als Teil der aktuellen AJCC-Klassifikation bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden. LoE 1b, EG A	De-novo-Recherche: [Agarwala et al. 2009, Balch et al. 2009, Deichmann et al. 1999]
N: Pat. mit malignem Melanom Stadium IV		

**QI 10: BRAF-Inhibitor Therapie**

Z: Pat. bei denen eine BRAF-Inhibitor-Therapie begonnen wurde	<b>Empfehlung Nr. 3.5.6.3.</b> Bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt werden. LoE 1b, EG A	De-novo-Recherche: [Chapman et al. 2011]
N: Pat. mit malignen Melanom Stad. IV mit BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation		

**QI 11: Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie in der Nachsorge**

Z: Pat. mit lokoregionaler Lymphknoten-Sonographie	<b>Empfehlung Nr. 3.6.4.2.</b> Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Melanompatienten ab Stadium IB in der Nachsorge erfolgen. LoE 1a, EG A	De-novo-Recherche: [Bafounta et al. 2004, Leiter et al. 2009, Voit et al. 2001, Xing et al. 2011]
N: Tumorfreie Pat. in der Nachsorge bei malignem Melanom Stad. >= IB -IIIC		

**QI 12: Vorstellung Hauttumorboard**

Z: Pat. mit Stadium IV, die in dem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt werden	<b>Empfehlung Nr. 3.8.2.</b> Patienten mit metastasiertem Melanom (ab Stadium III) sollen zur Abstimmung der weiteren Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt werden. Die Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien sollte in jedem Fall geprüft werden. GCP	
N: Pat. mit malignem Melanom Stad. IV		



## 3.9. Abkürzungen

A.	Arteria
AHB	Anschlussheilbehandlung
AR	Anschlussrehabilitationsmaßnahme
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	area under the curve
BCG	Bacillus–Calmette–Guérin
BSI	Brief Symptom Inventory
CI	confidence interval
CCOPGI	Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CLND	complete lymphonodectomy
CLSM	konfokale Laserscanningmikroskopie
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
DFI	disease–free interval
DFS	disease–free survival
DNCB	Dinitrochlorobenzol, Dinitrochlorobenzene
DCP	Diphencyprone
DSS	disease–specific survival
DT	Distress Thermometer
DTIC	dacarbazine
ECT	Elektrochemotherapie
EK	Erythrozytenkonzentrat
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
GCP	Good Clinical Practice
G–CSF	granulocyte–colony stimulating factor
GLQ	Global Quality of Life
Gp100	Glycoprotein 100
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDI	high dose interferon
HDR	high dose rate
HE	Hämatoxylin–Eosin
HF	Hornheider Fragebogen
HIAC	hepatische intraarterielle Chemotherapie
HR	Hazard Ratio

HRQL	health related quality of life
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IDI	intermediate dose interferon
IFN	Interferon
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 Thermotheapie
LK	Lymphknoten
LM	lentigo maligna
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LND	lymphonodectomy
LQ	Lebensqualität
M.	musculus
MIA	melanoma inhibitory activity
MM	malignant melanoma, malignes Melanom
MPT	Multiphotonenlasertomographie
MRND	modifiziert radikale neck dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
MSLT	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
mSv	Millisievert
MW	Mikrowellen
N.	Nervus
NCIC	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NK1-RA	Neurokinin1-Rezeptorantagonisten
NSAIS	nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen
n.s.	not significant
OCT	optical coherence tomography, optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio
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
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

## 3.10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Melanom-Inzidenzraten basierend auf nicht alterstandardisierten „rohen“ Inzidenzraten des Robert Koch-Instituts für Deutschland.....	20
Abbildung 2: Melanom-Mortalitätsraten basierend auf nicht alterstandardisierten „rohen Raten“ des Robert Koch-Instituts für Deutschland.....	21
Abbildung 3: Algorithmus lokoregionaler Metastasen.....	120
Abbildung 4: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen. ....	129
Abbildung 5: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.....	143
Abbildung 6: Indikation der G-CSF-Propophylaxe während Chemotherapie.....	219
Abbildung 7: Algorithmus zur Infektionsprophylaxe bei Neutropenie während Chemotherapie. ....	221

## 3.11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom.....	23
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom. ....	23
Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom. ....	23
Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms .....	24
Tabelle 5: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanopatienten bis einschließlich Stadium IIB.....	45
Tabelle 6: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III.....	79
Tabelle 7: Übersicht randomisierte Studien zu Interferon-alpha in unterschiedlichen Dosierungen...	118
Tabelle 8: Vergleich Auftreten von Grad-3- und -4-Toxizität Hochdosis versus Niedrigdosis versus Beobachtung in der E1690-Studie [Kirkwood et al. 2000]. ....	119
Tabelle 9: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV. ....	130
Tabelle 10: Übersicht randomisierte Studie zu BRAF-Inhibitoren.....	145
Tabelle 11: Übersicht randomisierte Studien zu Ipilimumab.....	148
Tabelle 12: Übersicht Monochemotherapien für das metastasierte Melanom.....	150
Tabelle 13: Übersicht verschiedener Polychemotherapie-Schemata für das metastasierte Melanom..	153
Tabelle 14: Empfohlene Substanzen für Patienten mit Nachweis von Knochenmetastasen. ....	163
Tabelle 15: Schmerzursachen bei Melanopatienten.....	206
Tabelle 16: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter Zytostatika (ASCO 2011).....	209
Tabelle 17: Emetogenes Potenzial oral applizierter Zytostatika (ASCO 2011).....	210
Tabelle 18: Antiemetische Dosierung nach Chemotherapie Risikokategorien (ASCO 2011). ....	211
Tabelle 19: Emetogenes Risiko nach Bestrahlungslokalisation (ASCO 2011). ....	212
Tabelle 20: Antiemetische Dosierung nach Strahlentherapie und Risikokategorie (ASCO 2011). ....	213
Tabelle 21: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie.....	219
Tabelle 22: Bewertungstabelle der potenziellen Qualitätsindikatoren.....	229

Tabelle 23: Angenommene Qualitätsindikatoren nach endgültiger Bewertung (Grundsätzliche Voraussetzung bei der Definition der QI: Der Zähler ist immer eine Teilmenge des Nenners). ..... 230

## 3.12. Literatur

- Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crino L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thurlimann B (2008a) Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 19: 420–432
- Aapro MS, Birgegard G, Bokemeyer C, Cornes P, Foubert J, Gascon P, Glaspy J, Hellstrom-Lindberg E, Link H, Ludwig H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P (2008b) Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol* 9: 412–413
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C (2011) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47: 8–32
- Aapro MS, Link H (2008) September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 13 Suppl 3:33–6.: 33–36
- Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T (2004) Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. *Cancer* 100: 1683–1691
- Adams E, Boulton M, Watson E (2009) The information needs of partners and family members of cancer patients: a systematic literature review. *Patient Educ Couns* 77: 179–186
- Adler SR, Fosket JR (1999) Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: a qualitative study in women with breast cancer. *J Fam Pract* 48: 453–458
- Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suci S, Eggermont AM (2009) LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer* 45: 1807–1814
- Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, Atkins M, Buzaid A, Skarlos D, Rankin EM (2004a) Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 22: 2101–2107
- Agarwala SS, Lee SJ, Flaherty LE, Smylie M, Kefford RF, Carson WE, Cohen G, Kirkwood JM (2011) Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697). *ASCO Meeting Abstracts* 29: 8505

- Agarwala SS, Neuberg D, Park Y, Kirkwood JM (2004b) Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette–Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I–III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* 100: 1692–1698
- Agarwala SS, Panikkar R, Kirkwood JM (2004c) Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Melanoma Res* 14: 217–222
- Agrawal S, Kane JM, III, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT (2009) The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 115: 5836–5844
- Ahrar J, Gupta S, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, Wallace MJ, Murthy R, Tam A, Hwu P, Bedikian AY (2011) Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. *Cancer Invest* 29: 49–55
- Alazraki N, Glass EC, Castronovo F, Olmos RA, Podoloff D, Society of Nuclear Medicine (2002) Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. *J Nucl Med* 43: 1414–1418
- Albarranweick M (1998) Retrospektive Fall–Kontroll–Studie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Iscador P.c.Hg. Dissertation, University Freiburg
- Albert JG, Fechner M, Fiedler E, Voderholzer W, Lochs H, Trefzer U, Sterry W, Vay S, Stremmel W, Enk A, Marsch WC, Fleig WE, Helmbold P (2011) Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. *Endoscopy* 43: 490–498
- Alexander HR, Jr., Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, Beresneva T (2003a) Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 9: 6343–6349
- Alexander HR, Jr., Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, Beresneva T (2003b) Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 9: 6343–6349
- Amaravadi RK, Schuchter LM, McDermott DF, Kramer A, Giles L, Gramlich K, Carberry M, Troxel AB, Letrero R, Nathanson KL, Atkins MB, O'Dwyer PJ, Flaherty KT (2009) Phase II Trial of Temozolomide and Sorafenib in Advanced Melanoma Patients with or without Brain Metastases. *Clin Cancer Res* 15: 7711–7718
- Andres R, Mayordomo JI, Zaballos P, Rodino J, Isla D, Escudero P, Elosegui L, Filipovich E, Saenz A, Polo E, Tres A (2004) Prognostic value of serum S-100B in malignant melanoma. *Tumori* 90: 607–610
- Andrews S, Robinson L, Cantor A, DeConti RC (2006) Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. *Cancer Control* 13: 218–223

- Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, Ha CS, Byers RM (1994) Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 30: 795–798
- Ankem K (2006) Factors influencing information needs among cancer patients: A meta-analysis. *Library & Information Science Research* 28: 7–23
- Ardizzoni A, Grimaldi A, Repetto L, Bruzzone M, Sertoli MR, Rosso R (1987) Stage I–II melanoma: the value of metastatic work-up. *Oncology* 44: 87–89
- Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F, Carrera C, Ferrara G, Guilbert A, Massi D, Moreno-Romero JA, Munoz-Santos C, Petrillo G, Segura S, Soyer HP, Zanchini R, Malveyh J (2006) Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 24: 1877–1882
- Arora A, Lowe L, Su L, Rees R, Bradford C, Cimmino VC, Chang AE, Johnson TM, Sabel MS (2005) Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 104: 1462–1467
- Arraras JL, Greimel E, Sezer O, Chie WC, Bergenmar M, Costantini A, Young T, Vlastic KK, Velikova G (2010) An international validation study of the EORTC QLQ-INFO25 questionnaire: an instrument to assess the information given to cancer patients. *Eur J Cancer* 46: 2726–2738
- Arraras JL, Kuljanic-Vlastic K, Bjordal K, Yun YH, Efficace F, Holzner B, Mills J, Greimel E, Krauss O, Velikova G, EORTC Quality of Life Group (2007) EORTC QLQ-INFO26: a questionnaire to assess information given to cancer patients a preliminary analysis in eight countries. *Psychooncology* 16: 249–254
- Arraras JL, Wright S, Greimel E, Holzner B, Kuljanic-Vlastic K, Velikova G, Eisemann M, Visser A, EORTC Quality of Life Group (2004) Development of a questionnaire to evaluate the information needs of cancer patients: the EORTC questionnaire. *Patient Educ Couns* 54: 235–241
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, Sondak VK, Kirkwood JM, Eastern Cooperative Oncology Group (2008) Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 26: 5748–5754
- Auge JM, Molina R, Filella X, Bosch E, Gonzalez Cao M, Puig S, Malveyh J, Castel T, Ballesta AM (2005) S-100beta and MIA in advanced melanoma in relation to prognostic factors. *Anticancer Res* 25: 1779–1782
- Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasman M, Schneider B (2005) 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* 55: 38–49
- Augustin M, Zschocke I, Dieterle W, Schöpf E, Muthny F (1997) Bedarf und Motivation zu psychosozialen Interventionen bei Patienten mit malignen Hauttumoren. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 333–338



- Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, Bonfrer JM, Nieweg OE (2010) Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol* 17: 1657–1661
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, Weichenthal M, Neuber K, Bieber T, Gilde K, Guillem Porta V, Fra J, Bonnetterre J, Saiag P, Kamanabrou D, Pehamberger H, Sufliarsky J, Gonzalez Larriba JL, Scherrer A, Menu Y (2004) Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 22: 1118–1125
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y (2003) Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 97: 1488–1498
- Back AL, Arnold RM, Tulskey JA, Baile WF, Fryer-Edwards KA (2003) Teaching communication skills to medical oncology fellows. *J Clin Oncol* 21: 2433–2436
- Bafaloukos D, Tsoutsos D, Fountzilias G, Linardou H, Christodoulou C, Kalofonos HP, Briassoulis E, Panagiotou P, Hatzichristou H, Gogas H (2004) The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Res* 14: 289–294
- Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P (2001) Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 137: 1343–1350
- Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P (2004) Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 5: 673–680
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Globler G, Beale EA, Kudelka AP (2000) SPIKES—A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 5: 302–311
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sondak VK (2010) Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 28: 2452–2459
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622–3634

