

## Maligne Malignome

# MANUAL

Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren  
Gastrointestinale Tumoren  
Hirntumoren und spinale Tumoren  
Knochentumoren und Weichteilsarkome  
Kopf-Hals-Malignome  
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative  
Syndrome  
Maligne Lymphome  
Maligne Ovarialtumoren  
Malignome des Corpus uteri  
Mammakarzinome  
Multiples Myelom  
Psychoonkologie  
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte  
Therapie in der Hämatologie und Onkologie  
Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
Urogenitale Tumoren  
Vulvakarzinom  
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

# MANUAL

## Maligne Malignome

Bandherausgeber:

Prof. Dr. Carola Berking  
Dermatologische Klinik der LMU  
Frauenlobstraße 9–11  
D-80337 München

6. Auflage 2011

Herausgeber:

Tumorzentrum München  
Geschäftsstelle  
Pettenkoferstraße 8a  
D-80336 München  
Telefon (089) 51 60-22 38  
Telefax (089) 51 60-47 87  
E-Mail [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:TZMuenchen@med.uni-muenchen.de)  
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

---

Im Internet sind auf der Seite  
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>  
folgende Manuale abrufbar:

Endokrine Tumoren  
Gastrointestinale Tumoren  
Hirntumoren und spinale Tumoren  
Knochentumoren und Weichteilsarkome  
Kopf-Hals-Malignome  
Leukämien, myelodysplastische und  
myeloproliferative Syndrome  
Maligne Lymphome  
Maligne Melanome  
Maligne Ovarialtumoren  
Malignome des Corpus uteri  
Mammakarzinome  
Multiples Myelom  
Psychoonkologie  
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte  
Therapie in der Hämatologie und Onkologie  
Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
Urogenitale Tumoren  
Vulvakarzinom  
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:  
<http://www.krebsinfo.de>

**Titelbild**

Vordergrund: Malignes Melanom am Fuß (Dermatologische Klinik der LMU)  
Hintergrund: Malignes Melanom, H&E-Färbung, Detailaufnahme  
(PD Dr. M. Flaig, Dermatologische Klinik der LMU)

---

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten.  
Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2011 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1,  
D-82110 Germering/München.  
Printed in Germany by grafik + druck, München  
ISBN 978-3-88603-995-1

---

## Vorwort

Seit der letzten Auflage des Tumormanuals „maligne Melanome“ des Tumorzentrums München vor nunmehr 11 Jahren haben sich in verschiedenen Bereichen entscheidend neue Erkenntnisse und daraus folgend maßgebliche Änderungen ergeben, die das Verständnis und das Management des Tumors betreffen, sodass eine grundlegend zu überarbeitende Neuauflage überfällig wurde.

Die Entdeckung von aktivierenden BRAF-Mutationen im Melanom im Jahr 2002 in etwa 50 % aller Fälle und von NRAS-Mutationen in weiteren 15–20 % hat den Weg geöffnet für eine zielgerichtete mutationsadaptierte Therapie (targeted therapy), die über die Inhibition des Ras-Raf-Erk-MAPK-Signalweges zu noch nie da gewesenen Ansprechraten und Besserungen der klinischen Symptomatik innerhalb von wenigen Wochen bei schwer metastasierten Melanompatienten geführt hat. Die Zulassung des spezifischen BRAF-Inhibitors Vemurafenib (PLX4032) steht kurz bevor und weitere Inhibitoren werden folgen. Ein ebenfalls bedeutender Meilenstein in der Therapie des metastasierten Melanoms ist die Zulassung des CTLA4-Antikörpers Ipilimumab in den USA Ende März 2011, der erstmals über einen T-Zell-vermittelten immunologischen Ansatz eine überzeugende Langzeitwirkung in einer noch nicht näher definierten Subgruppe von Stadium-IV-Patienten gezeigt hat, und es bleibt abzuwarten, ob er auch im adjuvanten Bereich erfolgreich eingesetzt werden kann. IFN-alpha, welches in der pegylierten Form ebenfalls kürzlich Zulassungsstatus in den USA erlangt hat, behält seine Berechtigung in der adjuvanten Therapie des Melanoms, wobei neue Patienten-Subgruppen identifiziert worden sind, die offenbar besonders profitieren können, beispielsweise beim Vorliegen einer Ulzeration des Primärtu-

mors oder einer Mikroulzeration im Sentinel-Lymphknoten.

Das 2008 bundesweit eingeführte kostenlose Hautkrebsscreening und das Verbot der Solariumbenutzung von Jugendlichen seit 2009 sind die weltweit bislang einmalige Konsequenz aus den seit Jahren hervorragend ausgearbeiteten epidemiologischen Daten der Tumorregister und epidemiologischen Studien, die immer wieder auf die steigende Inzidenz, hohe Mortalität und die UV-Strahlung als zentraler Risikofaktor des malignen Melanoms hinweisen.

Bei der bildgebenden Primärdiagnostik gibt es interessante, technisch aufwendige Neuentwicklungen, die in Zukunft diagnostische Biopsien und klassische histopathologische Verfahren einsparen könnten, allerdings bleibt der Stellenwert sowohl der chirurgischen Exzision des Primärtumors und von Metastasen als auch der histopathologischen und immunhistochemischen Analyse unumstritten. Letztere ist entscheidend für die korrekte TNM-Zuordnung und damit prognostische Einschätzung des Melanoms, die unter anderem durch die Einführung des Mitose-Indexes und die Abwertung des Clark-Levels in der neuen AJCC-Klassifikation von 2010 neu definiert worden ist.

Die rasante technische Entwicklung hat sich auch im Bereich der radiologischen und nuklearmedizinischen Diagnostik sowie in der Strahlentherapie eindrucksvoll und zum großen Vorteil für die moderne Patientenversorgung niedergeschlagen.

Über das Mutationsprofil der Schleimhautmelanome und der Uveamelanome, welche sich deutlich von den kutanen Melanomen unterscheiden, wissen wir heute bedeutend mehr als vor wenigen Jahren und es

bleibt zu hoffen, dass dieses Verständnis ebenfalls zügig zu neuen erfolgreichen Therapieansätzen führen wird.

Dieses Manual befasst sich mit all diesen Themen und entstammt der Feder von vielen erfahrenen Fachexperten aus den Universitätskliniken und städtischen Lehrkrankenhäusern im Raum München und Augsburg, denen ich herzlich für ihren Einsatz danken möchte. Nicht zuletzt hat das Manual von der hervorragenden Verlegerarbeit von *Frau Dr. Anne Glögler* vom Zuckschwerdt Verlag profitiert, der daher ebenfalls großer Dank gebührt.

Im Namen der Projektgruppe „maligne Melanome“ wünsche ich nun allen Leserinnen und Lesern, dass sie hilfreiche Informationen für ihre tägliche Praxis diesem Buch entnehmen können und angehalten werden, sowohl unsere Melanompatienten adäquat nach den aktuellsten Erkenntnissen und leitlinienadaptierten Standards zu behandeln als auch ihnen Wege für innovative Diagnostik und Therapie im Rahmen von klinischen Studien anzubieten.

Mit herzlichen Grüßen

Ihre *Carola Berking*

# Inhalt

## Epidemiologie

<i>(M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle)</i> .....	1
Epidemiologische Kenngrößen .....	1
Überlebensraten .....	4
Verlaufsbeobachtung .....	6

## Klinische Typen

<i>(R. Hein, B. Coras, B. Peters)</i> .....	8
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) .....	9
Noduläres Melanom (NM) .....	9
Lentigo-maligna-Melanom (LMM) .....	9
Akrolentiginöses Melanom (ALM) .....	9
Unklassifizierbare Melanome (Varianten maligner Melanome) .....	10

## Risikofaktoren und Prävention

<i>(K. Ramrath, W. Stolz, T. Doll, S. Guther, J. Welzel, A. Steinmann)</i> .....	12
Endogene Risikofaktoren .....	12
Immunologische Faktoren .....	16
Exogene Risikofaktoren .....	16
Prävention .....	18

## Stadieneinteilung

<i>(T. Maier, C. Berking)</i> .....	26
-------------------------------------	----

## Dermatoskopie

<i>(R. Hein, E. Sattler, W. Stolz)</i> .....	29
Dermatoskopische Kriterien .....	29
Differenzialdiagnose pigmentierter Hautveränderungen .....	30
ABCD-Regel der Dermatoskopie .....	30
Praktische Anwendung der Dermatoskopie zur Diagnostik von malignen Melanomen .....	31
Aussagekraft der Dermatoskopie .....	31
Bedeutung der Dermatoskopie für das Verständnis der Pathogenese melanozytärer Hautveränderungen .....	32

<b>Bildgebende Diagnostik: Konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomografie</b> <i>(J. Welzel, C. Berking)</i> .....	33
<b>Zytologie</b> <i>(T. Maier, M. Volkenandt)</i> .....	36
<b>Sonografie</b> <i>(E. Sattler, K. J. Gauwerky, T. Maier, J. Welzel)</i> .....	38
Hochfrequente Sonografie (20 MHz) .....	38
Mittelfrequente Sonografie (7,5–15 MHz) .....	39
<b>Histopathologie und molekulare Pathologie (Zytogenetik)</b> <i>(C. Andres, J. J. Schneider, C. Sander, M. Braun-Falco, S. Haraida, R. Hein, S. Ihrler, M. J. Flaig)</i> .....	42
Histologische Aufarbeitung .....	42
Histologie des malignen Melanoms .....	42
Histologische Befundung des Melanoms .....	43
Immunhistologische Diagnostik .....	45
Histologierelevante Unterschiede der AJCC-Melanom-Klassifikation 2002 und 2009 .....	45
Molekulare Aspekte des Melanoms .....	46
<b>Histopathologie des Sentinel-Lymphknotens</b> <i>(H. Starz, W. Stolz, J. Schneider, S. Haraida, S. Ihrler, M. J. Flaig)</i> .....	47
Sensitivität .....	47
Spezifität .....	47
Klassifikation .....	48
SLN-Kriterien für die Indikation zur radikalen Komplettierungsdissektion (CLND) .....	49
<b>Tumormarker</b> <i>(R. Hein, C. Berking, W. Stolz)</i> .....	51
MIA .....	52
S100 $\beta$ .....	52
Lactatdehydrogenase (LDH) .....	53
C-reaktives Protein (CRP) .....	53
<b>Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik</b> <i>(M. Weiss, T. Pfluger)</i> .....	56
Morphologische Verfahren: Sonografie, Computertomografie (CT), Kernspintomografie (MRT) .....	56
Funktionelle Verfahren: Positronenemissionstomografie (PET) .....	56
Kombinationsverfahren: PET-CT .....	57
<b>Operative Therapie des primären malignen Melanoms der Haut</b> <i>(C. Kunte, A. Konstantinow, B. Peters)</i> .....	60

<b>Indikation und Technik der Sentinel-Lymphonodektomie</b>	
<i>(C. Kunte, A. Konstantinow, R. Cipic)</i> .....	63
Methode der Sentinel-Lymphonodektomie .....	63
Indikation der Sentinel-Lymphonodektomie .....	64
Ergebnisse der Sentinel-Lymphonodektomie .....	64
<b>Adjuvante medikamentöse Therapie</b>	
<i>(K.-A. Dietrich, C. Berking)</i> .....	67
<b>Chirurgische Therapie bei regionärer Metastasierung (Stadium IIIB)</b>	
<i>(T. Mussack, R. Ladurner, H. Büchels, G. Mast, S. Schmidbauer, M. Siebeck)</i> .....	69
Indikationen .....	69
Technik .....	70
Risiken .....	71
<b>Chirurgische Therapie abdomineller Melanometastasen</b>	
<i>(R. Ladurner, K. Hallfeldt, S. Schmidbauer)</i> .....	73
Klinische Symptomatik .....	73
Diagnostik .....	73
Therapeutische Möglichkeiten .....	74
Prognostische Parameter .....	74
<b>Operative Therapie pulmonaler Melanometastasen</b>	
<i>(H. Winter, R. Hatz)</i> .....	76
Symptomatik .....	76
Diagnostik .....	76
Zugangswege .....	78
Operationstechnik .....	79
Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendisektion .....	79
Prognosefaktoren .....	79
<b>Chirurgische Therapie zerebraler Melanometastasen</b>	
<i>(A. Peraud, J.-C. Tonn)</i> .....	82
Klinische Symptomatik .....	82
Diagnostik .....	82
Therapeutische Optionen – chirurgische Therapie .....	83
Prognose .....	84
<b>Therapie von kutanen und subkutanen Melanometastasen</b>	
<i>(A. Konstantinow, B. Belloni)</i> .....	85
Operative Entfernung (Exzision) .....	85
Bestrahlung .....	85
Intra- und periläsionale Therapie mit Zytokinen, Zytostatika oder Elektrochemotherapie .....	86
Epifokale Immuntherapie mit Kontaktsensibilisatoren in Kombination	
mit systemischer Chemotherapie .....	86
Regionale Chemotherapie: Die isolierte hypertherme Zytostatikaperfusion der Extremitäten ..	87