- Bartsch HH (2005) Kommunikation und gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Krebspatienten. Forum 43–46
- Basseres N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, Collet–Vilette AM, Lota I, Bonerandi JJ (1995) Cost–effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10–year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 191: 199–203
- Bastiaannet E, Beukema JC, Hoekstra HJ (2005) Radiation therapy following lymph node dissection in melanoma patients: treatment, outcome and complications. *Cancer Treat Rev* 31: 18–26
- Bauer J, Garbe C (2004) Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 140: 127
- Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ (1993) Follow–up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5: 174–180
- Beasley GM, Petersen RP, Yoo J, McMahon N, Aloia T, Petros W, Sanders G, Cheng TY, Pruitt SK, Seigler H, Tyler DS (2008) Isolated limb infusion for in–transit malignant melanoma of the extremity: a well–tolerated but less effective alternative to hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 15: 2195–2205
- Becker G, Hatami I, Xander C, Dworschak–Flach B, Olschewski M, Momm F, Deibert P, Higginson IJ, Blum HE (2011) Palliative cancer care: an epidemiologic study. *J Clin Oncol* 29: 646–650
- Becker JC, Terheyden P, Kampgen E, Wagner S, Neumann C, Schadendorf D, Steinmann A, Wittenberg G, Lieb W, Brocker EB (2002) Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer* 87: 840–845
- Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB, Ernstoff M (2011) Phase 3 study of docosahexaenoic acid–paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 22: 787–793
- Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, Pavlick AC, DeConti R, Hersh EM, Hersey P, Kirkwood JM, Haluska FG, Oblimersen Melanoma Study Group (2006) Bcl–2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4738–4745
- Belvedere O, Minisini A, Ramello M, Sobrero A, Grossi F (2004) Information given to cancer patients on diagnosis, prognosis and treatment: the clinical oncologist's perspective. *Eur J Cancer* 40: 1850–1854
- Bender CM, Yasko JM, Kirkwood JM, Ryan C, Dunbar–Jacob J, Zullo T (2000) Cognitive function and quality of life in interferon therapy for melanoma. *Clin Nurs Res* 9: 352–363
- Benelli C, Roscetti E, Pozzo VD, Gasparini G, Cavicchini S (1999) The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 9: 470–476
- Bergelt C, Härter M (2010) Partizipative Entscheidungsfindung: der Patient als Partner. *best practice onkologie* 49–55

- Berger AC, Buell JF, Venzon D, Baker AR, Libutti SK (1999) Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 6: 155–160
- Beutel ME, Blettner M, Fischbeck S, Loquay C, Werner A, Marian H (2009) Psycho-oncological aspects of malignant melanoma. A systematic review from 1990–2008]. *Hautarzt* 60: 727–733
- Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, Lartigau E (2011) Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 6: 12
- Binder M, Puspoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, Pehamberger H (1997) Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 36: 197–202
- Blaheta HJ, Ellwanger U, Schitteck B, Sotlar K, MacZey E, Breuninger H, Thelen MH, Bueltmann B, Rassner G, Garbe C (2000) Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 114: 637–642
- Blanchard CM, Courneya KS, Stein K, American Cancer Society' (2008) Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 26: 2198–2204
- Blum A, Blum D, Stroebel W, Rassner G, Garbe C, Hautzinger M (2003) [Psychosocial burden and subjective experience of melanoma patients in the ambulant follow-up]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 53: 258–266
- Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, Kirchesch H, Malvey J, Marghoob AA, Puig S, Ozdemir F, Stolz W, Tromme I, Weigert U, Wolf IH, Zalaudek I, Kittler H (2011) Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol* 147: 1181–1187
- Boesen EH, Ross L, Frederiksen K, Thomsen BL, Dahlstrom K, Schmidt G, Naested J, Krag C, Johansen C (2005) Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study. *J Clin Oncol* 23: 1270–1277
- Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghanss C, Karthaus M, Kruger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Sudhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G (2009) Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 88: 97–110
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43: 258–270
- Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, Schon MP, Ulrich J, Gollnick H (2002) Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology* 205: 135–138

- Bono A, Bartoli C, Cascinelli N, Lualdi M, Maurichi A, Moglia D, Tragni G, Tomatis S, Marchesini R (2002) Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry. *Dermatology* 205: 362–366
- Bono A, Tolomio E, Trincone S, Bartoli C, Tomatis S, Carbone A, Santinami M (2006) Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol* 155: 570–573
- Bosserhoff AK, Kaufmann M, Kaluza B, Bartke I, Zirngibl H, Hein R, Stolz W, Buettner R (1997) Melanoma-inhibiting activity, a novel serum marker for progression of malignant melanoma. *Cancer Res* 57: 3149–3153
- Bostick P, Essner R, Glass E, Kelley M, Sarantou T, Foshag LJ, Qi K, Morton D (1999) Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg* 134: 43–49
- Bottomley A, Coens C, Suci S, Santinami M, Kruit W, Testori A, Marsden J, Punt C, Sales F, Gore M, MacKie R, Kusic Z, Dummer R, Patel P, Schadendorf D, Spatz A, Keilholz U, Eggermont A (2009) 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* 27: 2916–2923
- Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A, Cabo H, Di Stephani A, Grichnik J, Halpern A, Hofman-Wellenhof R, Johr R, Kittler H, Kopf A, Kreusch J, Langford D, Malvey J, Marghoob A, Menzies S, Ozdemir F, Peris K, Piccolo D, Pizzichetta MA, Polsky D, Puig S, Rabinovitz H, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Soyer HP, Tanaka M, Zalaudek I, Braun RP (2007) Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology* 214: 3–5
- Bramlette TB, Lawson DH, Washington CV, Veledar E, Johns BR, Brisman SF, Abramova L, Chen SC (2007) Interferon Alfa-2b or not 2b? Significant differences exist in the decision-making process between melanoma patients who accept or decline high-dose adjuvant interferon Alfa-2b treatment. *Dermatol Surg* 33: 11–16
- Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, Garbe C (1997) Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 79: 2345–2353
- Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, der Maase H, Hansson J (2011) 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*
- Brandberg Y, Bergenmar M, Michelson H, Mansson-Brahme E, Sjoden PO (1996) Six-month follow-up of effects of an information programme for patients with malignant melanoma. *Patient Educ Couns* 28: 201–208
- Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjoden PO, Sullivan M (1992) Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. *Psychooncology* 71–78

- Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF (1991) The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Surgery* 109: 127–131
- Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A (2012) Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 66: 201–211
- Brobeil A, Rapaport D, Wells K, Cruse CW, Glass F, Fenske N, Albertini J, Miliotis G, Messina J, DeConti R, Berman C, Shons A, Cantor A, Reintgen DS (1997) Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol* 4: 19–23
- Brouard M, Quillien V, Ollivier I, Lesimple T, Adamski H, Chevrant-Breton J (2000) Serum S100B protein and stage of cutaneous melanoma: a prospective study. *Ann Dermatol Venereol* 127: 56–59
- Brown CD, Zitelli JA (1995) The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. *Dermatol Surg* 21: 285–290
- Brown JE, King MT, Butow PN, Dunn SM, Coates AS (2000) Patterns over time in quality of life, coping and psychological adjustment in late stage melanoma patients: an application of multilevel models. *Qual Life Res* 9: 75–85
- Brown LF, Kroenke K (2009) Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 50: 440–447
- Brown RE, Stromberg AJ, Hagendoorn LJ, Hulsewede DY, Ross MI, Noyes RD, Goydos JS, Urist MM, Edwards MJ, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC (2010) Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography. *Surgery* 148: 711–716
- Bruera E, Hui D (2010) Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 28: 4013–4017
- Buhles N, Sander C (2005) Dermato-oncological rehabilitation. *Hautarzt* 56: 659–664
- Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (2004) Rahmenempfehlungen zur ambulanten onkologischen Rehabilitation. ISSN 0933–8462
- Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, Hong A, Shannon K, Scolyer RA, Carruthers S, Coventry BJ, Babington S, Duprat J, Hoekstra HJ, Thompson JF (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 13: 589–597
- Butow P, Juraskova I, Chang S, Lopez AL, Brown R, Bernhard J (2010) Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context? *Patient Educ Couns* 78: 261–268
- Byers RM (1998) Treatment of the neck in melanoma. *Otolaryngol Clin North Am* 31: 833–839
- Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, Hersey P, Quinn MJ, Michael Hughes T, McCarthy WH (2005) Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 15: 45–51

- Bystryn JC, Zeleniuch-Jacquotte A, Oratz R, Shapiro RL, Harris MN, Roses DF (2001) Double-blind trial of a polyvalent, shed-antigen, melanoma vaccine. *Clin Cancer Res* 7: 1882-1887
- Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, Smyth JF, Scottish Melanoma Group (2001) Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer* 84: 1146-1149
- Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M (2002) Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care* 11: 358-364
- Cantore M, Fiorentini G, Aitini E, Davitti B, Cavazzini G, Rabbi C, Lusenti A, Bertani M, Morandi C, Benedini V (1994) Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study. *Tumori* 80: 37-39
- Caralt M, Marti J, Cortes J, Fondevila C, Bilbao I, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Sapisochin G, Balsells J, Charco R (2010) Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*
- Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, Stante M, Giannotti B (2004a) Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 50: 683-689
- Carli P, de Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, Giannotti B (2004b) Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *The British journal of dermatology* 150: 687-692
- Carli P, Mannone F, de Giorgi V, Nardini P, Chiarugi A, Giannotti B (2003) The problem of false-positive diagnosis in melanoma screening: the impact of dermoscopy. *Melanoma Res* 13: 179-182
- Carmeli E, Bartoletti R (2011) Retrospective trial of complete decongestive physical therapy for lower extremity secondary lymphedema in melanoma patients. *Support Care Cancer* 19: 141-147
- Carter RD, Kremenz ET, Hill GJ, Metter GE, Fletcher WS, Golomb FM, Grage TB, Minton JP, Sparks FC (1976) DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Treat Rep* 60: 601-609
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK (2011) KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 305: 2327-2334
- Cascinelli N, Belli F, Mackie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A (2001) Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 358: 866-869
- Cascinelli N, Belli F, Mascheroni L, Lenisa L, Clemente C (1998) Evaluation of clinical efficacy and tolerability of intravenous high dose thymopentin in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 8: 83-89

- Cascinelli N, Clemente C, Bufalino R, Baldini M, Mascheroni L, Zurrida S, Mihm MC, Jr. (1993) Perinodular injection of thymopentin (TP5) in cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma. *Melanoma Res* 3: 471–476
- Cashin RP, Lui P, Machado M, Hemels ME, Corey-Lisle PK, Einarson TR (2008) Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies. *Value Health* 11: 259–271
- Chadha M, Hilaris B, Nori D, Shiu MH, Anderson LL (1990) Role of brachytherapy in malignant melanoma: a preliminary report. *J Surg Oncol* 43: 223–227
- Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, Cochran AJ, Cook MG, Drzewiecki KT, Essner R, Even-Sapir E, Eggermont AM, Stopar TG, Ingvar C, Mihm MC, Jr., McCarthy SW, Mozzillo N, Nieweg OE, Scolyer RA, Starz H, Thompson JF, Trifiro G, Viale G, Vidal-Sicart S, Uren R, Waddington W, Chiti A, Spatz A, Testori A, European Association of Nuclear Medicine–European Organisation for Research and (2009) EANM–EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1713–1742
- Chang J, Atkinson H, A'Hern R, Lorentzos A, Gore ME (1994) A phase II study of the sequential administration of dacarbazine and fotemustine in the treatment of cerebral metastases from malignant melanoma. *Eur J Cancer* 30A: 2093–2095
- Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN, Kirkwood JM (1999) Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17: 2745–2751
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur AG, Study Group (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364: 2507–2516
- Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland (2010) Herausgeber: Bundesärztekammer – Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, – Deutscher Hospiz- und Palliativ Verband [http://www.charta-zur-betreuung-sterbender.de/tl\\_files/dokumente/Charta-08-09-2010.pdf](http://www.charta-zur-betreuung-sterbender.de/tl_files/dokumente/Charta-08-09-2010.pdf).
- Chauvergne J, Bui NB, Cappelaere P, Gary-Bobo J, Guerrin J, Armand JP, Durand M (1982) Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone. *Sem Hop* 58: 2697–2701
- Chen CS, Elias M, Busam K, Rajadhyaksha M, Marghoob AA (2005) Multimodal in vivo optical imaging, including confocal microscopy, facilitates presurgical margin mapping for clinically complex lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 153: 1031–1036
- Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, Fitzgerald P, Pham TT, Quinn MJ, Thompson JF (2008) Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 113: 2770–2778

- Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L, Favaretto AG, Cetto GL, Monfardini S (2001) Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 11: 189–196
- Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, De Salvo GL, Lo Re G, Romanini A, Labianca R, Nortilli R, Corgna E, Dalla Palma M, Lo Presti G, Ridolfi R, Italian Melanoma Intergroup I (2003) Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio-chemotherapy in advanced melanoma patients. *Eur J Cancer* 39: 1577–1585
- Chua TC, Saxena A, Morris DL (2010) Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann Acad Med Singapore* 39: 634–639
- Clark PB, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA (2006) Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 141: 284–288
- Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M (1984) A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 15: 1147–1165
- Clemente C, Belli F, Mascheroni L, Bufalino R, Rao S, Baldini MT, Mihm MC, Jr., Cascinelli N (1996) Biological activity and clinical efficacy of intravenous high-dose thymopentin in metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 6: 63–69
- Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL (2000) The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 89: 236–241
- Cohen L, Cohen MH, Kirkwood C, Russell NC (2007) Discussing complementary therapies in an oncology setting. *J Soc Integr Oncol* 5: 18–24
- Cohen L, Parker PA, Sterner J, De Moor C (2002) Quality of life in patients with malignant melanoma participating in a phase I trial of an autologous tumour-derived vaccine. *Melanoma Res* 12: 505–511
- Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ, Freedman JD, Callen JP, Zax RH (1994) Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections. *Cancer* 73: 2964–2970
- Coit DG, Brennan MF (1989) Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 124: 162–166
- Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, Kissin MW, Powell BW, EORTC Melanoma Group (2003) The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 200: 314–319
- Cormier JN, Askew RL (2011) Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 20: 201–213



- Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM (2010) Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 116: 5138–5149
- Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D (2005) Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol* 3: 139–145
- Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane JM, III, Alexander HR, Lee JE, Mansfield PF, Pingpank JF, Winchester DJ, White RL, Jr., Chadaram V, Herndon JE, Fraker DL, Tyler DS, American College of Surgeons Oncology Group Trial (2006) Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 24: 4196–4201
- Cornish D, Holterhues C, Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T (2009) A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 20 Suppl 6: vi51–vi58
- Cox A, Jenkins V, Catt S, Langridge C, Fallowfield L (2006) Information needs and experiences: an audit of UK cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 10: 263–272
- Crawford J, Allen J, Armitage J, Blayney DW, Cataland SR, Heaney ML, Htoy S, Hudock S, Kloth DD, Kuter DJ, Lyman GH, McMahon B, Steensma DP, Vadhan-Raj S, Westervelt P, Westmoreland M (2011) Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw* 9: 914–932
- Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, O'Fallon JR (1978) Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 42: 2206–2210
- Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM, Jr., Kugler J, Rodrigue LJ (1995) Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 13: 2776–2783
- Cristofolini M, Zumiani G, Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Micciolo R (1994) Dermatoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmented lesions. *Melanoma Res* 4: 391–394
- Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, Jahnke K, Hauschild A, Hirakawa S, Mihm MC, Detmar M (2005) Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol* 18: 1232–1242
- Damian DL, Shannon KF, Saw RP, Thompson JF (2009) Topical diphencyprone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma. *Australas J Dermatol* 50: 266–271
- Dancey A, Rayatt S, Courthold J, Roberts J (2005) Views of UK melanoma patients on routine follow-up care. *Br J Plast Surg* 58: 245–250
- Danson S, Lorigan P, Arance A, Clamp A, Ranson M, Hodgetts J, Lomax L, Ashcroft L, Thatcher N, Middleton MR (2003) Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 21: 2551–2557

- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggin GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417: 949–954
- Dawn ME, Dawn AG, Miller SJ (2007) Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review. *Dermatol Surg* 33: 395–402
- de Haes H, Teunissen S (2005) Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol* 17: 345–350
- Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Beatrix O, Balme B, Thomas L (2007) Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *Br J Dermatol* 157: 58–67
- Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valeron-Almazan P, Carretero G (2009) Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2]. *Actas Dermosifiliogr* 100: 571–585
- Deichmann M, Benner A, Bock M, Jackel A, Uhl K, Waldmann V, Naher H (1999) S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 17: 1891–1896
- Delaunay MM, Amici JM, Avril MF, Avril A, Barrut D, Blanc L, Blondet R, Bonichon E, Carolus JM, Depadt G (1991) Surgery of pulmonary metastasis from malignant melanoma. Results and criteria of surgical excision]. *Ann Dermatol Venereol* 118: 287–295
- Dengel L, Turza K, Noland MM, Patterson JW, Slingluff CL, Jr. (2008) Skin mapping with punch biopsies for defining margins in melanoma: when you don't know how far to go. *Ann Surg Oncol* 15: 3028–3035
- Dengel LT, More MJ, Judy PG, Petroni GR, Smolkin ME, Rehm PK, Majewski S, Williams MB, Slingluff CL, Jr. (2010) Intraoperative Imaging Guidance for Sentinel Node Biopsy in Melanoma Using a Mobile Gamma Camera. *Ann Surg*
- Derdiarian AK (1989) Effects of information on recently diagnosed cancer patients' and spouses' satisfaction with care. *Cancer Nurs* 12: 285–292
- Deroose JP, Grunhagen DJ, van Geel AN, de Wilt JH, Eggermont AM, Verhoef C (2011) Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha for patients with melanoma in-transit metastases. *Br J Surg* 98: 1573–1580
- DeRose ER, Pleet A, Wang W, Seery VJ, Lee MY, Renzi S, Sullivan RJ, Atkins MB (2011) Utility of 3-year torso computed tomography and head imaging in asymptomatic patients with high-risk melanoma. *Melanoma Res* 21: 364–369

- Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG (2004) The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 22: 3345–3349
- Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I (2007) Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004597
- Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, Hunter JA (1999) A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. *Scottish Melanoma Group. Br J Dermatol* 140: 249–254
- Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, Stutzer H, Lackner K, Schicha H (1999) Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 20: 255–261
- DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL (1999) Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 705–711
- DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL (2001) Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer* 91: 1520–1524
- Dixon S, Walters SJ, Turner L, Hancock BW (2006) Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br J Cancer* 94: 492–498
- Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadras SS (2009) Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *J Cutan Pathol* 36: 772–780
- Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P (2005) Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 141: 1008–1014
- Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF (2000) Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer* 88: 1063–1071
- Doss LL, Memula N (1982) The radioresponsiveness of melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 8: 1131–1134
- Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, Dunsmore J (2000) Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology* 9: 147–156
- DRV (2005) Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei onkologischen Erkrankungen. *Deutsche Rentenversicherung*
- DRV (2010b) Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener. *Deutsche Rentenversicherung*
- DRV (2010a) Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener. *Deutsche Rentenversicherung*

- Dumitrascu G, Constantin C, Manda G, Hristescu S, Margaritescu I, Chirita D, Neagu M (2009) Serum markers in skin melanoma--preliminary study. *Roum Arch Microbiol Immunol* 68: 125-135
- Dummer W, Doehnel KA, Remy W (1993) Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma]. *Hautarzt* 44: 772-776
- Easson AM, Rotstein LE, McCready DR (2009) Lymph node assessment in melanoma. *J Surg Oncol* 99: 176-185
- Edler L (2004) Mistel in der Krebstherapie. Fragwürdige Ergebnisse neuerer klinischer Studien. *Dtsch Arztebl* 101: 44-46
- Edwards A, Elwyn G (2006) Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision. *Health Expect* 9: 307-320
- Egberts F, Hitschler WN, Weichenthal M, Hauschild A (2009) Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. *Melanoma Res* 19: 31-35
- Egerer G, Lehnert T, Max R, Naehrer H, Keilholz U, Ho AD (2001) Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients. *Int J Clin Oncol* 6: 25-28
- Eggermont AM, Robert C (2011) New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 47: 2150-2157
- Eggermont AM, Suci S, Ruka W, Marsden J, Testori A, Corrie P, Aamdal S, Ascierto PA, Patel P, Spatz A, EORTC MG (2008a) EORTC 18961: Post-operative adjuvant ganglioside GM2-KLH21 vaccination treatment vs observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: 2nd interim analysis led to an early disclosure of the results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 26: 9004
- Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Sales F, Gore M, MacKie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, Keilholz U, EORTC Melanoma Group (2008b) 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* 372: 117-126
- Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C (2003) Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 4: 748-759
- Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, Bostroem A, Heese O, Koelbl O, Garbe C, Schadendorf D, on behalf of the Dermatologic Cooperative Oncology Group and the National Interdisciplinary Working Group on Melanoma (2010) Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer*
- Eigentler TK, Radny P, Hauschild A, Gutzmer R, Linse R, Pfohler C, Wagner SN, Schadendorf D, Ellwanger U, Garbe C, German Dermatologic Cooperative Oncology Group (2008) Adjuvant treatment with vindesine in comparison to observation alone in patients with metastasized

- melanoma after complete metastasectomy: a randomized multicenter trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Melanoma Res* 18: 353–358
- El Maraghi RH, Kielar AZ (2008) PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. *J Am Coll Radiol* 5: 924–931
- Elkin EB, Kim SH, Casper ES, Kissane DW, Schrag D (2007) Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol* 25: 5275–5280
- Elwood JM (1994) Screening for melanoma and options for its evaluation [see comment]. *J Med Screen* 1: 22–38
- Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Moylan DJ, Nerlinger RE, Leeper DB (1993) Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 25: 87–94
- Epstein JH (1978) Photocarcinogenesis: a review. *Natl Cancer Inst Monogr* 13–25
- Erdei E, Torres SM (2010) A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 10: 1811–1823
- Erim Y (2009) Interkulturelle Kommunikation in der psychoonkologischen Arbeit mit Migranten. *Forum* 43–47
- Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK (2003) Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 107: 262–267
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, Ring SE, Papadopoulos NE, Plager C, East MJ, Zhan F, Benjamin RS (2002) Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20: 2045–2052
- Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, Gur E, Skornick Y, Schneebaum S (2003) Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 44: 1413–1420
- Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, Lao L, Pearl M, Ramirez G, Roscoe J, Shen J, Shivnan JC, Streitberger K, Treish I, Zhang G (2006) Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD002285
- Falkson CI, Falkson G, Falkson HC (1991) Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9: 1403–1408
- Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH (1998) 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* 16: 1743–1751

- Fallowfield L, Jenkins V (1999) Effective communication skills are the key to good cancer care. *Eur J Cancer* 35: 1592–1597
- Fallowfield L, Jenkins V (2004) Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet* 363: 312–319
- Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, Saul J, Duffy A, Eves R (2002) Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 650–656
- Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J (2001) Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 84: 1011–1015
- Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ, Morton DL, MSLT Cooperative Group (2010) The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 17: 3324–3329
- Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 146: 1042–1046
- Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW (2003) Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 60: 100–103
- Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, Morton DL (1993) Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 50: 681–689
- Fawzy NW (1995) A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. *Cancer Nurs* 18: 427–438
- Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA (2004) Melanomas detected with the aid of total cutaneous photograpy. *Br J Dermatol* 150: 706–714
- Feldman-Stewart D, Brennenstuhl S, Brundage MD, Siemens DR (2009) Overall information needs of early-stage prostate cancer patients over a decade: highly variable and remarkably stable. *Support Care Cancer* 17: 429–435
- Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D, JanJan N, Strasser F, von Gunten CF, Von Roenn JH (2009) Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 27: 3052–3058
- Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, Gunther W, Behrens M (2008) Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction--a prospective survey using the PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer* 16: 567–575

- Fierlbeck G, d'Hoedt B, Stroebel W, Stutte H, Bogenschütz O, Rassner G (1992) Intralesional therapy of melanoma metastases with recombinant interferon- $\beta$ . *Hautarzt* 43: 16–21
- Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zcest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF (2004) Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 22: 1293–1300
- Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, Jurecka W, Steiner A (2004) Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 14: 141–145
- Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, Turrisi G, Benea G (2009) Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo* 23: 131–137
- Fisher RI, Terry WD, Hodes RJ, Rosenberg SA, Makuch R, Gordon HG, Fisher SG (1981) Adjuvant immunotherapy or chemotherapy for malignant melanoma. Preliminary report of the National Cancer Institute randomized clinical trial. *Surg Clin North Am* 61: 1267–1277
- Fogarty GB, Tartaglia C (2006) The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18: 360–362
- Foley KM, Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (2005) Acute and chronic cancer pain syndromes. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*; Oxford University Press 3rd edition:
- Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Bayley G, Smithers BM (2008) Desmoplastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg* 78: 273–276
- Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Colman MH, Wiener M, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF (2008a) Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *Br J Surg* 95: 1401–1407
- Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ (2005) Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 6: 608–621
- Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF (2007) Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol* 14: 1924–1933
- Francken AB, Shaw HM, Thompson JF (2008b) Detection of second primary cutaneous melanomas. *Eur J Surg Oncol* 34: 587–592
- Frankel TL, Griffith KA, Lowe L, Wong SL, Bichakjian CK, Chang AE, Cimmino VM, Bradford CR, Rees RS, Johnson TM, Sabel MS (2008) Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? *Ann Surg Oncol* 15: 2403–2411
- Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK (1999) Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 41: 738–745

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52: 427–431
- Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J (2009) Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 93: 1042–1046
- Frojd C, Von Essen L (2006) Is doctors' ability to identify cancer patients' worry and wish for information related to doctors' self-efficacy with regard to communicating about difficult matters? *Eur J Cancer Care (Engl)* 15: 371–378
- Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F, Ellwanger U, Garbe C, Suter L (2001) Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? *The British journal of dermatology* 144: 66–70
- Fujiwara M, Suzuki A, Mizukami T, Nagata T, Ito T, Fukamizu H (2010) Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63: 1561–1564
- Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N (2008) A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer* 113: 1462–1470
- Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A (1993) Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. *Plast Reconstr Surg* 91: 94–98
- Gaertner J, Wolf J, Hallek M, Glossmann JP, Voltz R (2011) Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy—a disease specific approach. *Support Care Cancer* 19: 1037–1043
- Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, . (1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 695–699
- Garbe C, Eigentler TK (2004) [Therapy of malignant melanoma at the stage of distant metastasis]. *Hautarzt* 55: 195–213
- Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blodorn-Schlicht N, Fend F, Hantschke M, Kurschat P, Kutzner H, Metzger D, Pressler H, Reusch M, Rocken M, Stadler R, Tronnier M, Yazdi A, Metzler G (2011a) Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *J Dtsch Dermatol Ges*
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM (2011b) Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 16: 5–24
- Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta HJ, Meier F, Rassner G, Schitteck B (2003a) 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* 97: 1737-1745
- Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhaupt B, Meier F, Schittek B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G (2003b) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520-529
- Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, Stadler R, Weichenthal M, Eigentler T, Ellwanger U, Hauschild A (2008) 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* 19: 1195-1201
- Garnier JP, Letellier S, Cassinat B, Lebbe C, Kerob D, Baccard M, Morel P, Basset-Seguain N, Dubertret L, Bousquet B, Stoitchkov K, Le Bricon T (2007) Clinical value of combined determination of plasma L-DOPA/tyrosine ratio, S100B, MIA and LDH in melanoma. *Eur J Cancer* 43: 816-821
- Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ (2006) Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg* 10: 115-121
- Gebest HJ, Hiller B (2009) Kommunikationsmedium Internet. *Forum* 54-57
- Gerger A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger K, Richtig E, Kerl H, Smolle J (2005) Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 124: 493-498
- Gerger A, Koller S, Weger W, Richtig E, Kerl H, Samonigg H, Krippel P, Smolle J (2006) Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer* 107: 193-200
- Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W (1989) Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities. *World J Surg* 13: 598-602
- Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H (1984) A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 200: 764-768
- Gietema HA, Vuylsteke RJ, de Jonge IA, van Leeuwen PA, Molenkamp BG, van der Sijp JR, Meijer S, van Diest PJ (2004) Sentinel lymph node investigation in melanoma: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 57: 618-620
- Girgis A, Sanson-Fisher RW (1995) Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners. *J Clin Oncol* 13: 2449-2456
- Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG (2006) Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 126: 154-160
- Goerz G, Schulte-Beerbuhl R, Roder K, Schoppe WD, Munchhoff C, Jungblut RM (1986) Malignant melanoma: which examinations are useful in staging and follow-up? *Dtsch Med Wochenschr* 111: 1230-1233

- Goggins WB, Tsao H (2003) A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer* 97: 639–643
- Gojkovic-Horvat A, Jancar B, Blas M, Zumer B, Karner K, Hocevar M, Strojjan P (2011) Adjuvant Radiotherapy for Palpable Melanoma Metastases to the Groin: When to Irradiate? *International journal of radiation oncology, biology, physics*
- Goodson AG, Florell SR, Hyde M, Bowen GM, Grossman D (2010) Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 36: 1087–1098
- Green DS, Bodman-Smith MD, Dalglish AG, Fischer MD (2007) Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 156: 337–345
- Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ (1998) 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* 351: 1905–1910
- Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP, Bonerandi JJ (1990) Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 66: 387–395
- Grob JJ, Jouary T, Dreno B, Asselineau J, Gutzmer R, Hauschild A, Leccia MT, Landthaler M, Garbe C, Sassolas B, Herbst RA, Guillot B, Chene G, Pehamberger H (2012) Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36months) versus low-dose interferon alfa-2b (18months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: An open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer* 10
- Grossarth-Maticsek R, Ziegler R (2007) Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador). *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin*
- Guba M, Steinbauer M, Ruhland V, Schutz A, Geissler EK, Anthuber M, Vogt T, Bosserhoff A, Jauch KW (2002) Elevated MIA serum levels are predictors of poor prognosis after surgical resection of metastatic malignant melanoma. *Oncol Rep* 9: 981–984
- Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, Shea CR, Tron VA, White W, Barnhill RL (2002) Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 138: 603–608
- Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S (2011) Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 29: 2904–2909
- Gutzmer R, Kaspari M, Brodersen JP, Mommert S, Volker B, Kapp A, Werfel T, Kiehl P (2002) Specificity of tyrosinase and HMB45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies. *Histopathology* 41: 510–518

- Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Volker B, Mitteldorf C, Kapp A, Bertsch HP, Kretschmer L (2008) Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 6: 198–203
- Gysels M, Richardson A, Higginson IJ (2004) Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of effectiveness. *Support Care Cancer* 12: 692–700
- Hack TF, Degner LF, Parker PA, SCRN Communication Team (2005) The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psychooncology* 14: 831–845
- Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, Rosenberger A, Neumann C, Emmert S (2006) Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 126: 980–985
- Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D, Garzoli E, Jungius KP, Seifert B, Dummer R, Steinert H (2004) Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 150: 677–686
- Hamama-Raz Y, Solomon Z, Schachter J, Azizi E (2007) Objective and subjective stressors and the psychological adjustment of melanoma survivors. *Psychooncology* 16: 287–294
- Hamming-Vrieze O, Balm AJ, Heemsbergen WD, Hooft van Huysduynen T, Rasch CR (2009) Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135: 795–800
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, Middleton MR, Thatcher N, Lorigan PC, Marsden JR, Burrows L, Gore M (2004) Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 22: 53–61
- Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, Stierner U, der Maase H, Nordic Melanoma Cooperative Group (2011) Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12: 144–152
- Hansson J, Ringborg U, Lagerlof B, Strander H (1985) Adjuvant chemotherapy of malignant melanoma. A pilot study. *Am J Clin Oncol* 8: 47–50
- Harpole DH, Jr., Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF (1992) Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 743–748
- Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ (2009) What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *Support Care Cancer*
- Harwood AR (1983) Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 9: 1019–1021

- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U (2009) Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 27: 2823–2830
- Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, Middleton MR, Testori A, Dreno B, Kirkwood JM (2008) Practical guidelines for the management of interferon- $\alpha$ -2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 112: 982–994
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Jr., Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380: 358–365
- Hausmann D, Jochum S, Utikal J, Hoffmann RC, Zechmann C, Neff KW, Goerdts S, Schoenberg SO, Dinter DJ (2011) Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *JDDG – Journal of the German Society of Dermatology* 9: 212–222
- Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM (2004) Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 91: 673–682
- Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, Scolyer R, Shannon K, Hoekstra H, Ainslie J (2009) Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *ASCO Meeting Abstracts* 27: LBA9084
- Hengge UR, Wallerand A, Stutzki A, Kockel N (2007) Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 5: 898–907
- Herbert SH, Solin LJ, Rate WR, Schultz DJ, Hanks GE (1991) The effect of palliative radiation therapy on epidural compression due to metastatic malignant melanoma. *Cancer* 67: 2472–2476
- Herman K, Wysocki WM, Skotnicki P, Tabor J, Luczynska E, Komorowski AL (2009) Stage III thick (>4.0 mm) lower extremity melanoma: is timing of lymph node involvement a prognostic factor? *World J Surg* 33: 469–474
- Herman P, Machado MA, Montagnini AL, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC (2007) Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection. *World J Surg* 31: 171–174
- Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, Thompson JF, Sillar RW, McLeod R, Gill PG, Coventry BJ, McMullen A, Dillon H, Simes RJ (2002) Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 20: 4181–4190
- Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, Samlowski WE, Nichol GM, Yellin MJ, Weber JS (2011) A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 29: 489–498

- Hill GJ, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, Kremenz ET (1981) DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 47: 2556–2562
- Hochwald SN, Kissane N, Grobmyer SR, Lopes J (2010) Epitrochlear Lymph Node Dissection. *Ann Surg Oncol*
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711–723
- Hofmann MA, Gussmann F, Fritsche A, Biesold S, Schicke B, Kuchler I, Voit C, Trefzer U (2009) Diagnostic value of melanoma inhibitory activity serum marker in the follow-up of patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 19: 17–23
- Hofmann MA, Hauschild A, Mohr P, Garbe C, Weichenthal M, Trefzer U, Drecoll U, Tilgen W, Schadendorf D, Kaatz M, Ulrich J (2011) 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* 21: 516–523
- Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D (2002) Primary staging and follow-up in melanoma patients—monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 87: 151–157
- Hohnheiser AM, Gefeller O, Gohl J, Schuler G, Hohenberger W, Merkel S (2011) Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence. *World J Surg* 35: 580–589
- Holland JC, Rowland JH (1989) *Handbook of Psychooncology. Psychological Care of the Patient with Cancer.* Oxford University Press
- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987) Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17: 459–468
- Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M (2008) Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003297
- Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P, Schanz S, Duda SH, Wietholtz H, Rozeik C, Claussen CD (2010) Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol* 74: e38–e44
- Husson O, Holterhues C, Mols F, Nijsten T, Poll-Franse LV (2010) Melanoma survivors are dissatisfied with perceived information about their diagnosis, treatment and follow-up care. *Br J Dermatol* 163: 879–881
- Hwu WJ, Lis E, Menell JH, Panageas KS, Lamb LA, Merrell J, Williams LJ, Krown SE, Chapman PB, Livingston PO, Wolchok JD, Houghton AN (2005) Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study. *Cancer* 103: 2590–2597

- Innes S, Payne S (2009) Advanced cancer patients' prognostic information preferences: a review. *Palliat Med* 23: 29–39
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Avril MF, Fumoleau P, Namer M, Bonnetterre J, Kerbrat P, Bonerandi JJ (1990) Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 25: 263–266
- Jakub JW, Reintgen DS, Shivers S, Pendas S (2007) Regional node dissection for melanoma: techniques and indication. *Surg Oncol Clin N Am* 16: 247–261
- Jansen J, Butow PN, van Weert JC, van Dulmen S, Devine RJ, Heeren TJ, Bensing JM, Tattersall MH (2008) Does age really matter? Recall of information presented to newly referred patients with cancer. *J Clin Oncol* 26: 5450–5457
- Jenkins V, Fallowfield L, Saul J (2001) Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 84: 48–51
- Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM, Carreras-Delgado JL (2010) Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 284–300
- Johnson RC, Fenn NJ, Horgan K, Mansel RE (1999) Follow-up of patients with a thin melanoma. *Br J Surg* 86: 619–621
- Johnson TM, Hamilton T, Lowe L (1998) Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 39: 422–427
- Juergensen A, Holzapfel U, Hein R, Stolz W, Buettner R, Bosserhoff A (2001) Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100 beta. *Tumour Biol* 22: 54–58
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, et al. (2012) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch-Institut,
- Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Jr., Sober AJ (1992) Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 70: 1911–1916
- Kaplowitz SA, Campo S, Chiu WT (2002) Cancer patients' desires for communication of prognosis information. *Health Commun* 14: 221–241
- Kappauf HW (2004) Communication in oncology]. *Hautarzt* 55: 709–714
- Karakousis C, Blumenson L (1993) Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 29A: 1831–1835
- Karakousis CP, Emrich LJ (1987) Adjuvant treatment of malignant melanoma with DTIC + estracyt or BCG. *J Surg Oncol* 36: 235–238
- Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL (1990) Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 108: 10–17

- Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR, III (2001) Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 137: 1169–1173
- Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G (1999) S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol* 41: 962–969
- Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN (2009) Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 145: 1415–1427
- Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P (2009) Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD004845
- Katz HR (1981) The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 7: 907–911
- Katz VL, Farmer RM, Dotters D (2002) Focus on primary care: from nevus to neoplasm: myths of melanoma in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 57: 112–119
- Kaufmann PM, Crone-Munzebrock W (1992) Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma]. *Aktuelle Radiol* 2: 81–85
- Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, den Driesch P, Vogt T, Linse R, Tilgen W, Schadendorf D, Becker JC, Sebastian G, Krengel S, Kretschmer L, Garbe C, Dummer R, Dermatologic Cooperative Oncology Group (2005) Temozolomide in combination with interferon- $\alpha$  versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23: 9001–9007
- Kaur MR, Colloby PS, Martin-Clavijo A, Marsden JR (2007) Melanoma histopathology reporting: are we complying with the National Minimum Dataset? *J Clin Pathol* 60: 1121–1123
- Kefford RF, Clingan PR, Brady B, Ballmer A, Morganti A, Hersey P (2010) 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* 9: 69
- Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, Herfarth C, Lehnert T (2004) Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol* 15: 1243–1249
- Keller M, Werner A (2006) Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten. *Onkologe* 55–61
- Keller M, Zwingmann J (2009) Arzt-Patient-Kommunikation in der Onkologie. *Forum* 39–42
- Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW (1985) Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 13: 756–760

- Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP (1997) A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 167: 191–194
- Kenady DE, Brown BW, McBride CM (1982) Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 92: 615–618
- Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, Cianni R, Notarianni E, Ofer A, Beny A, Dezarn WA (2009) A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest* 27: 682–690
- Kersey PA, Iscoe NA, Gapski JA, Osoba D, From L, DeBoer G, Quirt IC (1985) The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 72: 614–617
- Khansur T, Sanders J, Das SK (1989) Evaluation of staging workup in malignant melanoma. *Arch Surg* 124: 847–849
- Khayat D, Cour V, Bizzari JP, Aigner K, Borel C, Cohen-Alloro G, Weil M, Auclerc G, Buthiau D, Bousquet JC (1991) Fotemustine (S 10036) in the intra-arterial treatment of liver metastasis from malignant melanoma. A phase II Study. *Am J Clin Oncol* 14: 400–404
- Khorana AA, Rosenblatt JD, Sahasrabudhe DM, Evans T, Ladrigan M, Marquis D, Rosell K, Whiteside T, Phillippe S, Acres B, Slos P, Squiban P, Ross M, Kendra K (2003) A phase I trial of immunotherapy with intratumoral adenovirus-interferon-gamma (TG1041) in patients with malignant melanoma. *Cancer Gene Ther* 10: 251–259
- Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR (2003) Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. *Cancer Invest* 21: 821–829
- Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM (2002) The new melanoma staging system. *Cancer Control* 9: 9–15
- King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Heerdt AS, Gemignani ML, Port ER, Sclafani L, Sacchini V, Petrek JA, Cody HS, III, Borgen PI, Montgomery LL (2004) A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 11: 535–541
- Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, Donnelly S, Stover L (2002) Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 20: 3703–3718
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH (2000) High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 18: 2444–2458
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U (2001) High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB–III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 19: 2370–2380



- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH (1996) Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14: 7-17
- Kirova YM, Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y, Le Bourgeois JP (1999) Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 9: 611-613
- Kirschning S, von Kardorff E (2007) Which information relatives of patients with cancer are searching for? Are the findings helpful for coping and care?]. *Med Klin (Munich)* 102: 136-140
- Kissane DW, Bloch S, Burns WI, McKenzies D, Posterino M (1994) Psychological morbidity in the families of patients with cancer. *Psychooncology* 4: 47-56
- Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, Weger RA, Dawid M, Menzies S (2006) Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 142: 1113-1119
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2002) Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The lancet oncology* 3: 159-165
- Kleeberg UR, Feyer P, Gunther W, Behrens M (2008) Patient satisfaction in outpatient cancer care: a prospective survey using The PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer* 16: 947-954
- Kleeberg UR, Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (2010) Schmerztherapie. 5 Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg Kompendium Internistische Onkologie:
- Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Rüter DJ, Chartier C, Lienard D, Marsden J, Schadendorf D, Eggermont AM, EORTC Melanoma Group in cooperation with the German Cancer Society (DKG) (2004) Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 40: 390-402
- Kleeberg UR, Tews JT, Ruprecht T, Hoing M, Kuhlmann A, Runge C (2005) Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer* 13: 303-310
- Kleeberg UR, Voltz R (2011) Individuelle Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Krebs. *InFoOnkologie* 14: 52-53
- Klode J, Dissemond J, Grabbe S, Hillen U, Poeppel T, Boeing C (2010) Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American Joint Committee on Cancer stages I and II. *Dermatol Surg* 36: 439-445
- Kneier AW (2003) Coping with melanoma--ten strategies that promote psychological adjustment. *Surg Clin North Am* 83: 417-430
- Konefal JB, Emami B, Pilepich MV (1987) Malignant melanoma: analysis of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 164: 607-610

- Konefal JB, Emami B, Pilepich MV (1988) Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 61: 243–246
- Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Kremetz ET, Ruiter D, Lejeune FJ (1998) Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group–8593. *J Clin Oncol* 16: 2906–2912
- Krahn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhofer PJ, Wortmann S, Leiter U, Peter RU (2001) 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 Res* 21: 1311–1316
- Krebsregister Saarland (2012) Epidemiologisches Krebsregister Saarland. <http://www.krebsregister-saarland.de/datenbank/index.php>
- Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, Mitteldorf C, Bertsch HP, Neumann C (2006) Factors predicting the risk of in–transit recurrence after sentinel lymphonodectomy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 13: 1105–1112
- Kretschmer L, Peeters S, Beckmann I, Thoms KM, Mitteldorf C, Emmert S, Sahlmann CO, Bertsch HP, Neumann C, Meller J (2005) Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignant melanoma -- blue dye alone versus blue dye plus gamma detection]. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 615–622
- Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Volker B, Jung K, Mitteldorf C, Bader C, Siedlecki K, Kapp A, Bertsch HP, Gutzmer R (2010) Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease–specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer*
- Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S (2008) Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma–sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 18: 16–21
- Krug B, Pirson AS, Crott R, Vander BT (2010) The diagnostic accuracy of 18F–FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 1434–1435
- Kruger S, Garbe C, Buttner P, Stadler R, Guggenmoos–Holzmann I, Orfanos CE (1992) Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol* 26: 920–926
- Kruijff S, Bastiaannet E, Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ (2009) S–100B concentrations predict disease–free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 16: 3455–3462
- Kuan AK, Jackson FI, Hanson J (1988) Multimodality detection of metastatic melanoma. *J R Soc Med* 81: 579–582

- Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid-Wendtner MH (2010) 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* 20: 330–337
- Kunz R, Vist G, Oxman AD (2007) Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* (2): MR000012
- Kuo CT, Hoon DS, Takeuchi H, Turner R, Wang HJ, Morton DL, Taback B (2003) Prediction of disease outcome in melanoma patients by molecular analysis of paraffin-embedded sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 21: 3566–3572
- Langley RG, Walsh N, Sutherland AE, Propperova I, Delaney L, Morris SF, Gallant C (2007) The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 215: 365–372
- Larkin JM, Hughes SA, Beirne DA, Patel PM, Gibbens IM, Bate SC, Thomas K, Eisen TG, Gore ME (2007) A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma. *Br J Cancer* 96: 44–48
- Lawton G, Rasque H, Ariyan S (2002) Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma. *J Am Coll Surg* 195: 339–351
- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (2006) WHO Classification of tumours Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press
- Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL (2008) Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol* 26: 535–541
- Lehmann C, Koch U, Mehnert A (2009a) Die Bedeutung der Arzt–Patient–Kommunikation für die psychische Belastung und Inanspruchnahme von Unterstützungsangeboten bei Krebspatienten. Ein Literaturüberblick über den gegenwärtigen Forschungsstand unter besonderer Berücksichtigung patientenseitiger Präferenzen. *PPmP* 253–263
- Lehmann C, Koch U, Mehnert A (2009b) Impact of the doctor–patient–communication on distress and utilization of psychosocial services among cancer patients. A review of the current literature]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 59: e3–27
- Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, Eigentler T, Meier F, Moehrle M, Breuninger H, Garbe C (2010) Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol* 17: 129–137
- Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K, Eigentler TK, Meier F, Meisner C, Garbe C (2009) Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 19: 50–57
- Leiter U, Stroebe W (2006) Sozialmedizinische Maßnahmen nach Melanomdiagnose, *Onkologie aktuell*. In: Anonymous 402–403

- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, BrÄ¼cker EB, Voit C, Gollnick H, Marsch W, Wollina U, Meier F, Garbe C (2011) 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*
- Lejeune F, Macher E, Kleeberg U, Rumke P, Prade M, Thomas D (1988) An assessment of DTIC versus levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after surgical removal of a primary melanoma of the skin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 81–90
- Lens MB, Dawes M (2002) Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 20: 1818–1825
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton–Bishop JA (2002) Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 137: 458–461
- Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U (2000) Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 83: 569–572
- Leong WL, Ghazarian DM, McCready DR (2003) Previous wide local excision of primary melanoma is not a contraindication for sentinel lymph node biopsy of the trunk and extremity. *J Surg Oncol* 82: 143–146
- Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B, Bruera E, Dy S, Eberle C, Foley KM, Karver SB, Knight SJ, Misra S, Ritchie CS, Spiegel D, Sutton L, Urba S, Von Roenn JH, Weinstein SM (2009) NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 7: 436–473
- Lichte V, Breuninger H, Metzler G, Haefner HM, Moehrle M (2009) Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. three–dimensional histology. *Br J Dermatol* 160: 591–599
- Lienard A, Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, Marchal S, Boniver J, Etienne AM, Klastersky J, Reynaert C, Scalliet P, Slachmuylder JL, Razavi D (2008) Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three–person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians. *Psychooncology* 17: 488–496
- Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW (2003) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG–German Cancer Society). *Ann Hematol* 82 Suppl 2:S105–17. Epub 2003 Sep 9.: S105–S117
- Lloyd MS, Topping A, Allan R, Powell B (2004) Contraindications to sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 57: 725–727
- Lobo PA, Liebner EJ, Chao JJ, Kanji AM (1981) Radiotherapy in the management of malignant melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 7: 21–26

- Loquai C, Schmidtmann I, Beutel M, Sunderkotter C, Grabbe S, Schiller M, Nashan D (2011) Quality of life in melanoma patients during adjuvant treatment with pegylated interferon- $\alpha$ 2b: patients' and doctors' views. *Eur J Dermatol*
- Losser C, Rompel R, Breuninger H, Mohrle M, Hafner HM, Kunte C, Hassel J, Hohenleutner U, Podda M, Sebastian G, Hafner J, Konz B, Kaufmann R (2010) Microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges* 8: 920–925
- Loutfi A, Shakr A, Jerry M, Hanley J, Shibata HR (1987) Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage I cutaneous malignant melanoma. *Clin Invest Med* 10: 325–328
- Lowes MA, Bishop GA, Crotty K, Barnetson RS, Halliday GM (1997) T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primary melanomas. *J Invest Dermatol* 108: 914–919
- Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM (1984) Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2: 164–168
- Mack LA, McKinnon JG (2004) Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* 86: 189–199
- Mackie RM, McHenry P, Hole D (1993) Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet* 341: 1618–1620
- Mager WM, Andrykowski MA (2002) Communication in the cancer 'bad news' consultation: patient perceptions and psychological adjustment. *Psychooncology* 11: 35–46
- Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP, International Dermoscopy Society Board (2007) Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 57: 84–95
- Mameghan H, Knittel T (1988) Response of melanoma to heat and radiation therapy--a review of the literature and experience from The Prince of Wales Hospital, Sydney. *Med J Aust* 149: 474–481
- Manne S, Fasanella N, Connors J, Floyd B, Wang H, Lessin S (2004) Sun protection and skin surveillance practices among relatives of patients with malignant melanoma: prevalence and predictors. *Prev Med* 39: 36–47
- Manne S, Lessin S (2006) Prevalence and correlates of sun protection and skin self-examination practices among cutaneous malignant melanoma survivors. *J Behav Med* 29: 419–434
- Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J (2000) Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 18: 3782–3793
- Mar MV, Miller SA, Kim EE, Macapinlac HA (2007) Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. *J Nucl Med Technol* 35: 10–16
- Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ (2009) Surgical management of liver metastases

- from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 35: 1192–1197
- Marsden JR, Newton–Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C (2010) Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 163: 238–256
- Martin RC, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, McMasters KM (2005) Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 190: 913–917
- Martinez LS, Schwartz JS, Freres D, Frazee T, Hornik RC (2009) Patient–clinician information engagement increases treatment decision satisfaction among cancer patients through feeling of being informed. *Patient Educ Couns* 77: 384–390
- Martinez SR, Young SE (2008) A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev* 34: 614–620
- Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM (1994) First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow–up schedule. *Tumori* 80: 188–197
- Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G (2009) Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 45: 2462–2472
- Massi D, Puig S, Franchi A, Malvehy J, Vidal–Sicart S, Gonzalez–Cao M, Baroni G, Ketabchi S, Palou J, Santucci M (2006) Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case–control study. *J Clin Pathol* 59: 166–173
- Mathisen DJ, Flye MW, Peabody J (1979) The role of thoracotomy in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg* 27: 295–299
- Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suci V, Kolb F, Mamelle G, Cavalcanti A, Boitier F, Spatz A, Auperin A, Leboulleux S, Avril MF (2007) F–18 fluorodeoxy–D–glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 17: 147–154
- Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, Urist MM, Stromberg AJ, McMasters KM, Scoggins CR (2010) Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 116: 1535–1544
- McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW (1988) Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow–up study. *Surg Gynecol Obstet* 166: 497–502
- McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS, Walker JA, Ambus U, Quirt IC (2001) Sentinel lymph–node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Can J Surg* 44: 432–434
- McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, Jakub JW, Beeram M, Tarantolo S, Agarwala S, Frenette G, Puzanov I, Cranmer L, Lewis K, Kirkwood J, White JM, Xia C, Patel K,

- Hersh E (2008) 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* 26: 2178–2185
- McLeod M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K (2011) Surgical Treatments for Lentigo Maligna: A Review. *Dermatol Surg* 10–4725
- McMasters KM (2001) The Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 8: 415–435
- McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS (2001) Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 130: 151–156
- Medina JE, Ferlito A, Brandwein MS, Fisher SR, Pellitteri PK, Shaha AR, Pitman KT, Robbins KT, Rinaldo A, Silver CE, Byers RM, O'Brien CJ (2002) Current management of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 122: 900–906
- Mehnert A, Petersen C, Koch U (2003) Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akut-krankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 12: 77–84
- Meier A, Satzger I, Volker B, Kapp A, Gutzmer R (2010) Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes--an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 116: 3178–3188
- Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C (2002) Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 147: 62–70
- Melichar B, Dvorak J, Jandik P, Touskova M, Solichova D, Megancova J, Voboril Z (2001) Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. *Hepatogastroenterology* 48: 1711–1715
- Melichar B, Voboril Z, Lojik M, Krajina A (2009) Liver metastases from uveal melanoma: clinical experience of hepatic arterial infusion of cisplatin, vinblastine and dacarbazine. *Hepatogastroenterology* 56: 1157–1162
- Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH (2003) *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy*. Mcgraw-Hill Professional, 186
- Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, Shahid KR, Reid G, Avramidis M, Ward AM, Burton RC, Elwood JM (2009) Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol* 161: 1270–1277
- Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH (2001) Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 137: 1583–1589
- Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA, Marghoob A, Braun R, Malvey J, Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, Rabinovitz HS, Oliviero M, Cabo H, Ahlgrimm-Siess V, Avramidis M, Guitera P, Soyer