Lasertherapie .....	87
Kryotherapie .....	87
<b>Medikamentöse Therapie bei Fernmetastasierung</b>	
<i>(H. Krönig, C. Berking, U. Keller)</i> .....	89
Monotherapien des metastasierten malignen Melanoms .....	89
Polychemotherapien des metastasierten malignen Melanoms .....	91
Chemoimmuntherapie des metastasierten malignen Melanoms .....	91
<b>Experimentelle Therapie beim metastasierten malignen Melanom</b>	
<i>(H. Krönig, U. Keller, C. Berking)</i> .....	94
Vakzinierung .....	94
Adoptiver T-Zelltransfer .....	95
CTLA-4 .....	95
BRAF-Inhibitoren .....	96
c-Kit-Inhibitoren .....	96
Elesclomol .....	97
Oblimersen .....	97
Weitere Substanzen .....	97
<b>Strahlentherapeutische Möglichkeiten</b>	
<i>(B. Pöllinger, W. Reuschel, A. Siefert)</i> .....	99
Bestrahlungsindikationen .....	99
<b>Strahlentherapie primärer melanozytärer Tumoren der Haut</b>	
<i>(B. Pöllinger, W. Reuschel, A. Siefert, M. Volkenandt)</i> .....	102
<b>Strahlentherapie von Hirnmetastasen</b>	
<i>(A. Siefert, B. Pöllinger, S. T. Astner)</i> .....	103
Meningeosis melanomatosa .....	104
<b>Malignes Melanom des Auges</b>	
<i>(A. J. Mueller, M.M. Nentwich, A. Klingenstein, U.C. Schaller)</i> .....	106
Das uveale Melanom .....	106
Das metastasierte Aderhautmelanom .....	110
Seltene extrabulbäre maligne Melanome im Augenbereich .....	111
Seltene andere Melanomlokalisationen im Augenbereich .....	112
<b>Malignes Melanom des Kopf-Hals-Bereiches</b>	
<i>(F. Tolksdorf, B. Wallenberg, G. Mast)</i> .....	114
Kopfhautmelanome .....	114
Schleimhautmelanome .....	114
Operative Therapie der Kopf-Hals-Melanome .....	115
Operative Therapie des regionären Lymphabflussgebietes .....	116

**Malignes Melanom des Anorektums**

<i>(P. N. Khalil, M. Siebeck)</i> .....	119
Epidemiologie und Ätiologie .....	119
Pathologie und Tumorausbreitung .....	119
Tumorklassifikation und Prognose .....	120
Klinik, Diagnostik und Staging .....	121
Therapie und Nachsorge .....	122

**Malignes Melanom der Vulva**

<i>(R. Kürzl, B. Schmalfeldt)</i> .....	126
Epidemiologie .....	126
Symptome und klinisches Bild .....	126
Tumorklassifikation .....	126
Lokalisation der malignen Melanome an der Vulva .....	126
Behandlung .....	127
Postoperative Diagnostik .....	128
Prognose .....	128

**Nachsorge**

<i>(S. Vogel, H. Starz, C. Berking)</i> .....	130
Frühzeitige Diagnose und Therapie einer Progression der Melanomerkrankung .....	131
Frühzeitige Diagnose und Therapie eines Zweitmelanoms .....	131
Durchführung und Überwachung adjuvanter Therapien .....	131
Angebot psychosozialer Hilfestellungen .....	131
Wissenschaftliche Dokumentation des Krankheitsverlaufes .....	131

**Malignes Melanom und Schwangerschaft**

<i>(E. Sattler, J. Welzel, R. Hein)</i> .....	135
Schwangerschaft vor der Diagnose eines malignen Melanoms .....	135
Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Diagnose eines malignen Melanoms .....	135
Schwangerschaft nach Exzision eines malignen Melanoms .....	136

**Psychoonkologische Aspekte in Diagnostik und Therapie**

<i>(M. Dorfmueller)</i> .....	139
Psychoonkologie .....	139
Die spezifische Bedeutung der Haut .....	139
Das maligne Melanom .....	139
Spirituelle Ressourcen .....	140
Aspekte der Kommunikation .....	140
Das Aufklärungsgespräch aus psychologischer Sicht .....	141
Vernetzungen .....	141
Symptomatologie in der Psychoonkologie .....	141

<b>Autorenverzeichnis</b> .....	143
---------------------------------	-----

<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	147
-----------------------------------	-----



## Epidemiologie

*M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle*

### Epidemiologische Kenngrößen

Das maligne Melanom (MM: ICD-10 C43, Melanoma in situ: ICD-10 D03) wird in Deutschland mit einer rohen Inzidenz von 18,3 pro 100 000 Einwohner pro Jahr bei den Männern und 20,1 bei den Frauen beobachtet (Robert Koch-Institut RKI, Jahr 2006; Europa-Standard: 14,6 bzw. 16,2 pro 100 000) [1]. Dabei sind international große Unterschiede belegt. So wurden zum Beispiel in Finnland  $m/w = 13,2/12,3$  Neuerkrankte auf 100 000 Einwohner pro Jahr registriert, in Norwegen jedoch 20,7/21,8 (1998–2002 gemittelt) [2, 3]. Die höchsten Erkrankungsraten liegen in Australien vor, wo im Bundesstaat Queensland rohe Inzidenzen bis  $m/w = 72,9/53,8$  pro 100 000 berichtet werden [4]. Eine ähnliche Variabilität gibt es offensichtlich auch innerhalb Deutschlands. Das Krebsregister des Saarlands gibt für 2007 eine rohe Inzidenz von  $m/w = 16,4/15,2$  an [5], während sie im Raum München für denselben Zeitraum sicher über  $m/w = 24,4/23,3$  liegt [6].

In Deutschland waren im Jahr 2006 7360 Männer und 8470 Frauen an einem Melanom erkrankt, was 3,2 % aller Krebsneuerkrankungen bei den Männern und 4,3 % bei den Frauen entsprach. Nach Angaben des RKI liegt das MM bei Männern derzeit auf Platz 8 aller Krebserkrankungen, bei Frauen nimmt es den 6. Rang ein. Hochgerechnet aus den Daten des Tumorregisters München (TRM) liegt die Anzahl der jährlichen Melanomneuerkrankungen mit  $m/w = 9800/9800$  in Deutschland jedoch weit aus höher. Entsprechend der relativ guten Prognose des Tumors wird die rohe Mortalität in Deutschland mit  $m/w = 3,6/2,9$  pro 100 000 angegeben (Jahr 2009; Europa-Standard:  $m/w = 2,6/1,7$ ) [7]. Das

TRM weist für denselben Zeitraum eine Mortalität von  $m/w = 7,0/4,5$  aus. Das Lebenszeitrisko für eine Melanomerkkrankung beträgt basierend auf den populationsbezogenen Inzidenzdaten des TRM (Diagnosezeitraum 2004 bis 2006) 1,81 % bei Männern (95 %-KI: 1,68–1,94 %) und 1,84 % bei Frauen (95 %-KI = 1,72–1,97 %). Weitere Kenngrößen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Weltweit steigt die Rate der Melanomneuerkrankungen nach wie vor an (Abb. 1), wenn auch von unterschiedlichem Niveau aus. So vervielfachte sich die Inzidenzrate in Deutschland von  $m/w = 4,1/4,5$  (Europa-Standard, noch weitgehend basierend auf Hochrechnungen) im Jahr 1980 auf  $m/w = 14,6/16,2$  im Jahr 2006 [8]. Im selben Zeitraum stieg die Rate in den USA von  $m/w = 13,2/11,1$  auf 29,9/21,5 [9]. Die vom TRM, das seit 1998 populationsbezogene Erkrankungszahlen liefert, errechneten Werte liegen dazwischen. Mit dem Anstieg der Neuerkrankungsraten assoziiert sind überwiegend Melanome mit geringer Tumordicke. Im TRM ist von 1978 bis dato ein Anstieg des Anteils von Melanomen mit einer prognostisch günstigen Tumordicke  $\leq 1,0$  mm einschließlich In-situ-Melanomen von 44,6 auf 70,8 % zu beobachten. Dies erklärt, dass sich auch im internationalen Vergleich die Mortalitätsraten kaum verändern (Abb. 2).

Die Altersverteilung der Melanompatienten zeigt einen Altersgipfel für den Diagnosezeitpunkt der Erkrankung zwischen 60 und 70 Jahren, der Altersmedian liegt bei  $m/w = 61,6/57,7$  Jahren (Abb. 3). Die altersspezifische Inzidenz erreicht bei den Männern in der Altersklasse 80–85 Jahre ihren Gipfel, bei den Frauen noch später. Zu einem nicht unbeträchtlichen Teil sind auch junge Patienten betroffen.

Table 1. Epidemiologische Basisdaten (Inzidenz, Mortalität etc.) beim malignen Melanom nach verschiedenen Quellen mit Erhebungszeitraum und getrennt nach Geschlecht.

Parameter	Quelle	Einheit	Kennzahlen		
			Männer	Frauen	
Neuerkrankungen	BRD 2006 <sup>1</sup>	n	7360	8470	
Anteil an Krebsneuerkrankungen	BRD 2006 <sup>1</sup>	%	3,2	4,3	
Rohe Inzidenz (je 100 000)	BRD 2006 <sup>1</sup>		18,3	20,1	
	TRM 2007 <sup>2</sup>		24,4	23,3	
Inzidenz Europa-Standard	BRD 2006 <sup>1</sup>		14,6	16,2	
	TRM 2007 <sup>2</sup>		21,8	18,7	
Schätzung der Neuerkrankungen in der BRD nach den Inzidenzen im TRM	TRM → BRD	n	9800	9800	
Erkrankungsalter	TRM <sup>2</sup>	Median	Jahre	61,6	57,7
		10%-/90%-Perzentil	Jahre	36,4/77,9	33,7/81,6
10-Jahres-Überlebensrate, beobachtet	TRM 1996–2001 <sup>2</sup>	%	73,4	77,9	
	SEER 1996–2001 <sup>3</sup>	%	66,1	77,2	
10-Jahres-Überlebensrate, relativ	TRM 1996–2001 <sup>2</sup>	%	89,9	90,3	
	SEER 1996–2001 <sup>3</sup>	%	87,6	92,0	
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod)	TRM <sup>2</sup>	Jahre	3,3	4,4	
Melanomsterbefälle	BRD 2009 <sup>4</sup>	n	1454	1203	
Anteil an tumorbedingter Mortalität	BRD 2009 <sup>4</sup>	%	1,2	1,2	
Rohe Mortalität (je 100 000)	BRD 2009 <sup>4</sup>		3,6	2,9	
	TRM 2009 <sup>2</sup>		7,0	4,5	
Mortalität Europa-Standard	BRD 2009 <sup>4</sup>		2,6	1,7	
	TRM 2009 <sup>2</sup>		5,3	2,6	
Mittleres Sterbealter	TRM <sup>5</sup>	Jahre	68,9	72,9	
Geschätzte Inzidenz (auf Basis Mortalität)	TRM → BRD <sup>6</sup>		27,3	29,9	
Kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr	TRM 2004–2006 <sup>2</sup>		1,77	1,57	
	SEER 2004–2006 <sup>3</sup>		2,27	1,50	
Lebenszeitrisko (life table method)	TRM 2004–2006 <sup>2</sup>		1,81	1,84	
	SEER 2004–2006 <sup>3</sup>		2,67	1,79	

<sup>1</sup> Inzidenzzahlen der Bundesrepublik Deutschland [1]

<sup>2</sup> Tumorregister München [6]

<sup>3</sup> Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, USA [9]

<sup>4</sup> Mortalitätszahlen der Bundesrepublik Deutschland [7]

<sup>5</sup> Analyse der Todesbescheinigungen aus der Region München [6]

<sup>6</sup> Geschätzte Inzidenz = Mortalitätsrate/(1 – relatives Überleben)

Mortalität aus der Todesursachenstatistik BRD 2009, relatives 10-Jahres-Überleben, gepoolt für die im Tumorregister München registrierten Patienten 1978–2007

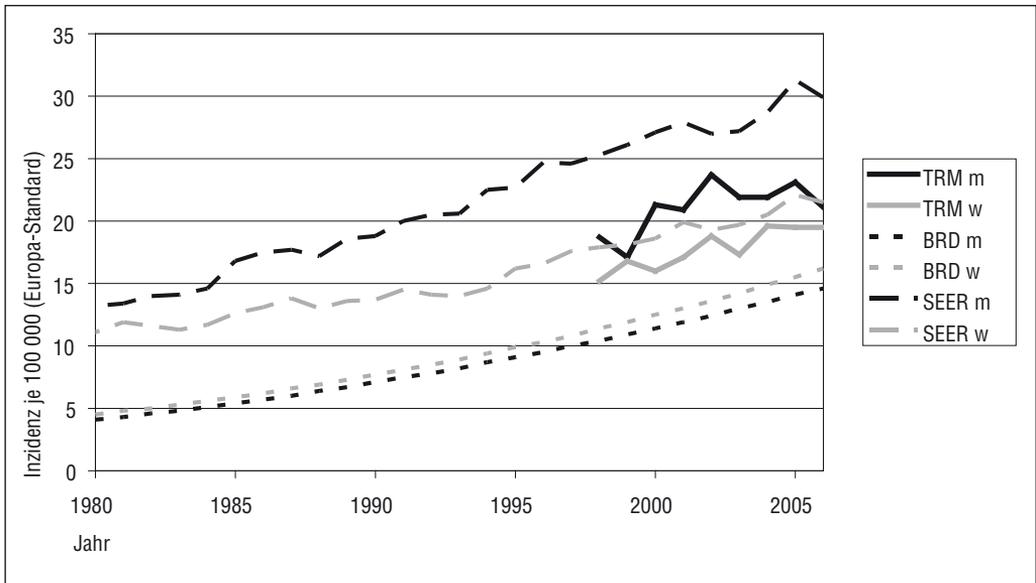


Abbildung 1. Trends von Inzidenzraten beim malignen Melanom, altersstandardisiert nach Europa-Standard im Einzugsgebiet des TRM ab 1998 (durchgezogene Linie), geschätzt für Deutschland (kurz gestrichelte Linie) und in den USA (SEER, Whites; lang gestrichelte Linie), getrennt nach Geschlecht (Männer schwarz, Frauen grau).