- HP, Ghigliotti G, Tanaka M, Perusquia AM, Pagnanelli G, Bono R, Thomas L, Pellacani G, Langford D, Piccolo D, Terstappen K, Stanganelli I, Llambrich A, Johr R (2008) Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 144: 1120–1127
- Menzies SW, Zalaudek I (2006) Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 142: 1211–1212
- Meral R, Duranyildiz D, Tas F, Camlica H, Yasasever V, Kurul S, Dalay N (2001) Prognostic significance of melanoma inhibiting activity levels in malignant melanoma. *Melanoma Res* 11: 627–632
- Merckaert I, Libert Y, Messin S, Milani M, Slachmuylder JL, Razavi D (2010) Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs. *Psychooncology* 19: 141–149
- Miaskowski C, Dodd M, West C, Schumacher K, Paul SM, Tripathy D, Koo P (2004) Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J Clin Oncol* 22: 1713–1720
- Miaskowski C, Dodd MJ, West C, Paul SM, Tripathy D, Koo P, Schumacher K (2001) Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 19: 4275–4279
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 18: 158–166
- Minn H, Vihinen P (2011) Melanoma imaging with highly specific PET probes: ready for prime time? *J Nucl Med* 52: 5–7
- Missiha SB, Solish N, From L (2003) Characterizing anxiety in melanoma patients. *J Cutan Med Surg* 7: 443–448
- Mitteldorf C, Bertsch HP, Zapf A, Neumann C, Kretschmer L (2009) Cutting a sentinel lymph node into slices is the optimal first step for examination of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Mod Pathol* 22: 1622–1627
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D (2010) Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102: 493–501
- Mocellin S, Zavagno G, Nitti D (2008) The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 123: 2370–2376
- Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H (2006) Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *The British journal of dermatology* 154: 453–459
- Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H (2003) "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 29: 366–374



- Mohrle M (2003) [Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma]. *J Dtsch Dermatol Ges* 1: 869–875
- Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, Shannon KF, Clark JR, Gao K, McCarthy WM, Thompson JF (2008) Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol* 15: 3022–3027
- Montbriand MJ (1998) Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories. *Cancer Nurs* 21: 36–45
- Moon JH, Gailani S, Cooper MR, Hayes DM, Rege VB, Blom J, Falkson G, Maurice P, Brunner K, Glidewell O, Holland JF (1975) Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Cancer* 35: 368–371
- Moreno-Ramirez D, Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A (2010) Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 15: 416–427
- Morgan G, Lipton A (2010) Antitumor effects and anticancer applications of bisphosphonates. *Semin Oncol* 37 Suppl 2: S30–S40
- Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, Tilgen W, Bui BN, Guillot B, Ulrich J, Bourdin S, Mousseau M, Cupissol D, Bonnetterre ME, de Gislain C, Bensadoun RJ, Clavel M (2003) A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 13: 97–103
- Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS (2008) Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 15: 316–322
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ, Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group (2005) Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 242: 302–311
- Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF, Kelley MC, Faries M, Wagner J, Schneebaum S, Schuchter L, Gammon G, Elashoff R (2007) An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *ASCO Meeting Abstracts* 25:8508(abstract)
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ, MSLT Group (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355: 1307–1317
- Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH (1991) Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 214: 491–499

- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392–399
- Morton RL, Craig JC, Thompson JF (2009) The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 16: 571–577
- Muller-Busch HC (2004) Sedation in end-of-life care – ethical aspects. *Dtsch Med Wochenschr* 129: 701–704
- Muller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schafer J, Pfannenberger C, Horger M, Khorchidi S, Nagele T, Garbe C, Claussen CD, Schlemmer HP (2006) Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 42: 342–350
- Murali R, Cochran AJ, Cook MG, Hillman JD, Karim RZ, Moncrieff M, Starz H, Thompson JF, Scolyer RA (2009) Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer* 115: 5026–5037
- Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA (2010) Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): A Scoring System for Accurately Stratifying Risk of Non-Sentinel Node Positivity in Patients With Cutaneous Melanoma With Positive Sentinel Lymph Nodes. *J Clin Oncol*
- Murchie P, Hannaford PC, Wyke S, Nicolson MC, Campbell NC (2007) Designing an integrated follow-up programme for people treated for cutaneous malignant melanoma: a practical application of the MRC framework for the design and evaluation of complex interventions to improve health. *Fam Pract* 24: 283–292
- Murchie P, Nicolson MC, Hannaford PC, Raja EA, Lee AJ, Campbell NC (2010) Patient satisfaction with GP-led melanoma follow-up: a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 102: 1447–1455
- Nathanson L, Schoenfeld D, Regelson W, Colsky J, Mittelman A (1979) Prospective comparison of intralesional and multipuncture BCG in recurrent intradermal melanoma. *Cancer* 43: 1630–1635
- Negrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, Cupissol D, Dalac S, Danino A, Dreno B, Grob JJ, Leccia MT, Renaud-Vilmer C, Bosquet L (2005) [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* 132: 10S3–10S85
- Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG (2005) A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med* 19: 466–476
- Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG (2007) Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* 14: 2847–2853

- Neuss H, Reetz C, Raue W, Koplin G, Mall JW (2010) Postoperative surgical complications after radical axillary lymph node dissection in melanoma disease result in increased pain. *Int Surg* 95: 166–171
- Newton-Bishop JA, Nolan C, Turner F, McCabe M, Boxer C, Thomas JM, Coombes G, A'Hern RP, Barrett JH (2004) A quality-of-life study in high-risk (thickness  $\geq$  or 2 mm) cutaneous melanoma patients in a randomized trial of 1-cm versus 3-cm surgical excision margins. *J Investig Dermatol Symp Proc* 9: 152–159
- Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW (2010) The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol* 146: 234–239
- Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, Maize JC, Baron PL (2001) Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg* 181: 8–11
- NICE (2006) Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Manual. National Institute for Health and Clinical Excellence
- Noorda EM, van Kreijl RH, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Muller M, Kroon BB, Aaronson NK (2007) The health-related quality of life of long-term survivors of melanoma treated with isolated limb perfusion. *Eur J Surg Oncol* 33: 776–782
- Noter SL, Rothbarth J, Pijl ME, Keunen JE, Hartgrink HH, Tijl FG, Kuppen PJ, van de Velde CJ, Tollenaar RA (2004) Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver. *Melanoma Res* 14: 67–72
- Nowecki ZI, Rutkowski P, Kulik J, Siedlecki JA, Ruka W (2008) 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* 159: 597–605
- O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, Shannon K, Thompson JF, Milton GW, McCarthy WH (1991) Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 162: 310–314
- O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ (1992) Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 16: 222–226
- O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, Bass PC, Tew P, GebSKI VJ, Thompson JF, McCarthy WH (1997) Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 19: 589–594
- O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J, Schadendorf D, Thompson JA, Gonzalez R, Trefzer U, Mohr P, Ottensmeier C, Chao D, Zhong B, de Boer CJ, Uhlir C, Marshall D, Gore ME, Lang Z, Hait W, Ho P (2011) A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- $\alpha(v)$ -integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *Br J Cancer*
- Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL (1996) Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 131: 975–979

- Ong LM, Visser MR, Lammes FB, de Haes JC (2000) Doctor–patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns* 41: 145–156
- Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM (2009) Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996. *Int J Hyperthermia* 25: 323–334
- Overgaard J, Overgaard M (1987) Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 3: 483–501
- Overgaard J, Overgaard M, Hansen PV, der Maase H (1986) Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 5: 183–192
- Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, Cimmino VM, Lowe L, Bradford CR, Rees RS, Sabel MS (2007) The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 109: 100–108
- Palmieri G, Ascierto PA, Cossu A, Mozzillo N, Motti ML, Satriano SM, Botti G, Caraco C, Celentano E, Satriano RA, Lissia A, Tanda F, Pirastu M, Castello G, Melanoma Cooperative Group (2001) Detection of occult melanoma cells in paraffin–embedded histologically negative sentinel lymph nodes using a reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. *J Clin Oncol* 19: 1437–1443
- Parker PA, Baile WF, De Moor C, Lenzi R, Kudelka AP, Cohen L (2001) Breaking bad news about cancer: patients' preferences for communication. *J Clin Oncol* 19: 2049–2056
- Paschen A, Sucker A, Hill B, Moll I, Zapatka M, Nguyen XD, Sim GC, Gutmann I, Hassel J, Becker JC, Steinle A, Schadendorf D, Ugurel S (2009) Differential clinical significance of individual NKG2D ligands in melanoma: soluble ULBP2 as an indicator of poor prognosis superior to S100B. *Clin Cancer Res* 15: 5208–5215
- Passalacqua R, Caminiti C, Salvagni S, Barni S, Beretta GD, Carlini P, Contu A, Di Costanzo F, Toscano L, Campione F (2004) Effects of media information on cancer patients' opinions, feelings, decision–making process and physician–patient communication. *Cancer* 100: 1077–1084
- Patel K, Sullivan K, Berd D, Mastrangelo MJ, Shields CL, Shields JA, Sato T (2005) Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res* 15: 297–304
- Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, Trefzer U, Punt CJ, Dummer R, Davidson N, Becker J, Conry R, Thompson JA, Hwu WJ, Engelen K, Agarwala SS, Keilholz U, Eggermont AM, Spatz A, on behalf of the EORTC Melanoma Group (2011) Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 47: 1476–1483
- Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, Aloia TA, Curley SA, Camacho LH, Capussotti L, Elias D, Vauthey JN (2006) Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 13: 712–720

- Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubock J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K (1998) Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 16: 1425–1429
- Penack O, Buchheidt D, Christopeit M, Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Hentrich M, Salwender H, Wolf HH, Ostermann H (2011) Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol* 22: 1019–1029
- Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, Hayes DM, Von Roenn JH, Schnipper LE (2011) American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 29: 755–760
- Peters S, Voelter V, Zografos L, Pampallona S, Popescu R, Gillet M, Bosshard W, Fiorentini G, Lotem M, Weitzen R, Keilholz U, Humblet Y, Piperno-Neumann S, Stupp R, Leyvraz S (2006b) Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. *Ann Oncol* 17: 578–583
- Peters S, Voelter V, Zografos L, Pampallona S, Popescu R, Gillet M, Bosshard W, Fiorentini G, Lotem M, Weitzen R, Keilholz U, Humblet Y, Piperno-Neumann S, Stupp R, Leyvraz S (2006a) Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. *Ann Oncol* 17: 578–583
- Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC, III, Burfeind WR, Jr., Tyler DS, Seigler HF, Wolfe W, D'Amico TA, Harpole DH, Jr. (2007) Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 104–110
- Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCreedy D, Melanoma Disease Site Group (2009) Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009. *Cancer Care Ontario Evidence-Based Series No.: 8–1, Version 3.2009*
- Pfannenbergs C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP (2007) Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 43: 557–564
- Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, Meier F, Garbe C (2010) Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28: 316–318
- Pinquart M, Duberstein PR (2004) Information needs and decision-making processes in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 51: 69–80
- Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P (2004) Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 208: 43–48
- Piris A, Mihm MC, Jr., Duncan LM (2011) AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol* 38: 394–400

- Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, Brown J, Fischer D, Bolognia J, Buzaid AC (1999) Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 86: 2252-2258
- Prens SP, Van Der Ploeg APT, Van Akkooi ACJ, Van Montfort CAGM, van Geel AN, De Wilt JHW, Eggermont AMM, Verhoef C (2011) Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site. *Ann Surg Oncol* 18: 3586-3592
- Ptacek JT, Eberhardt TL (1996) Breaking bad news. A review of the literature. *JAMA* 276: 496-502
- Ptacek JT, Ptacek JJ (2001) Patients' perceptions of receiving bad news about cancer. *J Clin Oncol* 19: 4160-4164
- Puleo CA, Messina JL, Riker AI, Glass LF, Nelson C, Cruse CW, Johnson TM, Sondak VK (2005) Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? *Cancer Control* 12: 230-235
- Pyrhonen SO, Kajanti MJ (1992) The use of large fractions in radiotherapy for malignant melanoma. *Radiother Oncol* 24: 195-197
- Quirt IC, DeBoer G, Kersey PA, Baker MA, Bodurtha AJ, Norvell ST (1983) Randomized controlled trial of adjuvant chemoimmunotherapy with DTIC and BCG after complete excision of primary melanoma with a poor prognosis or melanoma metastases. *Can Med Assoc J* 128: 929-933
- Quirt IC, Shelley WE, Pater JL, Bodurtha AJ, McCulloch PB, McPherson TA, Paterson AH, Prentice R, Silver HK, Willan AR (1991) Improved survival in patients with poor-prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 9: 729-735
- Radny P, Caroli UM, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, Weide B, Schwarz M, Garbe C (2003) Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 89: 1620-1626
- Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, von Althann C, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH (2008) Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 10: 199-207
- Ramirez AJ, Graham J, Richards MA, Cull A, Gregory WM, Leaning MS, Snashall DC, Timothy AR (1995) Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians. *Br J Cancer* 71: 1263-1269
- Rataj D, Jankowiak B, Krajewska-Kulak E, Damme-Ostapowicz K, Nowecki ZI, Rutkowski P, Niczyporuk W (2005) Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs* 28: 172-178
- Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT (1988) Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 15: 859-864
- Razavi D, Merckaert I, Marchal S, Libert Y, Conradt S, Boniver J, Etienne AM, Fontaine O, Janne P, Klastersky J, Reynaert C, Scalliet P, Slachmuylder JL, Delvaux N (2003) How to optimize physi-