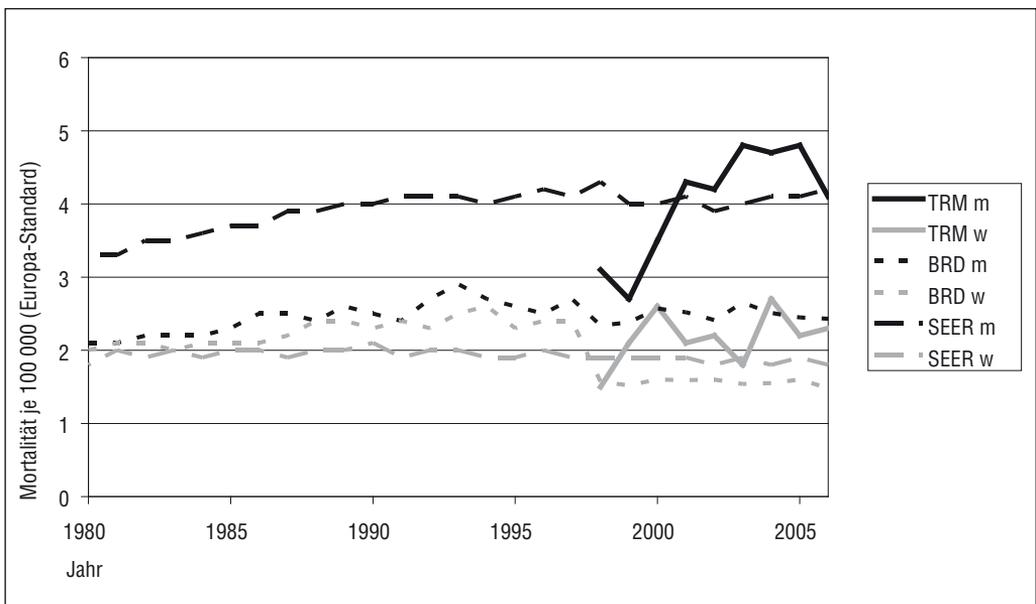


Abbildung 2. Trends von Mortalitätsraten beim malignen Melanom, altersstandardisiert nach Europa-Standard im Einzugsgebiet des TRM ab 1998 (durchgezogene Linie), lt. Todesursachenstatistik in Deutschland (kurz gestrichelte Linie) und in den USA (SEER, Whites; lang gestrichelte Linie), getrennt nach Geschlecht (Männer schwarz, Frauen grau).

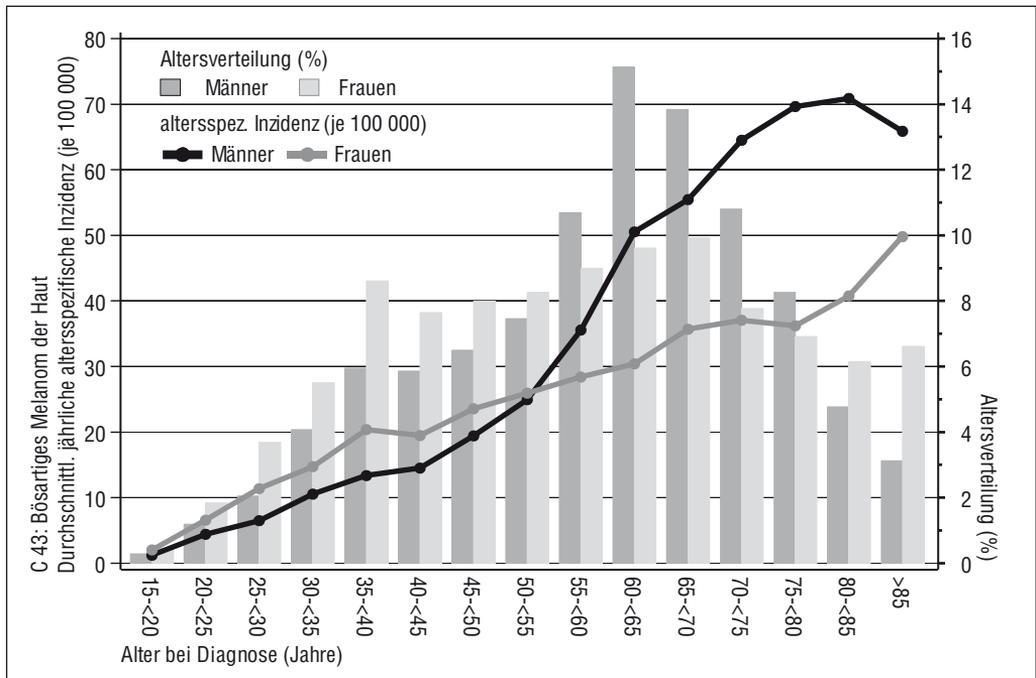


Abbildung 3. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz C 43: Bösartiges Melanom der Haut aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2007 für Männer (n = 3461, dunkelgrau) und Frauen (n = 3414, hellgrau) einschl. DCO-Fälle.

Der entscheidende Faktor für die Prognose des malignen Melanoms ist die Tumordicke, bei der deutliche Altersunterschiede existieren. So ist zum Beispiel der Prozentsatz an Tumoren mit einer Dicke > 4 mm bei Patienten älter als 70 Jahre fast viermal so hoch (12,4 %) wie bei Patienten, die bei Diagnose jünger als 40 Jahre alt waren (3,2 %). Bemerkenswert sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Lokalisation des malignen Melanoms. Während sich bei Männern 42,9 % der Tumoren am Stamm (Haut der Schultern und des Gesäßes nicht eingerechnet) befinden, sind es bei Frauen nur 20,9 %. Dagegen entstehen an den unteren Extremitäten bei Männern nur 16,6 % der Melanome im Vergleich zu 40,1 % bei den Frauen. Ein Trend zur Angleichung der Lokalisationsverteilung bei beiden Geschlechtern ist in den letzten 20 Jahren nicht festzustellen.

### Überlebensraten

Eine Methode zur Beschreibung der Prognose des malignen Melanoms ist das relative Überleben, mit

der durch Herausrechnen der Mortalität der Normalbevölkerung das tumorspezifische Überleben geschätzt wird. Nach den Ergebnissen des TRM liegt das relative Überleben nach 10 Jahren für ab 1996 diagnostizierte Patienten bei 90,1 % (95 %-KI: 88,0–92,4 %) (Abb. 4). Diese Daten sind weitgehend mit internationalen Statistiken konform, wie die Resultate des SEER-Programms aus den USA zeigen [9]. Hier wie dort ist die Verbesserung des Überlebens in den aufeinanderfolgenden Diagnosezeiträumen auf den steigenden Anteil kleiner Melanome zurückzuführen. Wie aus Abbildung 5 und Tabelle 2 ersichtlich, besitzen Patienten mit einer Tumordicke bis 1,0 mm die gleiche Lebenserwartung wie nicht erkrankte Personen. Die soziale Schicht der Erkrankten, gestündere Lebensführung nach dem Krebschock oder regelmäßige ärztliche Betreuung in der Nachsorge können bei einem Teil dieser Patienten sogar zu einer über dem Durchschnitt der Bevölkerung liegenden Lebenserwartung führen. Etwa 60 % der Patienten mit einer Tumordicke > 4,0 mm sind nach 10 Jahren tumorbedingt verstorben. Die starke Abhängigkeit der Prognose des malignen Melanoms von der Tumordicke unter-

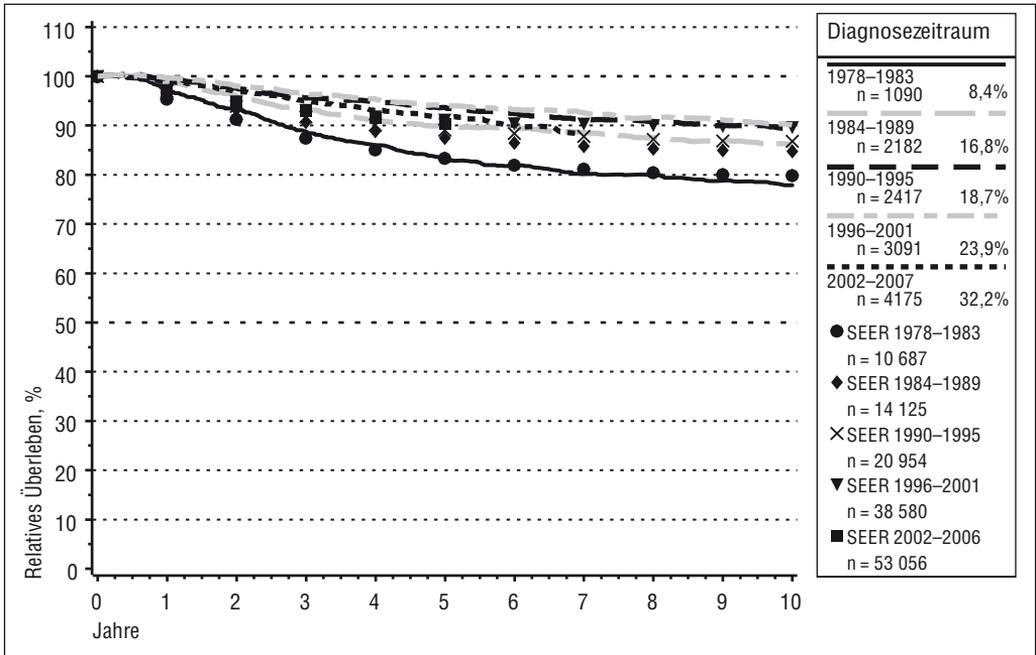


Abbildung 4. Relatives Überleben beim malignen Melanom (n = 12 955) für die Diagnosezeiträume von 1978 bis 2007 nach 5 Zeitperioden (Linien). Zum Vergleich die Survival-Ergebnisse von SEER/USA (Symbole).

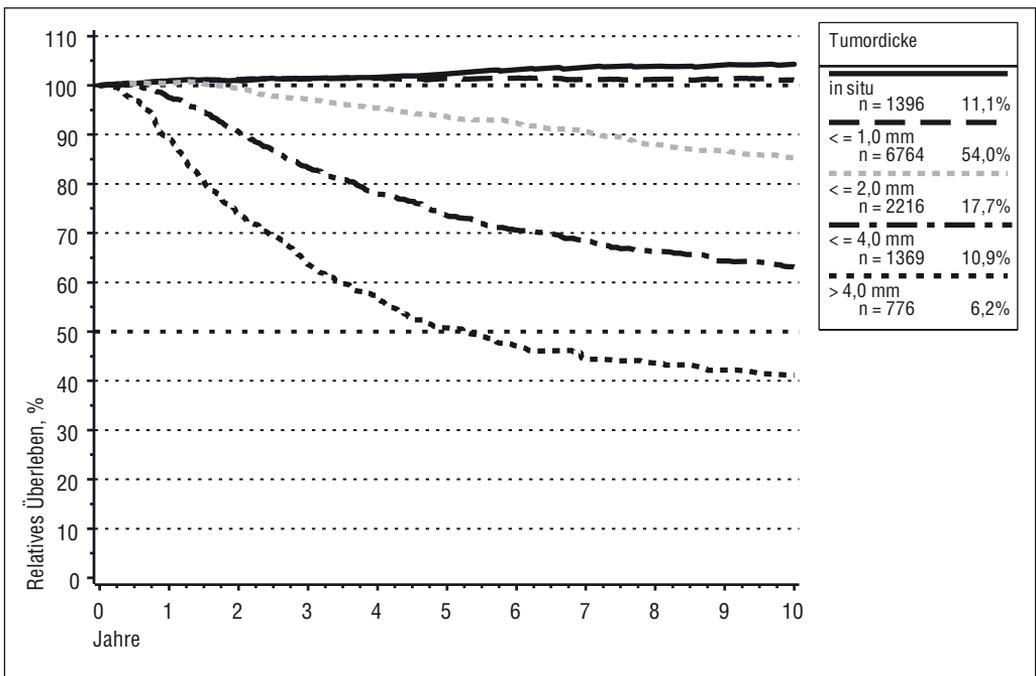


Abbildung 5. Relatives Überleben beim malignen Melanom (n = 12 521), stratifiziert nach Tumordicke.

**Tabelle 2.** Beobachtete und relative Überlebensraten einschl. 95 %-Konfidenzintervalle nach Tumordicke (n = 12 521) und nach primärer Ausbreitung des Tumors (relatives 5-Jahres-Überleben nach SEER-Definition: lokal: 97,5 %, regionär: 62,5 %, distant: 15,4 %).