- cians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of posttraining consolidation workshops. *J Clin Oncol* 21: 3141–3149
- Retsas S, Quigley M, Pectasides D, Macrae K, Henry K (1994) Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival. *Cancer* 73: 2119–2130
- Revel A, Revel C, Dolivet G, Gillet N, Didot N, Meneroux B, Marie P-Y, Karcher G, Olivier P (2010) La TEP-TDM au 18FDG a-t-elle un intÃ©rÃ©t dans la stadification ganglionnaire des mÃ©lanomes malins cutanÃ©s cervicofaciaux bÃ©nÃ©ficiant de la technique du ganglion sentinelle ? Ã© propos de 22 cas. *MÃ©decine NuclÃ©aire* 34: 528–539
- Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Sjoegren P, Steiniche T (2009) Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. *Histopathology* 54: 796–803
- Ribuffo D, Gradilone A, Vonella M, Chiummariello S, Cigna E, Haliassos N, Massa R, Silvestri I, Calvieri S, Frati L, Agliano AM, Scuderi N (2003) Prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-negative sentinel nodes in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 10: 396–402
- Richtig E, Ludwig R, Kerl H, Smolle J (2005) Organ- and treatment-specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma. *Br J Dermatol* 153: 925–931
- Rimoldi D, Lemoine R, Kurt AM, Salvi S, Berset M, Matter M, Roche B, Cerottini JP, Guggisberg D, Krischer J, Braun R, Willi JP, Antonescu C, Slosman D, Lejeune FJ, Lienard D, Groupe ML (2003) Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes from melanoma patients: direct comparison of multimarker molecular and immunopathological methods. *Melanoma Res* 13: 511–520
- Ringborg U, Rudenstam CM, Hansson J, Hafstrom L, Stenstam B, Strander H (1989) Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 6: 285–289
- Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R (1998) 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* 82: 1664–1671
- Rizell M, Mattson J, Cahlin C, Hafstrom L, Lindner P, Olausson M (2008) Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 18: 120–126
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR (2010) American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 28: 4996–5010
- Roaten JB, Pearlman N, Gonzalez R, Gonzalez R, McCarter MD (2005) Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Arch Surg* 140: 85–89

- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT, American Head and Neck Society, American Academy of Otolaryngology– (2002) 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* 128: 751–758
- Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW (1991) Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 601–605
- Robert Koch–Institut (2012) <http://www.rki.de>
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD (2011) Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364: 2517–2526
- Robinson DW, Jr., Cormier JN, Zhao N, Uhlar CM, Revicki DA, Cella D (2011) Health–related quality of life among patients with metastatic melanoma: results from an international phase 2 multicenter study. *Melanoma Res*
- Robinson JK, Nickoloff BJ (2004) Digital epiluminescence microscopy monitoring of high–risk patients. *Arch Dermatol* 140: 49–56
- Rols MP, Bachaud JM, Giraud P, Chevreau C, Roche H, Teissie J (2000) Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res* 10: 468–474
- Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB (2010) Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow–up guidelines. *J Clin Oncol* 28: 3042–3047
- Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard AM, Barrut D, Colin C, Thomas L (2002) Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 138: 1327–1333
- Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, Thompson JF, Morton DL (2001) Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 136: 950–955
- Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Seipp CA, Einhorn JH, White DE, Steinberg SM (1999) Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin–2 and interferon alfa–2b. *J Clin Oncol* 17: 968–975
- Roses DF, Karp NS, Oratz R, Dubin N, Harris MN, Speyer J, Boyd A, Golomb FM, Ransohoff J, Dugan M, . (1991) Survival with regional and distant metastases from cutaneous malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 172: 262–268
- Rounsaville MC, Cantril ST, Fontanesi J, Vaeth JM, Green JP (1988) Radiotherapy in the management of cutaneous melanoma: effect of time, dose, and fractionation. *Front Radiat Ther Oncol* 22: 62–78



- Rueth NM, Groth SS, Tuttle TM, Virnig BA, Al Refaie WB, Habermann EB (2010) Conditional survival after surgical treatment of melanoma: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Ann Surg Oncol* 17: 1662–1668
- Rumpold G, Augustin M, Zschocke I, Strittmatter G, Sollner W (2001) [The validity of the Hornheide questionnaire for psychosocial support in skin tumor patients: a survey in an Austrian and German outpatient population with melanoma]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51: 25–33
- Salmon RJ, Levy C, Plancher C, Dorval T, Desjardins L, Leyvraz S, Pouillart P, Schlienger P, Servois V, Asselain B (1998) Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery–chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 24: 127–130
- Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF (2009) Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 35: 313–319
- Sanson–Fisher R, Girgis A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P (2000) The unmet supportive care needs of patients with cancer. Supportive Care Review Group. *Cancer* 88: 226–237
- Satzger I, Klein M, Loeser C, Reske S, Kapp A, Gutzmer R (2010) Schildwächterlymphknotenbiopsie beim Melanom. *Onkologie* 16: 1140–1149
- Satzger I, Meier A, Hoy L, Volker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R (2011) Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma–related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long–term follow–up. *Ann Surg Oncol* 18: 514–520
- Satzger I, Volker B, Al Ghazal M, Meier A, Kapp A, Gutzmer R (2007a) Prognostic significance of histopathological parameters in sentinel nodes of melanoma patients. *Histopathology* 50: 764–772
- Satzger I, Volker B, Meier A, Kapp A, Gutzmer R (2008) Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 15: 1723–1732
- Satzger I, Volker B, Meier A, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R (2007b) Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 31: 1175–1180
- Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, JanJan N, Lipsett J (1991) Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 20: 429–432
- Sawyer A, McGoldrick RB, Mackey SP, Allan R, Powell B (2009) Does staging computered tomography change management in thick malignant melanoma? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62: 453–456
- Schadendorf D, Hauschild A, Ugurel S, Thoenke A, Egberts F, Kreissig M, Linse R, Trefzer U, Vogt T, Tilgen W, Mohr P, Garbe C (2006a) Dose–intensified bi–weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. *Ann Oncol* 17: 1592–1597
- Schadendorf D, Ugurel S, Schuler–Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, Grabbe S, Rittgen W, Edler L, Sucker A, Zimpfer–Rechner C, Berger T, Kamarashev J, Burg G, Jonuleit H, Tuttonberg A, Becker

- JC, Keikavoussi P, Kampgen E, Schuler G, DC study group of the DeCOG (2006b) 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* 17: 563–570
- Schlagenhauff B, Schitteck B, Ellwanger U, Stroebel W, Blum A, Schwarz M, Rassner G, Garbe C (2000) Significance of serum protein S100 levels in screening for melanoma metastasis: does protein S100 enable early detection of melanoma recurrence? *Melanoma Res* 10: 451–459
- Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U, Meier F, Zimmermann C, Breuninger H, Rassner G, Garbe C (1997) Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: recommendations for initial staging examinations. *Cancer* 80: 60–65
- Schlamann M, Loquai C, Goericke S, Forsting M, Wanke I (2008) Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma. *Rofo* 180: 143–147
- Schmalbach CE, Johnson TM, Bradford CR (2006) The management of head and neck melanoma. *Curr Probl Surg* 43: 781–835
- Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner CM, Peter RU, Plewig G, Volkenandt M (2000) Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 43: 477–482
- Schmitz C, Brenner W, Henze E, Christophers E, Hauschild A (2000) Comparative study on the clinical use of protein S-100B and MIA (melanoma inhibitory activity) in melanoma patients. *Anti-cancer Res* 20: 5059–5063
- Schofield PE, Beeney LJ, Thompson JF, Butow PN, Tattersall MH, Dunn SM (2001) Hearing the bad news of a cancer diagnosis: the Australian melanoma patient's perspective. *Ann Oncol* 12: 365–371
- Schofield PE, Butow PN, Thompson JF, Tattersall MH, Beeney LJ, Dunn SM (2003) Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer. *Ann Oncol* 14: 48–56
- Schröder C, Schmutzer G, Brähler E (2002) Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit. *Psychother Psychosom Med Psychol* 52: 236–243
- Schultz ES, Diepgen TL, den Driesch P (1998) Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 138: 426–430
- Schuppli R (1990) Die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms mit Iscador® c.Hg. *Krebs und Alternativmedizin*
- Schuster R, Lindner M, Wacker F, Krossin M, Bechrakis N, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U, Schmittel A (2010) Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. *Melanoma Res* 20: 191–196
- Schwager SS, Leiter U, Buettner PG, Voit C, Marsch W, Gutzmer R, Naher H, Gollnick H, Brocker EB, Garbe C (2008) Management of primary and metastasized melanoma in Germany in the time

- period 1976–2005: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Melanoma Res* 18: 112–119
- Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM (2003) Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 97: 2130–2133
- Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, Gailani F, Riley L, Conlon K, Pockaj B, Kendra KL, White RL, Gonzalez R, Kuzel TM, Curti B, Leming PD, Whitman ED, Balkissoon J, Reintgen DS, Kaufman H, Marincola FM, Merino MJ, Rosenberg SA, Choyke P, Vena D, Hwu P (2011) Gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 364: 2119–2127
- Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, Urist MM, Stromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM (2010) Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg* 145: 622–627
- Scolyer RA, Li LX, McCarthy SW, Shaw HM, Stretch JR, Sharma R, Thompson JF (2004) Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol* 122: 532–539
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, Urban A, Schell H, Hohenberger W, Sauer R (1999) Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 44: 607–618
- Serpell JW, Carne PW, Bailey M (2003) Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 73: 294–299
- Sersa G, Stabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Rudolf Z (2000) Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res* 6: 863–867
- Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, Brown DB (2008) Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *AJR Am J Roentgenol* 190: 99–104
- Shen P, Wanek LA, Morton DL (2000) Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 7: 554–559
- Siegel R, Hauschild A, Kettelhack C, Kahler KC, Bembenek A, Schlag PM (2007) Hepatic arterial Fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous melanoma is as effective as in ocular melanoma. *Eur J Surg Oncol* 33: 627–632
- Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M (1993) The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Qual Life Res* 2: 193–203
- Sigurdardottir V, Bolund C, Sullivan M (1996) Quality of life evaluation by the EORTC questionnaire technique in patients with generalized malignant melanoma on chemotherapy. *Acta Oncol* 35: 149–158

- Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, Reinhardt M, Strunk H, Tuting T, Biersack HJ, Ahmadzadehfar H (2008) Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res* 18: 346–352
- Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ (1995) Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 33: 1000–1007
- Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF (2009) Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004835
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24: 3187–3205
- Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, Garrido I, Lauwers F, Lopez R, Rochaix P, Chevreau C, Payoux P, Viraben R, Paul C, Meyer N (2010) Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. *Br J Dermatol* 162: 830–834
- Sollner W, Zingg-Schir M, Rumpold G, Mairinger G, Fritsch P (1998a) Need for supportive counselling--the professionals' versus the patients' perspective. A survey in a representative sample of 236 melanoma patients. *Psychother Psychosom* 67: 94–104
- Sollner W, Zschocke I, Augustin M (1998b) [Melanoma patients: psychosocial stress, coping with illness and social support. A systematic review]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 48: 338–348
- Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, Thompson JA, Weiss GR, Redman BG, Jakowatz JG, Noyes RD, Flaherty LE (2002) Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 20: 2058–2066
- Sosman JA, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Park MS, Kempf RA, Thompson JA, Terasaki PI, Sondak VK (2002) Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol* 20: 2067–2075
- Spanknebel K, Coit DG, Bieligg SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS (2005) Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol* 29: 305–317
- Spillane AJ, Cheung BL, Stretch JR, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RP, McCarthy WH, Thompson JF (2009) Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma. *Ann Surg* 249: 473–480
- Spitler LE, Sagebiel R (1980) A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma. *N Engl J Med* 303: 1143–1147

- Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff A, Buttner R, Ring J, Hein R (2000) MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res* 20: 5041–5044
- Stanganelli I, Serafini M, Bucch L (2000) A cancer–registry–assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 200: 11–16
- Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF (2005) Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 12: 18–23
- Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H (2001) A micromorphometry–based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 91: 2110–2121
- Starz H, Siedlecki K, Balda BR (2004) Sentinel lymphonodectomy and s–classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 11: 162S–168S
- Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Hoe LV, Garmyn M, Mortelmans L, Wever ID (2002) 18–FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 12: 479–490
- Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Bamberg M, Tatagiba M, Brossart P, Garbe C (2010) Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 102: 1213–1218
- Stell VH, Norton HJ, Smith KS, Salo JC, White RL, Jr. (2007) Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 14: 893–898
- Stevens G, Firth I, Coates A (1992) Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 23: 185–191
- Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ (2000) Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 88: 88–94
- Stevenson O, Ahmed I (2005) Lentigo maligna : prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 6: 151–164
- Stiefel F, Favre N, Despland JN (2006) Communication skills training in oncology: it works! *Recent Results Cancer Res* 168: 113–119
- Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG (2002) Value of frozen–section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 235: 92–98
- Stone PC, Minton O (2008) Cancer–related fatigue. *Eur J Cancer* 44: 1097–1104
- Storm FK, Kaiser LR, Goodnight JE, Harrison WH, Elliott RS, Gomes AS, Morton DL (1982) Thermochemotherapy for melanoma metastases in liver. *Cancer* 49: 1243–1248