	Patienten		5-Jahres-Überlebensrate			10-Jahres-Überlebensrate		
	n	%	beobachtet		relativ	beobachtet		relativ
			%	95 %-KI	%	%	95 %-KI	%
<b>Tumordicke</b>								
In situ	1396	11,1	95,5	94,2–96,8	102,4	90,6	88,4–92,9	104,3
≤ 1,0 mm	6764	54,0	94,4	93,8–95,0	101,4	87,4	86,3–88,4	101,1
≤ 2,0 mm	2216	17,7	86,2	84,7–87,8	93,7	72,1	69,8–74,5	85,3
≤ 4,0 mm	1369	10,9	65,8	63,0–68,6	73,6	51,0	47,8–54,2	63,1
> 4,0 mm	776	6,2	43,9	40,0–47,8	50,7	31,4	27,4–35,4	41,1
<b>Gesamt</b>	<b>12 521</b>	<b>100,0</b>	<b>85,1</b>	<b>84,4–85,7</b>	<b>92,5</b>	<b>75,2</b>	<b>74,3–76,0</b>	<b>88,6</b>
<b>Tumorausbreitung</b>								
Lokal	11 327	94,6	86,5	85,8–87,2	93,9	76,4	75,5–77,4	90,0
Regionäre Lk.	513	4,3	50,3	45,5–55,1	53,7	35,3	29,5–41,2	40,1
Fernmetast. (primär M1)	135	1,1	17,3	10,0–24,6	19,3	–	–	–

streicht die Chance der Prognoseverbesserung durch Entdeckung des Tumors in einem möglichst frühen Stadium. Tabelle 2 zeigt die Überlebensraten bei verschiedenen Tumordicken sowie bei primär lokaler Ausbreitung eines Melanoms, bei einem zusätzlichen regionären Lymphknotenbefall und bei einer Fernmetastasierung.

### Verlaufsbeobachtung

Abbildung 6 verdeutlicht, dass 38 % der Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv als erste Progressionsform (Lokalrezidiv, regionäres Lymphknotenrezidiv) nach einem tumorfreien Intervall von durchschnittlich 32 Monaten weitere 5 Jahre überleben. Bei multipler Fernmetastasierung oder bei Organmetastasen sind die Hälfte der Patienten nach ca. ½ Jahr verstorben. Günstiger ist die Situation nach Metastasen in der Haut oder in Fernlymphknoten, wo die Prognose nur wenig schlechter als die von lokoregionären Rezidiven ist. In Tabelle 3 ist das Metastasierungsmuster bei Patienten mit M1-Befund und in der Nachbeobachtungsphase dargestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dominieren unilokulär Fernmetastasen in Lunge, Lymphknoten und

Haut, im weiteren Krankheitsverlauf sind zusätzlich In-transit- und ZNS-Metastasen von Bedeutung. Bei über 40 % der M1-Patienten und bei etwa einem Viertel der Patienten mit Metastasen im Verlauf manifestiert sich die Dissemination bereits zu Anfang in multiplen Organen.

**Tabelle 3.** Erste Metastasenlokalisation bei Patienten mit M1-Befund (n = 120) und in der Nachbeobachtung (n = 1544). Bei Letzteren können lokoregionäre Rezidive vorangegangen sein.

Metastasenlokalisation	Primär (M1) n = 120 %	Follow-up n = 1544 %
Leber	3,3	4,0
Lunge	15,0	12,6
Knochen	4,2	2,7
ZNS	4,2	11,2
Fernlymphknoten	9,2	10,9
Haut	13,3	17,5
In-transit-Metastase	1,7	6,8
Satelliten-Metastase	0,8	0,3
Andere	5,0	9,7
Multipl	43,3	24,4

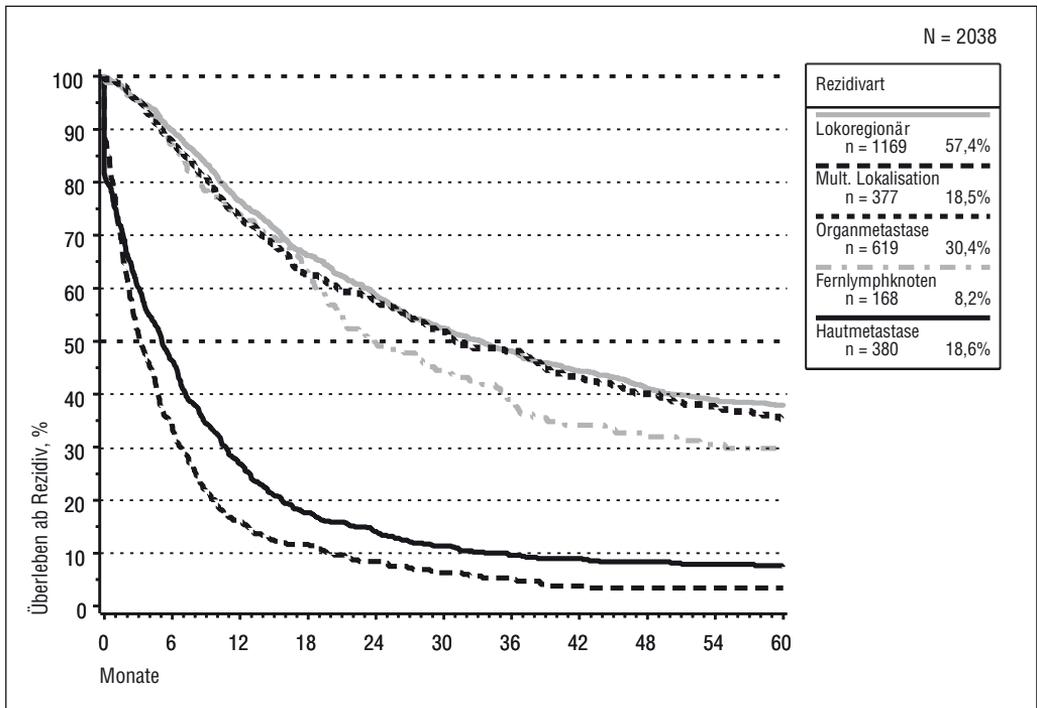


Abbildung 6. Beobachtetes Überleben bei Melanompatienten mit einem lokoregionären Rezidiv (n = 1169, nur wenn erstes Progressionsereignis) oder mit Fernmetastasierung (n = 1544, ein lokoregionäres Rezidiv kann vorangegangen sein, s. Tab. 3). Bei den Metastasen handelt es sich mit Ausnahme der Kategorie „mult. Lokalisation“ um unilokal aufgetretene Filiae. Die Hautmetastasen beinhalten Fernmetastasen der Haut sowie In-transit- oder Satellitenmetastasen. Die Prozentsumme übersteigt 100, da ein Teil der metastasierten Patienten auch in der Kategorie „Lokoregionär“ eingerechnet ist. Der initiale Abfall auf 80 % bei einer Organmetastase bzw. bei einer multiplen Lokalisation beschreibt den Anteil der Patienten, bei denen kein Datum der erstmaligen Metastasierung übermittelt wurde (nur verstorben mit Metastasen).

## Literatur

- 1 Krebs in Deutschland 2005/2006 (2010) Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. <http://www.gekid.de>
- 2 Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds) (2007) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No 160. Lyon. <http://www-dep.iarc.fr>
- 3 World Health Organization (WHO) (2007) Regional Office for Europe. Data and publications. European health for all database (HFA-DB). <http://www.euro.who.int/hfadb>
- 4 Ferlay J, Shin HR, Bray F et al (2010) GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>. Letzter Zugriff 18.01.2011
- 5 Gesundheitsberichterstattung (GBE) Saarland – Krebsregister. Ministerium für Justiz, Arbeit, Gesundheit und Soziales (MJAGS), Saarbrücken. Interaktive Datenbankabfragen [Internet]. <http://www.krebsregister.saarland.de>. Letzter Zugriff 18.01.2011
- 6 Tumorregister München am Tumorzentrum München (TRM). <http://www.tumorregister-muenchen.de>
- 7 Robert Koch-Institut (Hrsg) (2009) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin. <http://www.gbe-bund.de>
- 8 Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie. Dachdokumentation Krebs: Interaktive Datenbankabfragen [Internet]. <http://www.rki.de>. Letzter Zugriff 18.01.2011
- 9 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data, Nov 2009 Sub (1973–2007), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2010, based on the November 2009 submission. <http://www.seer.cancer.gov>

## Klinische Typen

R. Hein, B. Coras, B. Peters

Das Melanom ist ein Tumor, der sich in über 90 % der Fälle als ein Primärtumor der Haut ausgehend von den Melanozyten der basalen Epidermisschichten entwickelt. Darüber hinaus können Melanome aus Pigmentzellen der Dermis, der Schleimhäute, der Leptomeningen, der Uvea, der Retina, der Kochlea, dem vestibulären Labyrinth des inneren Ohres sowie des Gastrointestinaltraktes entstehen.

Ende der 1960er-Jahre beschrieben *Clark* und Mitarbeiter Kriterien für die Unterscheidung sowohl klinischer als auch histologischer Subtypen des malignen Melanoms [1]. Die Diagnose eines superfiziell spreitenden Melanoms (SSM), eines nodulären Melanoms (NM), eines Lentigo-maligna-Melanoms (LMM) und eines akrolentiginösen Melanoms (ALM) an der äußeren Haut kann durch einen erfahrenen Dermatologen in bis zu 80 % der Fälle bereits klinisch gestellt werden. Hilfreich ist hier die klinische ABCDE-Regel (siehe Kapitel Dermatoskopie), womit die Früherkennung melanomverdächtiger Pigmentmale erleichtert wird.

Als Vorläuferläsionen des malignen Melanoms gelten das *Melanoma in situ* und die *Lentigo maligna* [2]. Beide weisen sowohl klinisch als auch histologisch morphologische Merkmale des Melanoms auf. *Melanomata in situ* sind makulöse oder wenig infiltrierte kleine Pigmentläsionen, bei denen die Kriterien der ABCDE-Regel meistens bereits erfüllt sind. Es kommen schwarze und rötliche Farbtöne vor, sie sind asymmetrisch und haben eine unregelmäßige Begrenzung [3]. Die *Lentigo maligna* kommt meist im Gesicht vor. Sie ist charakterisiert durch eine deutliche Vielfalt von hellbraunen oder dunkelbraunen bis zu schwarzen Farbtönen, die sich auf einem mittelbraunen Fleck entwickelt haben. Die Randbegrenzung ist meistens unscharf und verdämmernend,

an anderer Stelle kann sie auch eine scharfe Begrenzung und bogige Ausprägung haben. Die *Lentigo maligna* findet sich vorwiegend in fortgeschrittenem Alter, meistens nach dem 60. Lebensjahr [4]. Die *Lentigo maligna* wird auch als *Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh* bezeichnet.

Die Einteilung von *Clark* et al. für verschiedene klinisch-histologische Subtypen des malignen Melanoms hat sich didaktisch bis heute bewährt, wenn auch infrage gestellt wird, ob es sich dabei tatsächlich um biologisch unterschiedliche Typen des Melanoms handelt. Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass es unterschiedliche genetische Entwicklungen zu einem malignen Melanom gibt, wobei die UV-Exposition eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. So haben *Bastian* und Mitarbeiter unterschiedliche genetische Veränderungen in den verschiedenen Melanomtypen bezüglich der BRAF- und NRAS-Expression nachweisen können [5].

Als die vier Haupttypen des malignen Melanoms gelten das *superfiziell spreitende Melanom* (SSM, Häufigkeit ca. 60 %), das *noduläre Melanom* (NM, Häufigkeit ca. 20 %), das *Lentigo-maligna-Melanom* (LMM, Häufigkeit ca. 10 %) und das *akrolentiginöse Melanom* (ALM, Häufigkeit bei Kaukasiern ca. 5 %). Die restlichen 5 % erfassen seltene Varianten maligner Melanome. Hierzu gehören das maligne Melanom der Schleimhäute, amelanotische maligne Melanome mit klinischen Sonderformen wie das verruköse maligne Melanom oder das polypös aufsitzende maligne Melanom, das desmoplastische maligne Melanom, das maligne Melanom auf großem kongenitalen Nävus, der seltene maligne blaue Nävus und das maligne Melanom bei unbekanntem Primärtumor. Daneben werden von verschiedenen Autoren noch weitere Varianten herausgestellt, die

jedoch vielfach den bereits genannten Typen als Unterformen zugeordnet werden können.

### **Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)**

Das SSM ist eine überwiegend makulöse Pigmentläsion mit teilweise papulösen Anteilen. Die Kriterien der ABCD-Regel sind oft deutlich erfüllt. Charakteristisch ist das Vorkommen verschiedener Farbtöne, wobei schwarzbraune und rosa bis graue Farbtöne besonders hinweisend sind. Letztere sind charakteristisch für Regressionszonen. Die Anamnese wird von den Patienten häufig mit zwei bis fünf Jahren angegeben, das mediane Alter liegt bei 51 Jahren. Die bevorzugte Lokalisation ist der Rumpf. Die Differenzialdiagnose des SSM muss folgende pigmentierte und nicht pigmentierte Läsionen berücksichtigen: Lentigo-maligna-Melanom, atypischer melanozytärer Nävuszellnävus, Sutton-Nävus, Spitz- und Spindelzellnävus, pigmentiertes Basaliom, pigmentiertes Histiozytom, pigmentierte seborrhische Keratose, thrombosiertes Hämangiom, Basalzellkarzinom, spinözelluläres Karzinom, Granuloma pyogenicum, Angiokeratom, Kaposi-Sarkom, malignes fibröses Histiozytom. Das SSM kann im Krankheitsverlauf knotige Anteile entwickeln (sekundär knotige maligne Melanome).

### **Noduläres Melanom (NM)**

Als knotige maligne Melanome werden solche Tumoren bezeichnet, die primär ein vertikales Wachstum zeigen. Sie beginnen mit der Ausbildung einer flachen oder stärker prominenten Papel und gehen in der weiteren Entwicklung in einen Knoten über. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 40–50 Jahren. Die angegebene Anamnese ist meist kurz (Monate bis maximal 2 Jahre). Unter den nodulären Melanomen finden sich gehäuft auch solche, die amelanotisch sind. Deshalb erfüllt das NM vielfach nicht die Kriterien der ABCD-Regel. Die Tumoren werden häufig erst diagnostiziert, wenn sie ulzerieren, bluten oder nässen. Differenzialdiagnostisch sind folgende pigmentierte und nicht pigmentierte Läsionen zu beachten: pigmentiertes Basaliom, blauer Nävus, Spindelzellnävus, pigmentierte seborrhische Keratose, thrombosiertes Angiom, Granuloma pyogenicum, pigmentiertes Histiozytom oder Dermatofibrom, spinözelluläres Karzinom, Merkelzell-Karzinom, Dermatofibrosarkom, Kaposi-Sar-

kom, Leiomyosarkom, T-/B-Zell-Lymphom, malignes fibröses Histiozytom.

### **Lentigo-maligna-Melanom (LMM)**

Das LMM entwickelt sich auf dem Boden einer Lentigo maligna, die nicht selten bereits seit Jahren oder Jahrzehnten besteht. Auf dieser dunkelbraunen bis schwarzen Pigmentläsion entwickelt sich ein papulöser Anteil oder auch eine Ulzeration. Lentigo-maligna-Melanome finden sich im Bereich lichtexponierter Areale (bis zu 70 % im Bereich des Gesichtes und Kopfes), ansonsten vor allem an den Beinen bei meist älteren Frauen. Das mediane Alter der Patienten beträgt 68 Jahre. Differenzialdiagnostisch sind pigmentierte Läsionen wie SSM, Lentigo maligna, atypischer melanozytärer Nävus, Spindelzellnävus, pigmentierte seborrhische Keratose, pigmentiertes Basalzellkarzinom und nicht pigmentierte Veränderungen wie Basalzellkarzinom, spinözelluläres Karzinom zu erwägen.

### **Akrolentiginöses Melanom (ALM)**

Diese Melanome entstehen meist an Palmae und Plantae oder subungual und periungual. Das ALM wird in Deutschland nur in etwa 5 % aller Melanomfälle diagnostiziert. Es ist jedoch die häufigste Form maligner Melanome in Afrika und in Asien [6]. Klinisch entwickelt sich ein ALM weitgehend wie ein SSM, wird aber häufig erst spät erkannt; oft ist bereits eine Ulzeration gegeben. Erschwerend zur Diagnosestellung kommt hinzu, dass ein hoher Prozentsatz dieser Melanome amelanotisch ist. Bei den subungualen Melanomen bevorzugen die Veränderungen den peri- und den subungualen Raum und können hier mit einer Hyperpigmentierung und Zerstörung der Nagelplatte einhergehen. Beim subungualen Melanom müssen in die Differenzialdiagnose einbezogen werden: Granuloma pyogenicum, thrombosiertes Hämangiom, Kaposi-Sarkom, Glomustumor, subunguale Hämorrhagie, Verruca vulgaris mit Hämorrhagie, Onychomycosis nigricans und bakterielle Nagelinfektionen. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung des ALM gegenüber hämorrhagischen Veränderungen kann das sogenannte Hutchinsonsche Zeichen hilfreich sein. Hiermit ist eine Pigmentablagerung im Umgebungsbereich des Nagels über den Nagelfalz hinaus gemeint, die bei

hämorrhagischen Veränderungen in der Regel nicht auftritt.

### **Unklassifizierbare Melanome (Varianten maligner Melanome)**

*Malignes Melanom der Schleimhäute.* Schleimhautmelanome und anorektale Melanome sind bei dunkelhäutigen Menschen häufiger als bei hellhäutigen [7]. Sie haben eine schlechtere Prognose als maligne Melanome der Haut, auch weil sie vielfach erst spät diagnostiziert werden. Bei anorektalen Melanomen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 10 % [8].

*Melanom auf großem kongenitalen Nävus.* Als große kongenitale, melanozytäre Nävi werden Veränderungen bezeichnet, die mindestens 20 cm im Durchmesser bei Erwachsenen aufweisen oder mindestens 5 % der Körperoberfläche bedecken. Das Risiko der Entwicklung maligner Melanome auf dem Boden solcher kongenitalen Nävi wird mit einer Größenordnung von 5–10 % angegeben [9]. Vorsicht ist bei diesen großen kongenitalen Nävi geboten, wenn plötzlich knotiges Wachstum auftritt oder Farbveränderungen im Nävus sichtbar werden.

*Desmoplastisches Melanom.* Die Diagnose eines desmoplastischen Melanoms kann nur histologisch gestellt werden. Die klinische Erscheinung kann weder einem SSM oder einem LMM ähneln. Desmoplastische Melanome zeigen in der Regel eine Invasion bis ins tiefe Korium und die Subkutis (Level IV oder V nach *Clark*) sowie häufig eine Affinität zu dermalen Nerven [10].

*Maligner blauer Nävus.* Der maligne blaue Nävus entsteht zumeist auf dem Boden eines zellreichen blauen Nävus; die häufigste Lokalisation ist der behaarte Kopf [11]. Kennzeichen sind eine erhöhte proliferative Aktivität. Fernmetastasierungen kommen vor [12].

*Metastasen eines malignen Melanoms bei unbekanntem Primärtumor.* Bei etwa 5 % der Patienten mit metastasierendem malignen Melanom lässt sich ein Primärtumor nicht nachweisen. Solche Melanome werden auch als primär okkulte Melanome bezeichnet. Häufig sind Weichteilmetastasen oder subkutane Metastasen gegeben. Aber auch Lymphknotenmetastasen kommen vor [13]. Bei einem Teil der primär okkulten Melanome ist es ver-

mutlich aufgrund immunologischer Mechanismen zu einer vollständigen Rückbildung des Primärtumors gekommen (vollständige Regression) [14]. Auch sind primäre Melanome innerer Organe (Lunge, Magen-Darm-Trakt, Urogenitaltrakt, ZNS) möglich. Eine Unterscheidung von Metastasen eines Melanoms bei unbekanntem Primärtumor wird im Einzelfall nicht immer möglich sein.

*Amelanotische maligne Melanome.* Maligne Melanome, insbesondere vom primär knotigen Typ, können wenig oder gar kein klinisch sichtbares Pigment aufweisen. Sie erscheinen klinisch oft als hautfarbene oder auch als rötliche Knötchen oder Knoten. Reste pigmentierter Anteile an der Tumorbasis deuten auf eine melanozytäre Herkunft hin. Die Diagnose wird durch die histopathologische Begutachtung gestellt; häufig sind histologisch Pigmentanteile nachweisbar. Amelanotische Melanome können klinisch außerordentlich schwer zu erkennen sein. Sie sind eine wichtige Differenzialdiagnose nicht pigmentierter rötlicher oder hautfarbener Tumoren der Haut. Eine prognostische Relevanz des Fehlens der Pigmentierung besteht nicht.

Eine aktuelle interessante Entwicklung zur neuen Einteilung beim malignen Melanom besteht in der Analyse von Veränderungen auf chromosomaler Ebene. Krebszellen verlieren ihre genomische Stabilität mit der Folge, dass es zu Verlusten und zu Gewinnen von chromosomalen Anteilen kommt. Diese können mittels komparativer genomischer Hybridisierung nachgewiesen werden [5, 15]. Dabei resultieren bestimmte Muster, die den Krebszellen Selektionsvorteile bringen (Verlust von Tumorsuppressorgenen, Erhöhung von Kopien an Onkogenen). Hier lassen sich nun typische Muster feststellen, die bei Melanomen in chronisch sonnenexponierter Haut eine andere Verteilung zeigen (LMM) als bei Melanomen in intermittierend sonnenexponierter Haut (SSM, NM). Akrale Melanome und Melanome der Schleimhäute zeigen wiederum ein ganz anderes Muster. Diese neuen Befunde auf genomischer Ebene weisen darauf hin, dass es in Zukunft zu einer neuen Einteilung der Melanome kommen könnte, was hoffentlich mit einer neuen zielgerichteteren Therapie (targeted therapy) verbunden ist.

## Literatur

- 1 Clark WH Jr, From L, Bernardino EA et al (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29: 705–727
- 2 NIH Consensus Conference (1984) Precursors to melanoma. *JAMA* 251: 1864–1867
- 3 Dubow BE, Ackerman AB (1990) Ideas in pathology. Malignant melanoma in situ: the evolution of a concept. *Mod Pathol* 3: 734–744
- 4 Cohen IM (1995) Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 33: 923–936
- 5 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353: 2104–2107
- 6 Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG et al (1995) Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 130: 88–92
- 7 DeMatos P, Tyler DS, Seigler HF (1998) Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol* 5: 733–742
- 8 Nast-Kolb D, Landthaler M, Schweiberer L et al (1985) Anorektale maligne Melanome. *Chirurg* 56: 100–104
- 9 Tannous ZS, Mihm MC jr, Sober AJ et al (2005) Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 52: 197–203
- 10 Posther KE, Selim MA, Mosca PJ et al (2006) Histopathologic characteristics, recurrence patterns, and survival of 129 patients with desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol* 13: 728–739
- 11 Monses JM, Ackermann AB (2004) „Atypical“ blue nevus, „malignant“ blue nevus, and „metastasizing“ blue nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. *Am J Dermatopathol* 26: 407–430
- 12 Wlotzke U, Hohenleutner U, Hein R et al (1995) Maligner infiltrierender blauer Nävus vom Plaque-Typ. Fallbericht und Übersicht. *Hautarzt* 46: 860–864
- 13 Katz KA, Jonasch E, Hodi FS et al (2005) Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res* 15: 77–82
- 14 Paul E, Mullhofer R (1990) Das metastasierende maligne Melanom bei unbekanntem Sitz des Primärtumors. *Hautarzt* 41: 432–437
- 15 Bauer J, Bastian BC (2006) Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridisation as a research and diagnostic tool. *Dermatol Ther* 19: 40–49

## Übersichtsarbeiten

- Balch CM, Houghton AN, Sober AJ et al (eds) (1998) *Cutaneous melanoma*, 3rd edn. Quality Medical, St. Louis
- Garbe C, Büttner P, Bertz J et al (1995) Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 75: 2492–2498
- Hölzle E, Kind P, Plewig G et al (1993) *Malignant melanoma – diagnosis and differential diagnosis*. Schattauer, Stuttgart
- Koh H (1991) Cutaneous melanoma. *New Engl J Med* 325: 171–182
- Stolz W, Landthaler M (1994) *Klassifikation, Diagnostik und Differentialdiagnostik des malignen Melanoms*. *Chirurg* 64: 145–152
- Volkenandt M (2005) *Maligne Melanome*. In: *Dermatologie und Venerologie*, 5. Auflage, Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg), Springer, Heidelberg
- Garbe C, Eigentler T, Metzler G (2009) *Klinisches Bild und Histologie des malignen Melanoms der Haut*. In: *Tumoren der Haut*, Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg), Thieme, Stuttgart

## Risikofaktoren und Prävention

*K. Ramrath, W. Stolz, T. Doll, S. Guther, J. Welzel, A. Steinmann*

Die Kenntnis der Risikofaktoren des malignen Melanoms ist Voraussetzung für erfolgreiche Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen. Das Auftreten des malignen Melanoms ist Ergebnis des Zusammenwirkens von endogenen Faktoren und exogenen Umweltbedingungen.

### Endogene Risikofaktoren

In Deutschland wurden in einer großen Fallkontrollstudie des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von *Garbe et al.* die Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi, das Vorhandensein atypischer melanozytärer Nävi, die Anzahl aktinischer Lentiginosen, die Haarfarbe und der Hauttyp als signifikante Risikofaktoren des Melanoms beschrieben (Tab. 1) [1, 2].

*Gandini et al.* haben in drei Metaanalysen 2005 die Relevanz der wesentlichen Risikofaktoren für das Melanom untersucht [3–5]. Die Risikofaktoren Anzahl der melanozytären Nävi, dysplastische Nävi, intermittierende Sonnenexposition, Sonnenbrände, Familienanamnese, Hauttyp, Lentiginosis/Epheliden, helle Hautfarbe, blaue Augenfarbe und rote

Haarfarbe sowie Zeichen einer aktinischen Schädigung der Haut und Präkanzerosen konnten im Rahmen dieser Metaanalysen bestätigt werden.

Die Anzahl melanozytärer Nävi und die Zahl dysplastischer Nävi waren bei *Garbe et al.* und in der Metaanalyse von *Gandini* die stärksten unabhängigen Indikatoren für ein erhöhtes Melanomrisiko.