- Storm FK, Sparks FC, Morton DL (1979) Treatment for melanoma of the lower extremity with intralesional injection of bacille Calmette Guerin and hyperthermic perfusion. *Surg Gynecol Obstet* 149: 17–21
- Storper IS, Lee SP, Abemayor E, Juillard G (1993) The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma. *Am J Otolaryngol* 14: 426–431
- Strauss A, Dritschilo A, Nathanson L, Piro AJ (1981) Radiation therapy of malignant melanomas: an evaluation of clinically used fractionation schemes. *Cancer* 47: 1262–1266
- Strittmatter G (2011) Einbeziehung der Familie in die Krankenbetreuung und begleitende Familientherapie. Schattauer Verlag; (im Druck) 3. Auflage:
- Strittmatter G, Mawick R, Tilkorn M (1998) Need for psychosocial management of facial and skin tumor patients]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 48: 349–357
- Strittmatter G, Tilkorn M, Mawick R (2002) How to identify patients in need of psychological intervention. *Recent Results Cancer Res* 160: 353–361
- Strobbe LJ, Hart AA, Rumke P, Israels SP, Nieweg OE, Kroon BB (1997) Topical dinitrochlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. *Melanoma Res* 7: 507–512
- Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, Nieweg OE, Kroon BB (1999) Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 6: 255–262
- Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Perez Lago M, Hany TF, Steinert HC (2007) High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 244: 566–574
- Strojan P, Jancar B, Cemazar M, Perme MP, Hocevar M (2010) Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 77: 1039–1045
- Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, Wasif N, Laman SD, Sekulic A, Pockaj BA (2010) Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg* 200: 770–774
- Stumpf C, Rosenberger A, Rieger S, Troger W, Schietzel M, Stein GM (2003) Retrospective study of malignant melanoma patients treated with mistletoe extracts. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 10: 248–255
- Taixiang W, Munro AJ, Guanjian L (2005) Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004540
- Tan JK, Ho VC (1993) Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette–Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 19: 985–990
- Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D, Camlica H, Ustuner Z, Aydiner A, Topuz E (2004) Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 27: 225–228

- Tasaki K, Maskarinec G, Shumay DM, Tatsumura Y, Kakai H (2002) Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. *Psychooncology* 11: 212–220
- Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS (2007) Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 25: 869–875
- Tefany FJ, Barnetson RS, Halliday GM, McCarthy SW, McCarthy WH (1991) Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 97: 197–202
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363: 733–742
- Terheyden P, Kortum AK, Schulze HJ, Durani B, Remling R, Mauch C, Junghans V, Schadendorf D, Beiteke U, Junger M, Becker JC, Brocker EB (2007) Chemoimmunotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact sensitizers: results of a nationwide survey of the German Dermatologic Co-operative Oncology Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 133: 437–444
- Terhune MH, Swanson N, Johnson TM (1998) Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 134: 569–572
- Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifiro G, Mocellin S, Landi G, Macripo G, Carcoforo P, Ricotti G, Giudice G, Picciotto F, Donner D, Di Filippo F, Soteldo J, Casara D, Schiavon M, Vecchiato A, Pasquali S, Baldini F, Mazzarol G, Rossi CR, Italian M, I (2009a) Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol* 16: 2018–2027
- Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, Eggermont AM (2009b) Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 20 Suppl 6: vi22–vi29
- The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW (2008) Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.
- Thompson JF, Hersey P, Wachter E (2008) Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal. *Melanoma Res* 18: 405–411
- Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, Harman CR (1998) Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol* 14: 238–247
- Thomson DB, Adena M, McLeod GR, Hersey P, Gill PG, Coates AS, Olver IN, Kefford RF, Lowenthal RM, Beadle GF (1993) 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* 3: 133–138

- Tiersten AD, Grin CM, Kopf AW, Gottlieb GJ, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein MJ (1991) Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 44-48
- Tos T, Klyver H, Drzewiecki KT (2011) Extensive screening for primary tumor is redundant in melanoma of unknown primary. *J Surg Oncol*
- Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ (2008) Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol* 59: 852-871
- Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B (2004) Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 13: 526-536
- Trask PC, Paterson AG, Griffith KA, Riba MB, Schwartz JL (2003) Cognitive-behavioral intervention for distress in patients with melanoma: comparison with standard medical care and impact on quality of life. *Cancer* 98: 854-864
- Trask PC, Paterson AG, Hayasaka S, Dunn RL, Riba M, Johnson T (2001) Psychosocial characteristics of individuals with non-stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 19: 2844-2850
- Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, Hsu MA (2008) Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire. *Value Health* 11: 669-679
- Trevisan G, Agolzer A (1989) Thymopentin in the treatment of cutaneous melanoma]. *G Ital Dermatol Venereol* 124: 245-249
- Tronnier M, Garbe C, Brocker EB, Stadler R, Steinkraus V, Soyer HP, Wolff HH (1997) Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society. *Hautarzt* 48: 720-729
- Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T (2003) The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 139: 282-288
- Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W (2004) Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol* 140: 67-70
- Turley RS, Raymond AK, Tyler DS (2011) Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 20: 79-103
- Turner RM, Bell KJ, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, Armstrong B, Thompson JF, Irwig L (2011) Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 29: 4641-4646
- Ugurel S, Enk A (2008) Skin cancer: follow-up, rehabilitation, palliative and supportive care. *J Dtsch Dermatol Ges* 6: 492-498



- Uliasz A, Lebwohl M (2007) Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma. *Int J Dermatol* 46: 575–577
- Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, Shaw HM, Roberts JM, Bernard E, McCarthy WH (1999) High-resolution ultrasound to diagnose melanoma metastases in patients with clinically palpable lymph nodes. *Australas Radiol* 43: 148–152
- Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH (2011) Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*
- Van Akkooi AC, Bouwhuis MG, de Wilt JH, Kliffen M, Schmitz PI, Eggermont AM (2007) Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma. *Br J Surg* 94: 1293–1299
- Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, Kliffen M (2006) Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 17: 1578–1585
- Van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG (2009) Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 45: 2736–2742
- van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, Newton-Bishop JA, Cook M, van der Ploeg IM, Nieweg OE, van den Hout MF, van Leeuwen PA, Voit CA, Cataldo F, Testori A, Robert C, Hoekstra HJ, Verhoef C, Spatz A, Eggermont AM (2011) Prognosis in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *J Clin Oncol*
- van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdes Olmos RA, Nieweg OE (2009a) Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Ann Surg* 249: 1003–1007
- van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Kroon BB, Wouters MW, van den Brekel MW, Vogel WV, Hoefnagel CA, Nieweg OE (2009b) The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 16: 1537–1542
- van Etten B, de Wilt JH, Brunstein F, Eggermont AM, Verhoef C (2009) Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol* 35: 539–545
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, Zuckerman DS, Von Roenn JH (2011) American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1221–1227
- Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, Dahmen G, Rosenbaum S, Antoch G (2009) Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 910–918

- Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M (2005) Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19: 66–73
- Verma S, Petrella T, Hamm C, Bak K, Charette M, and the Melanoma Disease Site Group (2007) Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: A Clinical Practice Guideline. *Cancer Care Ontario Evidence-Based Series No.: 8–3, Section 1, April 2007*
- Verma S, Quirt I, McCreedy D, Bak K, Charette M, Iscoe N (2006) Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 106: 1431–1442
- Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, Bufalino R, Cascinelli N, Cocconi G, Durand J, De Marsillac J, Ikonopisov RL, Kiss B, Lejeune F, MacKie R, Madej G, Mulder H, Mechl Z, Milton GW, Morabito A, Peter H, Priario J, Paul E, Rumke P, Sertoli R, Tomin R (1982) A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 307: 913–916
- Veronesi U, Cascinelli N (1991) Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126: 438–441
- Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW (2008) Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 159: 669–676
- Vestermark LW, Larsen S, Lindelov B, Bastholt L (2008) A phase II study of thalidomide in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Acta Oncol* 47: 1526–1530
- Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanon G, Pahisa J, Martinez-Roman S, Caparros X, Vilalta A, Rull R, Pons F (2010) Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult-to-locate sentinel nodes. *J Nucl Med* 51: 1219–1225
- Vijuk G, Coates AS (1998) Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: a retrospective matched cohort study. *Ann Oncol* 9: 419–422
- Vist GE, Hagen KB, Devereaux PJ, Bryant D, Kristoffersen DT, Oxman AD (2005) Systematic review to determine whether participation in a trial influences outcome. *BMJ* 330: 1175
- Vist GE, Hagen KB, Devereaux PJ, Bryant D, Kristoffersen DT, Oxman AD (2007) Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev* (2): MR000009
- Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A (2007) Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 133: 177–184
- Vogt H, Schmidt M, Bares R, Brenner W, Grunwald F, Kopp J, Reiners C, Schober O, Schumichen C, Schicha H, Sciuk J, Sudbrock F, Wengenmair H (2010) Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis]. *Nuklearmedizin* 49: 167–172

- Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, Proebstle TM (2001) Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 91: 2409–2416
- Voit C, Van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, Sterry W, Eggermont AM (2010) Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 28: 847–852
- von Wussow P, Block B, Hartmann F, Deicher H (1988) Intralesional interferon- $\alpha$  therapy in advanced malignant melanoma. *Cancer* 61: 1071–1074
- Vongtama R, Safa A, Gallardo D, Calcaterra T, Juillard G (2003) Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck* 25: 423–428
- Voogt E, van Leeuwen AF, Visser AP, van der Heide A, van der Maas PJ (2005) Information needs of patients with incurable cancer. *Support Care Cancer* 13: 943–948
- Voss L-D. (1999) Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961–1989. Urban & Fischer, Mchn.,
- Vrouenraets BC, Klaase JM, Nieweg OE, Kroon BB (1998) Toxicity and morbidity of isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol* 14: 224–231
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS (2005) Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 6: 209–218
- Wallack MK, Sivanandham M, Ditaranto K, Shaw P, Balch CM, Urist MM, Bland KI, Murray D, Robinson WA, Flaherty L, Richards JM, Rosen L, Bartolucci AA (1997) Increased survival of patients treated with a vaccinia melanoma oncolysate vaccine: second interim analysis of data from a phase III, multi-institutional trial. *Ann Surg* 226: 198–206
- Wallack MK, Sivanandham M, Whooley B, Ditaranto K, Bartolucci AA (1996) Favorable clinical responses in subsets of patients from a randomized, multi-institutional melanoma vaccine trial. *Ann Surg Oncol* 3: 110–117
- Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, Nudel K, Bart RS (2004a) Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 50: 15–20
- Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL (2004b) Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 51: 399–405
- Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Polsky D, Mazumdar M, Osman I (2009) Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma ( $\leq 1$  mm). *Cancer* 115: 869–879
- Wasif N, Gray RJ, Pockaj BA (2011) Desmoplastic melanoma – the step-child in the melanoma family? *J Surg Oncol* 103: 158–162

- Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ (2011) Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 21: 530–534
- Wehrmann J (1996) Indications for psychosomatically-oriented dermatologic rehabilitation. *Hautarzt* 47: 253–257
- Weide B, Derhovannessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, Radny P, Zelba H, Pfohler C, Pawelec G, Garbe C (2010) High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 116: 4139–4146
- Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Meier F, Bauer J, Schmidt D, Radny P, Pfohler C, Garbe C (2011) Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer Immunol Immunother* 60: 487–493
- Weiger WA, Smith M, Boon H, Richardson MA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM (2002b) Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Ann Intern Med* 137: 889–903
- Weiger WA, Smith M, Boon H, Richardson MA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM (2002a) Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Ann Intern Med* 137: 889–903
- Wendler T, Herrmann K, Schnelzer A, Lasser T, Traub J, Kutter O, Ehlerding A, Scheidhauer K, Schuster T, Kiechle M, Schwaiger M, Navab N, Ziegler SI, Buck AK (2010) First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 1452–1461
- Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW (2000) Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 143: 1016–1020
- Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S (2003) Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 29: 241–252
- White N, Yap LH, Srivastava S (2009) Lymphadenectomy for melanoma in the clinically N1 neck: radical, modified radical, or selective? *J Craniofac Surg* 20: 385–388
- WHO (2007) Palliative Care. Geneva –62
- Wong RKS, Wiffen PJ (2009) Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:
- Woon WW, Haghghi KS, Zuckerman RS, Morris DL (2008) Liver resection and cryotherapy for metastatic melanoma. *Int Surg* 93: 274–277
- Wornom IL, III, Smith JW, Soong SJ, McElvein R, Urist MM, Balch CM (1986) Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. *Ann Surg* 204: 181–185

- Wronski M, Arbit E (2000) Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 93: 9–18
- Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN (2011) Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103: 129–142
- Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Mastrangelo MJ, Berd D, Shields JA, Shields CL, Terai M, Sato T (2009) High-dose immunoembolization: survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology* 252: 290–298
- Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, Pavlick AC, Osman I, Polsky D, Berman RS (2007) Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b–T3b melanoma. *Cancer* 110: 1107–1114
- Young AM, Marsden J, Goodman A, Burton A, Dunn JA (2001) Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 13: 458–465
- Young SE, Martinez SR, Faries MB, Essner R, Wanek LA, Morton DL (2006) Can surgical therapy alone achieve long-term cure of melanoma metastatic to regional nodes? *Cancer J* 12: 207–211
- Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA (1987) Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanoma. *J Surg Oncol* 35: 163–164
- Zhang M, Liu X, Li J, He L, Tripathy D (2007) Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD004921
- Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, Linse R, Boettjer J, Vogt T, Spieth K, Eigentler T, Brockmeyer NH, Heinz A, Hauschild A, Schaefer M (2011) Health-related quality of life before and during adjuvant interferon-alpha treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J Immunother* 34: 403–408
- Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, Foshag LJ, Morton DL (2007) Natural history of melanoma in 773 patients with tumor-negative sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 14: 1604–1611