Personen mit mehr als 100 Nävi am gesamten Integument haben im Vergleich zu Personen mit weniger als 10–15 Nävi ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko [1, 3]. Auch die Anzahl der Nävi einer anatomischen Region kann Hinweis auf ein erhöhtes Melanomrisiko sein. So steigt das relative Risiko bei Vorliegen von 11–15 Nävi am Arm gegenüber Patienten ohne Nävi an einer oberen Extremität auf fast fünf [3]. Für die Ausprägung von Nävi sind neben genetischen Faktoren aktinische Einflüsse bedeutsam. Die Anzahl der Nävi ist mit der Sonnenexposition in der Kindheit und intensiver intermittierender UV-Exposition auf nur gelegentlich exponierter Haut assoziiert [6] und insbesondere Risikofaktor für Melanome auf nur gelegentlich sonnenexponierter Haut. Intermittierende Exposition wird häufig indirekt erfasst durch die Frage nach Sonnenbränden in der Anamnese. Während das Vorkom-

*Tabelle 1.* Risikofaktoren des Melanoms, Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [1, 2].

Signifikante Risikofaktoren	Adjustiertes relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Gewöhnliche melanozytäre Nävi > 100 versus < 10	7,6	3,5–16,2
Atypische melanozytäre Nävi > 5 versus keine	6,1	2,3–16,1
Aktinische Lentiginosen viele versus keine	3,4	2,1–5,4
Haarfarbe rot versus braun/schwarz	3,5	1,7–7,2
Hauttyp I + II versus III + IV	1,4	1,0–1,8
Nävuswachstum ja versus nein	2,3	1,3–4,1

men von gewöhnlichen und atypischen melanozytären Nävi mit der Anzahl der Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr korreliert ist, sind aktinische Lentiginosen mit der Angabe von Sonnenbränden nach dem 20. Lebensjahr assoziiert [7]. Patienten mit mehr als 50 Nävi, mehr als 5 atypischen Nävi und aktinischen Lentiginosen hatten ein 100-faches Risiko für Melanom. Bei Vorliegen von fünf dysplastischen Nävi ist das Melanomrisiko 6-fach gegenüber Personen ohne dysplastische Nävi erhöht [1, 3].

Dysplastische Nävi sind Pigmentmale, die Zeichen der Atypie aufweisen, jedoch klinisch noch nicht sicher einem malignen Melanom zuzuordnen sind [8]. Die Begriffe atypisch und dysplastisch werden weitgehend synonym verwendet. Im Allgemeinen wird der Begriff atypisch der klinischen Beschreibung und der Begriff dysplastisch der histopathologischen Beschreibung zugeordnet. Die ABCD-Regel wird zur Abgrenzung von atypischen Nävi und malignen Melanomen gegenüber unauffälligen Nävi verwendet; sie kann jedoch klinisch nicht immer sicher zwischen einem atypischen Nävus und einem malignen Melanom unterscheiden. Zu den histologischen Hauptkriterien eines dysplastischen Nävus zählen basale lentiginöse Melanozytenhyperplasie, zytologische Atypien, stromale Reaktion im oberen Korium sowie andere architektonische Kriterien wie z. B. die „Schulterbildung“. Ob es sinnvoll ist, dysplastische Nävi nach Dysplasiegraden einzuteilen, ist umstritten, da konkrete Beurteilungskriterien fehlen und nicht klar ist, ob der Schweregrad einer Dysplasie mit einem erhöhten Entartungsrisiko korreliert [9]. Fernerhin müssen klinisch atypisch erscheinende Nävi histologisch kein entsprechendes Korrelat aufweisen, andererseits können benigne erscheinende Nävi histologisch die Kriterien eines dysplastischen Nävus oder gar schon malignen Melanoms erfüllen [10]. Zudem stellt die histopathologische Untersuchung eines dysplastischen Nävus nur eine Momentaufnahme dar, wobei die dynamische Entwicklung eines Nävus (was wäre aus einer nicht exzidierten Läsion geworden?) nicht erfasst werden kann [9]. Ob diese dysplastischen Nävi Vorläufer eines malignen Melanoms sind oder nur als Marker eines insgesamt erhöhten Melanomrisikos anzusehen sind, wird kontrovers diskutiert [9, 11, 12]. Heute wird von den meisten Experten das ursprüngliche Konzept einer Mehrschrittentwicklung vom melanozytären Nävus zum Melanom nicht mehr favorisiert. Viele atypische melanozytäre Nävi

werden eher als Marker für ein instabiles melanozytäres System und damit für ein erhöhtes Melanomrisiko angesehen denn als direkter Melanomvorläufer. Es wird geschätzt, dass sich auf atypischen melanozytären Nävi mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 : 200–500 maligne Melanome entwickeln können [13]. Nur bei etwa 22 % der Melanome zeigt sich histologisch eine Assoziation mit einem vorbestehenden Nävus [14], davon in 54 % dysplastische melanozytäre Nävi [15]. Der Rest der malignen Melanome entsteht de novo ohne Assoziation mit einem vorbestehenden Nävus.

Weil dysplastische melanozytäre Nävi klinisch nicht von initialen Melanomen differenziert werden können, ist die Exzision einzelner atypischer Nävi durchaus sinnvoll. Ein klinisches Problem besteht beim Vorhandensein zahlreicher atypischer melanozytärer Nävi. Eine prophylaktische Entfernung aller unregelmäßigen melanozytären Nävi ist nicht sinnvoll und nicht praktikabel. Wir empfehlen engmaschige klinische und dermatoskopische Kontrollen, wenn möglich mit Dokumentation der dermatoskopischen Bilder, und die Exzision von sich im Verlauf verändernden melanozytären Hautveränderungen.

Das Melanomrisiko bei atypischen Nävi ist auch davon abhängig, ob sich diese sporadisch (10-fach erhöhtes Risiko) oder familiär (500-fach erhöhtes Risiko) im Rahmen des Syndroms der dysplastischen Nävi, das bei ca. 3–7 % der Bevölkerung vorliegen soll [16], entwickeln. Die Patienten mit atypischen Nävi und familiärem Melanom können in 5 Gruppen mit steigendem Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms eingeteilt werden [17, 18]. Das statistische Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln, erreicht in der letzten Gruppe (D2) nahezu 100 % (Tab. 2).

Eine positive Melanomfamilienanamnese und das Vorhandensein dysplastischer Nävi sind Hauptrisikofaktoren für Zweitmelanome [19]. Das kumulative Risiko, innerhalb von 20 Jahren ein Zweitmelanom zu entwickeln, wird mit 5 % angegeben [20, 21].

Insgesamt treten geschätzt 10 % der Melanome familiär gehäuft auf. Patienten mit einem Melanom in der Familienanamnese ersten Grades haben ein doppelt so hohes Melanomrisiko wie Patienten ohne das Auftreten eines Melanoms in der Familie. Bei genetischer Melanomdisposition treten Melanome häufig vor dem 40. Lebensjahr, multipel oder in Assoziation mit dysplastischen Nävi auf.

**Tabelle 2.** Risiko der Entwicklung eines malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Auftreten von dysplastischen Nävi [17, 18].

Gruppe	Dysplastische melanozytäre Nävi		Malignes Melanom	
	sporadisch	familiär	ein Familienmitglied	mehrere Familienmitglieder
A	+			
B		+		
C	+		+	
D1		+	+	
D2		+		+

Die genetischen Veränderungen, die beim Melanom eine Rolle spielen, können in insgesamt selten auftretende Hochrisikogene und in Genvarianten mit hoher Prävalenz in der Gesamtpopulation, aber niedrigerem Risiko aufgeteilt werden (Tab. 3). Bei mehr als 50 % der familiären Melanome konnte bisher keine spezifische genetische Veränderung identifiziert werden.

Das Zusammenwirken der Gene untereinander und mit den genetischen Faktoren der Tumorigenese (z. B. BRAF-Mutation) und die Interaktion mit Umweltfaktoren (z. B. UV-Exposition) ist sehr komplex und hat Einfluss auf das Ausmaß der Penetranz. So haben Träger von MC1R-Varianten eine erhöhte Penetranz bei gleichzeitiger CDKN2A-Mutation und MC1R-Mutationen sind möglicherweise prädisponierend für BRAF-Mutationen bei Melanomen.

Bei 20–50 % der familiären Melanome weltweit wurden Mutationen in CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) nachgewiesen, die meist das Protein p16<sup>INK4A</sup> und/oder seltener p14<sup>ARF</sup> betreffen [22]. Ist p16<sup>INK4A</sup> verändert, so kommt es durch fehlende Hemmung der CDK4/6-medierte Phosphorylation des Retinoblastom(Rb)proteins zur unregulierten Zellteilung. Mutationen mit verändertem p14<sup>ARF</sup> haben über Reduktion von p53 genetische Instabilität und Hemmung von Apoptose zur Folge [23]. Ist das Protein p16<sup>INK4A</sup> betroffen, so können gleichzeitig Pankreaskarzinome auftreten; bei p14<sup>ARF</sup> besteht eine Assoziation mit neuralen Tumoren z. B. Astrozytom.

Der Nachweis einer Mutation in CDK4/6 (cyclin-dependent kinase 4) ist selten. Die cyclin-abhängige Kinase 4 wird normalerweise gehemmt durch p16, aber bei Mutation in CDK4/6 ist sie resistent für diese Hemmung.

Die Mutationen können auch spontan auftreten. Im Verhältnis zu allen Melanomen sind die genannten Hochrisikogen-Mutationen eher selten, selbst die häufigsten Mutationen in CDKN2a werden nur in 1,2 % aller Erstmelanome nachgewiesen [22], deshalb ist ein genetisches Screening zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sinnvoll, kann aber in Zukunft möglicherweise dazu beitragen, Hochrisikopatienten zu identifizieren.

Weiter wird das Melanomrisiko beeinflusst durch phänotypische Merkmale wie Haarfarbe (rot und blond höheres Risiko als braun oder schwarz) und Hauttyp (Ausmaß der Reaktion auf Sonnenlicht durch Sonnenbrand und Bräunung). Bei Ausprägung der Pigmentierung sind die in der Tabelle 3 aufgelisteten „low risk, low penetrance“-Gene beteiligt.

Das relative Risiko für Patienten mit Hauttyp I oder II liegt im Vergleich zu Patienten mit Hauttyp III oder IV bei 1,4 (Tab. 1). Der Melanocortin-1-Rezeptor ist Schlüsselenzym bei der Regulation der Hautfarbe und kodiert für einen transmembranen G-Protein-Rezeptor auf der Oberfläche der Melanozyten. Wird dieser Rezeptor durch  $\alpha$ -MSH stimuliert, so kommt es durch intrazelluläre c-AMP-Erhöhung zum Switch vom rotgelben Phäomelanin zum braunschwarzen Eumelanin. Grundlage des erhöhten Melanomrisikos bei heller pigmentierten Phänotypen kann eine genetische Variante des Melanocortin-1-Rezeptors sein, bei der die Funktion, das  $\alpha$ -MSH-Signal zu übertragen, gestört ist und somit die Zelle nur Phäomelanin produzieren kann. Auch Genvariation des ASIP-Locus (Agouti signaling protein) und des TYR(Tyrosinase)-Locus haben Einfluss auf das Melanomrisiko.

Die Haarfarbe im Alter von etwa 20 Jahren scheint eine deutlichere Korrelation mit dem Melanom zu haben als der Hauttyp selbst, obwohl beide Parame-

Tabelle 3. Gene mit Einfluss auf das Melanomrisiko.

Vorkommen: selten	high risk high penetrance	Chromo- som	Proteine	Funktion
Bei familiärem MM 40 %	CDKN2A cyclin- dependent kinase inhibitor 2 A	9p21	p16 <sup>INK4A</sup> , p14 <sup>ARF</sup>	Tumorsuppressorgen, Regulation Zellzyklus, Apoptose
Bei familiärem MM 2 %	CDK4	12q14	cyclin-dependent kinase 4	Onkogen, Regulation Zellzyklus
	RB1		Retinoblastom-Protein	Rb-Protein verhindert unregulierte Zellteilung
Vorkommen: häufig	low risk, low penetrance	Chromo- som	Proteine	Funktion
	MC1R	16q24	Melanocortin-1-Rezeptor	Pigmentierung
	ASIP	20q11	Agouti signaling protein	Pigmentierung, Antagonist von $\alpha$ -MSH am Melanocortin- 1-Rezeptor
	TYR	11q14	Tyrosinase	Pigmentierung
	TYRP1	9p23	Tyrosinase-related Protein1	Pigmentierung

ter eng miteinander verbunden sind. Menschen mit rotblonden Haaren weisen ein fast fünffach höheres Risiko gegenüber Schwarzhaarigen auf [16].

Die Augenfarbe (blau oder grün) ist nur ein schwaches Kriterium bezüglich des Melanomrisikos [5, 24].

Auch kongenitale melanozytäre Nävi stellen Risikofaktoren für die Entstehung maligner Melanome dar. Als kongenital werden melanozytäre Nävi bezeichnet, die bei Geburt vorhanden sind oder im Neugeborenenalter auftreten. Üblicherweise werden kongenitale Nävi entsprechend ihrer Größe eingeteilt (Tab. 4). Das Risiko korreliert mit der Größe des Nävus. Als eine Maximalvariante kann die Melanosis neurocutanea angesehen werden, bei der ein Riesennävus mit einer Vielzahl von Satellitennävi und Nävuszellen im zentralen und peripheren Nervensystem kombiniert ist, was neurologische Komplikationen mit frühzeitiger Letalität bedingen kann.

Das erhöhte Melanomrisiko bei Patienten mit kongenitalen melanozytären Nävi > 20 cm ist gesichert [25, 26], insbesondere bei axial am Stamm auftretenden kongenitalen Riesennävi [27]. *Krengel et al.* fanden in ihrem systematischen Review drei von vier Melanomen auf kongenitalen Nävi bei Riesennävi > 40 cm [28]. Eine Differenzierung der kongenitalen Nävi über 20 cm Durchmesser in drei Unter-

gruppen (Tab. 4) scheint aufgrund der Unterschiede im Risiko sinnvoll.

Die Höhe des relativen Risikos bei mittelgroßen kongenitalen Nävi und, ob kleine kongenitale Nävi ein höheres Risiko haben als gleich große erworbene melanozytäre Nävi, wird in der Literatur noch diskutiert. Bei kongenitalen Nävi unter 5 cm Durchmesser scheint nach aktuellen Literaturangaben keine wesentliche Erhöhung des Melanomrisikos vorzuliegen [31].

Das Lebenszeitrisko, bei großem kongenitalem Nävus (> 20 cm) ein kutanes oder extrakutanes Melanom zu entwickeln, liegt zwischen 4,5 % und 10,0 % [30]. Bei kleinen und mittelgroßen wird es auf unter 1 % geschätzt. Das Risikomaximum liegt dabei in Kindheit und Jugend.

Von hoher klinischer Relevanz ist, dass maligne Melanome, die in stärker pigmentierten kongenitalen Nävi entstehen, oft erst in einem späteren Stadium, also bei größerer Tumordicke, erkannt werden. Zwei Drittel der Melanome entstehen nicht epidermal, sondern in der Dermis oder tiefer.

Bei großen kongenitalen Nävi ist eine frühzeitige chirurgische Exzision unter Beachtung funktioneller, kosmetischer und psychosozialer Faktoren anzustreben. Alternativ zur Totalexzision und insbeson-

*Tabelle 4.* Vergleich der bisher üblichen Größeneinteilung kongenitaler Nävi (Kopf et al. 1979) [29] mit der neuen Einteilung (Ruiz-Maldonado 2004) [30].

	Größter Durchmesser (im Erwachsenenalter)	
	Kopf et al.	Ruiz-Maldonado
Kleine Nävi	< 1,5 cm	< 1,5 cm
Mittelgroße Nävi	1,5–19,9 cm	1,5–10 cm
Große Nävi	≥ 20 cm	11–20 cm
Riesennävi (giant nevi)	G1*	21–30 cm
	G2*	31–40 cm
	G3	> 40 cm

\* Bei mehr als 50 Satellitennävi wird der kongenitale Nävus eine Kategorie höher eingeteilt.

dere wenn diese nicht erreichbar ist, kommen auch oberflächlich ablative Verfahren, insbesondere die Dermabrasion, möglichst bereits in den ersten Lebenswochen in Betracht.

Bei kleinen und mittelgroßen kongenitalen Nävi besteht nur eine relative Indikation zur Exzision. Anzustreben ist diese bei klinisch auffälligen dunklen oder unregelmäßigen kleineren Nävi und ggf. auch bei kosmetisch störenden Befunden. Bei klinisch unverdächtigem Befund ist ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt. Ein günstiger Exzisionszeitpunkt ist nach *Tromberg et al* [32] das präpubertäre Alter, wenn der Patient bei der Therapiefestlegung aktiv eingebunden werden kann. Wir halten aufgrund eigener Erfahrungen auch eine Exzision zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr für gut geeignet. In jedem Fall sollten engmaschige klinische Kontrollen und eine Exzision bei Veränderung des klinischen Bildes erfolgen.

### Immunologische Faktoren

Immunsupprimierte Patienten, wie Organtransplantierte, Patienten unter Chemotherapie, mit genetischen Immundefizienzsyndromen oder mit chronisch lymphatischer Leukämie haben verglichen mit der Normalbevölkerung ein 3- bis 6-fach höheres Melanomrisiko [33, 34]. *Rasokat et al.* [35] berichten über eine deutlich höhere Inzidenz von Melanomen bei HIV-Infizierten gegenüber der Normalbevölkerung. Fernerhin scheint die Prognose des Melanoms bei jenen Patienten schlechter zu sein, die zu einer adäquaten entzündlichen Immunantwort nicht befähigt sind [33, 36].

### Exogene Risikofaktoren

#### UV-Exposition

Bei der UV-Strahlung handelt es sich um den wichtigsten bekannten Risikofaktor für die Entstehung des Melanoms [37–41]. Geografische Lage und die damit verbundene UV-Belastung beeinflussen das Melanomrisiko [42].

Zahlreiche Studien seit den 1970er-Jahren, die im Rahmen der Metaanalyse von *Gandini et al.* (2005) retrospektiv untersucht wurden, verdeutlichen den insgesamt komplexen Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und Melanomrisiko [4].

Das Melanom ist insbesondere assoziiert mit starker, akut intermittierender UV-Exposition und Sonnenbränden [4, 38] sowie ausgeprägter UV-Belastung in der Kindheit [38, 43]. In Einwanderungsstudien (z. B. Australien) fand sich ein besonders hohes Risiko für die Gruppen mit heller Hautfarbe, die schon in den ersten Lebensjahren immigriert waren [41]. Eine Fallkontrollstudie in der Region München zeigte für kindliche Sonnenbrände eine relative Risikoerhöhung um das 5,7-Fache in Bezug auf maligne Melanome [44].

Bei der Melanominduktion spielt nicht nur wie früher vermutet UVB, sondern auch UVA eine Rolle. Der Anteil direkter mutagener Effekte oder indirekter karzinogener Wirkung (Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies, Immunsuppression, Einfluss auf die Homöostase der den Melanozyten regulierenden Wachstumsfaktoren) bei der Melanomentstehung wird kontrovers diskutiert.

In den letzten Jahren wurde nun zunehmend herausgearbeitet, dass es je nach anatomischer Region und nach Form der UV-Exposition der Region (immer exponiert oder nur gelegentlich exponiert) verschiedene ätiologische Wege der Melanomentstehung gibt, bei denen auch die oben genannten Risikofaktoren in unterschiedlicher Ausprägungen Einfluss haben [6, 45].

*Whiteman* et al. postulierten zwei unterschiedlich UV-induzierte Entstehungswege für das Melanom [45]. Während intensive intermittierende Exposition bei Patienten mit zahlreichen Nävi zu Melanomen am Stamm schon in jüngeren Jahren führen kann, führt chronische UV-Exposition auf immer sonnenexponierter und somit chronisch lichtgeschädigter Haut zu Melanomen bei Älteren bevorzugt im Kopfhals-Bereich. Bei Ersteren wurden häufig BRAF-Genmutationen, bei Letzteren KIT-Mutationen nachgewiesen [46].

Sonnenexposition ist Hauptrisikofaktor der Melanomentstehung. Sonnenexposition ist aber auch erforderlich für die Bildung von Vitamin D in der Haut. Das gleiche UVB-Spektrum (290–300 nm), welches Sonnenbrand, Bräunung und epidermale DNA-Schäden auslöst, ist bei der Vitamin-D-Synthese Aktionsspektrum (300 nm). Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, welches beim Knochenstoffwechsel und Immunsystem eine essenzielle Rolle spielt. In letzter Zeit wurde auf die antiproliferativen Effekte von Vitamin D hingewiesen und eine Risikoreduktion von internen Tumoren durch Vitamin D diskutiert.

Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> können mit der Nahrung aufgenommen werden. Die größte Menge des Vitamin D entsteht jedoch in der Haut durch die Konvertierung von 7-Dehydrocholesterol zum Prä-Vitamin D<sub>3</sub> durch Sonnenlicht. Dieses wird gemeinsam mit dem Vitamin D<sub>2/3</sub> der Nahrung in der Leber in 25-Hydroxyvitamin-D umgewandelt und in der Niere in das biologisch aktive 1,25-Dihydroxyvitamin-D (Calcitriol) hydroxyliert. Calcitriol kann über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) über Regulation von Gentranskription die Proliferation von Tumorzellen unterdrücken und Differenzierung induzieren. Es scheint auch proapoptotische Wirkung zu besitzen und die Zellmigration hemmen zu können.

Es existieren VDR-Polymorphismen mit Einfluss auf die Aktivität von Calcitriol. Welchen Einfluss VDR-Polymorphismen auf das Hautkrebsrisiko be-

sitzen, wird derzeit untersucht. Nach einer Metaanalyse können bestimmte Polymorphismen das Melanomrisiko erhöhen oder auch erniedrigen. Es gibt Hinweise, dass Vitamin-D-Einnahme das Melanomrisiko reduzieren und die Prognose und das Überleben von Melanompatienten verbessern kann [47, 48]. Derzeit wird ein Vitamin-D-Serumspiegel von 75–90 nmol/l als optimal angenommen [48]. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Vorteile der UV-Exposition durch Vitamin-D-Bildung oder die nachteilige kanzerogene Wirkung überwiegen [49]. Auf jeden Fall bleibt fraglich, warum die protektive Vitaminzufuhr über den Umweg krebserregender UV-Strahlung erfolgen sollte. Vitamin D wird als Arzneimittel bereits häufig eingesetzt, z. B. entsprechend der fachlichen Leitlinien zur Rachitis- bzw. Osteoporoseprophylaxe. Auch sind Vitamin-D-haltige Nahrungsergänzungsmittel breit verfügbar.

### *Solarien*

Auch nicht natürliche UV-Belastung wie z. B. die PUVA-Therapie oder Solarienbesuche können das Melanomrisiko erhöhen, wobei die Wirkung dosisabhängig ist und eine Latenz von Jahrzehnten zu haben scheint [50–54]. Bei Solarien gilt insbesondere der Benutzungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr als Risikofaktor für die Melanomentstehung. Von der Solarienindustrie wird häufig die gesundheitlich vorteilhafte Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels betont. Vom Vitamin-D-Mangel sind aber ältere Menschen und solche mit dunklerer Hautfarbe betroffen. Solarien dagegen werden eher von Jüngeren mit hellerer Haut benutzt, die das niedrigste Risiko für einen Vitamin-D-Mangel, aber das höchste Risiko für die Entstehung von Hautkrebs haben. Auch hier ist eine orale Vitamin-D-Substitution über Medikamente oder Anreicherung in Nahrungsmitteln sicherer und kontrollierter.

Um UV-Risiken durch Solarienbesuche zu verringern, trat am 4. August 2009 in Deutschland eine neue Regelung in Kraft. Dabei ist es unter anderem Minderjährigen nicht mehr gestattet, Solarien zu besuchen. In § 4 des Gesetzes zum Schutz vor nicht ionisierender Strahlung bei Anwendung am Menschen (NISG) heißt es: „Die Benutzung von Anlagen (...) zur Bestrahlung der Haut mit künstlicher ultravioletter Strahlung in Sonnenstudios, ähnlichen Einrichtungen oder sonst öffentlich zugänglichen Räumen darf Minderjährigen nicht gestattet werden.“

## Ozon

Ozon findet sich hauptsächlich in der unteren Stratosphäre, 20–25 km oberhalb der Erdoberfläche [55]. Aufgrund seines spezifischen Absorptionsspektrums spielt Ozon eine wichtige Rolle als Filtersubstanz im UV-B- und UV-C-Bereich [56]. UV-B wird zum größten Teil in der Ozonschicht absorbiert. Die in den letzten Jahrzehnten eingetretene Ausdünnung der Ozonschicht, die größtenteils auf die weltweite Emission von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) zurückzuführen ist, führt zu einer vermehrten Durchlässigkeit für UV-B-Strahlen [57, 58].

Nach Berechnungen der US Environmental Protection Agency muss pro 1 % Abnahme der Ozonschicht von einer zusätzlichen Belastung des Lebens auf der Erde durch UV-B-Licht zwischen dem 0. bis 60. Breitengrad von ca. 1,4 % ausgegangen werden [56]. Allerdings ist noch nicht eindeutig geklärt, in welchem Maß der Anstieg von UV-B in Gegenwart von bereits hoher Intensität an biologisch aktiver Strahlung im UV-A-Bereich für die Entstehung von Melanomen verantwortlich ist [58]. Für die Risikoabschätzung wird in der Literatur, je nach Schrifttum, eine Zunahme der Inzidenz von 0,6 %–2 % pro 1 % Ozonverlust angegeben [56].

Für UV-C und UV-A ist die Ausdünnung der Ozonschicht kaum von Bedeutung. UV-C wird bereits von minimalen Ozonmengen vollständig gefiltert. UV-A hingegen wird nur in geringem Maß und vorwiegend im UV-A-II-Bereich (320–340 nm) [58] von Ozon absorbiert [59].

## Prävention

Bei der primären Prävention wird der Schwerpunkt auf die Information und Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich exogener Risikofaktoren, insbesondere der UV-Exposition gelegt. Die sekundäre Prävention beschäftigt sich mit der Hautkrebsfrüherkennung, während tertiäre Präventionsmaßnahmen sich auf die Therapie und Rehabilitation bei fortgeschrittener Erkrankung konzentrieren.

### Primäre Prävention – Lichtschutz

Die UV-Exposition stellt eine prinzipiell vermeidbare exogene Noxe dar. Eine Reduktion der UV-Dosis insbesondere bei Risikopersonen und Kindern

ist wichtig. An erster Stelle steht dabei, exzessive UV-Exposition zu meiden, d. h. kein ausgedehntes Sonnenbaden, in den Mittagsstunden 11–15 Uhr die Sonne meiden und insgesamt möglichst eher Schatten aufsuchen, keine Solarien benutzen und schon gar nicht vor dem 18. Lebensjahr. Kindliche Sonnenbrände sind insgesamt zu vermeiden.

Bei der Reduktion der UV-Exposition steht nach der UV-Meidung der Schutz durch Kleidung, Hut und Brille an zweiter Stelle. Kleidung verringert die UV-Dosis, die auf die Haut auftritt. Der Lichtschutz durch Kleidung ist abhängig von Stoffart, Webdichte, Material oder Gehalt an UV-absorbierenden Substanzen. Durch spezielle fotoprotektive Kleidung kann exzellenter Schutz erreicht werden. Die Verstärkung der UV-Absorption normaler Kleidung durch fotoprotektive Waschmittel hat sich in Deutschland bisher nicht durchgesetzt.

Beim UV-Schutz stehen Lichtschutzmittel an dritter Stelle und sollten auf die nicht anderweitig geschützten Areale aufgetragen werden. Lichtschutzmittel wurden als Schutz vor Sonnenbrand entwickelt und waren früher meist nur gegen UV-B wirksam. In den letzten Jahren werden zunehmend Breitspektrumlichtschutzmittel auch mit UV-A-Schutz propagiert. Während die Messung des LSF (UV-B) über die minimale Erythemdosis (MED) gut standardisiert ist, war die Messung des UV-A-Schutzes (PPD, IPD, australischer Standard) nicht gut standardisiert. Die Europäische Kommission gab 2006 einheitliche Empfehlungen zur Testung und Kennzeichnung von Lichtschutzmitteln einschließlich des UV-A-Schutzes heraus [60]. Diese wurden vom Herstellerverband COLIPA aufgegriffen und sind zwischenzeitlich breit umgesetzt. In der Anwendung ist die Schutzwirkung aber meist geringer als auf dem Produkt angegeben, denn Verbraucher tragen in der Regel deutlich weniger Lichtschutzmittel auf als die der LSF-Bestimmung zugrunde liegende Menge. Diese beträgt 2 mg Substanz pro cm<sup>2</sup>, was bei 1,8 m<sup>2</sup> Körperoberfläche dem Einsatz von 36 g Lichtschutzmittel pro Anwendung entspräche. Nicht Gegenstand der Kennzeichnung sind andere Messverfahren, die entwickelt werden, um auch die Schutzwirkung gegen Immunsuppression, Mutationen, DNA-Schaden oder Einfluss auf die Melanozyten zu erfassen [61–63].

Lichtschutzmittel haben das Potenzial, Hautkrebs zu verhindern. Die Inzidenz von aktinischen Keratosen

und Plattenepithelkarzinomen kann verringert werden. Der Einfluss der Anwendung von Lichtschutzmitteln auf das Melanomrisiko wird allerdings kontrovers diskutiert. Es gibt Hinweise, dass die konsequente Anwendung von Breitspektrumlichtschutzmitteln die Anzahl der entwickelten Nävi bei Kindern reduzieren kann [64]. Dies konnte aber für Deutschland bisher nicht bestätigt werden [65] und im Gegensatz dazu ist auch eine erhöhte Anzahl an Nävi beschrieben [54]. Bei Anwendung von Sonnenschutzmitteln kann es durch die dadurch tolerierte verlängerte Expositionszeit zu einer Erhöhung der Gesamtexpositions-dosis und der Melanominzidenz kommen [66].

### *Primäre Prävention – Chemoprävention*

Zahlreichen Substanzen (u. a. Statinen, Fibraten, NSAIDs, Forskolin, Vitamin C und E, n-Acetylcystein, DNA-Reparaturenzymen Photolyase und T4 Endonuklease V, PTT Thymidindinukleotid, pflanzlichen Antioxidanzien) wird theoretisch topisch oder systemisch die Potenz zur medikamentösen Chemoprävention zugesprochen [61, 67, 68]. Die meisten Untersuchungen dazu sind aber nicht über das Stadium präklinischer Untersuchung hinausgekommen. Ausreichende Evidenz für einen chemoprotektiven Effekt einzelner Substanzen gibt es bisher nicht. Auch die Induktion einer „gesunden“ Bräunung durch Gabe von  $\alpha$ -MSH-Derivaten subkutan wird untersucht.

### *Primärprävention des malignen Melanoms in Bayern*

Es gibt weltweit eine Reihe von Initiativen zur Primärprävention des malignen Melanoms und nicht melanozytärer Tumoren mit Fokus in den USA, Australien, Kanada und Europa. Es bestehen koncordante Empfehlungen der WHO sowie zahlreicher internationaler und nationaler Gremien und Fachgesellschaften.

Auch die Bayerische Staatsregierung hat dieses Thema aufgegriffen und den Forschungsverbund BayForUV gefördert. Darin wurde u. a. die konkrete UV-Belastung an verschiedenen bayerischen Orten gemessen und in Bezug auf den menschlichen Körper gesetzt [69]. Es resultierten daraus meteorologische Modelle, die die zukünftige UV-Belastung in

Bayern prognostizieren. Obwohl ein „Ozonloch“ i. e. S. über Bayern nicht besteht, wurde in der Vergangenheit eine gewisse Abnahme der Ozonschicht und damit eine seit Beginn der 1990er-Jahre akzentuierte Zunahme der UV-Belastung festgestellt [70]. Auch in Zukunft wird die UV-Belastung in Bayern mittelfristig nicht sinken, denn auch bei langsamer Erholung der Ozonschicht durch das FCKW-Verbot wird z. B. im Sommer ein Rückgang der Bewölkung die mittlere UV-Strahlung eher noch ansteigen lassen [71]. Eine aktuelle Information und Prognose der erythemwirksamen UV-Strahlung in Deutschland erfolgt als international standardisierter UV-Index z. B. unter [www.uv-index.de](http://www.uv-index.de).

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, situativ angepassten UV-Schutz zu empfehlen.

Den Gefahren der UV-Strahlung setzt Bayern seit dem Jahr 2000 die Präventionskampagne „Sonne(n) mit Verstand“ ([www.sonne-mit-verstand.de](http://www.sonne-mit-verstand.de)) entgegen. Ziel der Kampagne ist die Vermeidung übermäßiger UV-Exposition, Reduktion (früh-)kindlicher Sonnenbrände und langfristig eine Senkung der Melanominzidenz [72]. In Übereinstimmung mit den wissenschaftlichen Empfehlungen, insbesondere der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V., und unter Beratung von Experten aus den Gebieten Dermatologie und Meteorologie wird Informationsmaterial erarbeitet (Abb. 1) und über Multiplikatoren wie dem öffentlichen Gesundheitsdienst, der Bayerischen Landesärztekammer, dem Bayerischen Apothekerverband, der Landesinnung des bayerischen Augenoptiker-Handwerks, der AOK Bayern, dem Bayerischen Landessportverband, dem Deutschen Alpenverein und der land- und forstwirtschaftlichen Sozialversicherung in Bayern an interessierte und besonders betroffene Personenkreise verteilt. Durch Aktionsmittel wie die „Sonnenscheibe“ (Abb. 2) werden die Schutzempfehlungen entsprechend dem aktuellen UV-Index und dem Haut-Risikotyp (Haut-Phototypen I–IV nach *Fitzpatrick*) individuell adaptiert.

Zusätzlich konnte durch das Bayerische Gesundheitsministerium in Zusammenarbeit mit dem Kultusministerium im Jahr 2003 allen bayerischen Grundschulen eine „Sonne(n) mit Verstand“-Lehrerhandreichung sowie 2006 und 2008 in Zusammenarbeit mit dem Sozialministerium allen Kindertagesstätten ein entsprechendes Informationspaket zur Verfügung gestellt werden.

**Die wichtigste Regel lautet:  
Sonne(n) mit Verstand!**

Vernunft und Verstand sind der beste Sonnenschutz und Hautschutz. Denn die besten Regeln helfen nichts, wenn man sie nicht beherzigt. Dabei ist es doch ganz einfach:

- Beugen Sie stets einem Sonnenbrand vor.
- Gewöhnen Sie Ihre Haut langsam an längere Sonnenbestrahlung.
- Meiden Sie intensive Mittagssonne (11 bis 15 Uhr).
- Der beste Sonnenschutz ist geeignete Kleidung (Aber: auch manche Textilien sind in einem gewissen Umfang für UV-Strahlen durchlässig) und eine Kopfbedeckung mit breiter Kruppe.
- Schützen Sie Ihre Augen mit einer geeigneten Sonnenbrille.
- Cremens Sie alle unbedeckten Körperpartien ausreichend mit Sonnenschutzmittel einer geeigneten Lichtschutzkategorie ein.



- Achten Sie bei Sonnenschutzmitteln auf ein ausgewogenes UVB- und UVA-Schutz-Verhältnis. Vor allem bei Produkten mit hohem und sehr hohem Schutzniveau ist z. B. ein UVA-Schutz nach australischem Standard nicht ausreichend.
- Tragen Sie das Sonnenschutzmittel vor der Sonnenbestrahlung auf.
- Wiederholen Sie das Auftragen regelmäßig, um den Verlust an Sonnenschutzmittel durch Wasserkontakt, Abrieb (z. B. durch Abtrocknen) oder Schwitzen auszugleichen, auch wenn das Produkt Angaben enthalten sollte, dass ein einmaliges Auftragen ausreichen würde. Die vertretbare Verweildauer in der Sonne wird durch das wiederholte Auftragen allerdings nicht verlängert.
- Fragen Sie bei Medikamenten-Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie sich der Sonne aussetzen (bestimmte Medikamente erhöhen die Lichtempfindlichkeit).
- Vermeiden Sie Kosmetika, Deodorants und Parfüms vor der Sonnenbestrahlung. Es besteht die Gefahr bleibender Pigmentierung.
- Bleiben Sie bei empfindlicher und/oder nicht sonnen-gewohnter Haut ohne Sonnenschutz grundsätzlich nicht länger als 5 bis 10 Minuten in der Sonne.
- Nutzen Sie die maximale Verweildauer in der Sonne (mit oder ohne Lichtschutzmittel) nie völlig aus, um auch unsichtbare Hautschäden zu vermeiden.
- Auch ohne Sonnenbrand kann die UV-Strahlung Ihrer Haut schaden.

Abbildung 1. Tipps zum vernünftigen Umgang mit solarer UV-Strahlung (Quelle: Informationsbroschüre 2010 der Aktion „Sonne(n) mit Verstand“).

Eine Studie im Rahmen der bayerischen Schuleingangsuntersuchungen 2003 hat zeigen können, dass Kenntnis von Präventionskampagnen wie „Sonne(n) mit Verstand“ die Anwendung typischer Schutzmaßnahmen wie Expositionsvermeidung, textiler Lichtschutz und anderer Lichtschutzmittel bei Vorschulkindern signifikant verbesserte [73].

Die bayerische UV-Präventionskampagne ist eingebunden in die Gesundheitsinitiative Gesund.Leben.Bayern. Eine Evaluation des Instituts für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth zeigte, dass bei einer insgesamt hohen Zustimmung zu den empfohlenen Schutzmaßnahmen, die korrekte Anwendung noch optimiert werden sollte [74]. Dies zeigt die Notwendigkeit, über zielgruppengerechte verständliche Information eine nachhaltige Motivation der Bevölkerung zu fördern. Bayern verfügt dazu mit „Sonne(n) mit Ver-

stand“ als einziges deutsches Bundesland über eine eigene UV-Präventionskampagne.

#### *Sekundärprävention: Hautkrebsfrüherkennung*

Der Einfluss auf die Mortalität ist die einzige unverzerrt messbare Größe zur Quantifizierung der Effektivität einer Screeningmaßnahme. Eine große, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zum Nachweis der Melanommortalitätsenkung durch Hautkrebscreening wurde in Australien begonnen, aufgrund von Finanzierungsproblemen aber abgebrochen [75, 76]. Zum Nachweis einer Mortalitätsreduktion des Melanoms durch Screening wäre eine 10-jährige Beobachtung von > 360 000 Studienteilnehmern erforderlich, um signifikante Ergebnisse liefern zu können. Wenn in Australien, dem Land mit der höchsten Inzidenz, eine solche Studie nicht



Abbildung 2. „Sonnen-Scheibe“ („Sonne(n) mit Verstand“-Aktionsmittel seit 2006). Durch Verstellen können individuelle, WHO-kompatible Schutzempfehlungen, adaptiert an die Haut-Phototypen I–IV und 5 Stufen des UV-Index (entsprechend geringer bis extrem hoher solarer UV-Strahlung), abgelesen werden.

realisierbar scheint, so wird sie vermutlich auch in Zukunft in anderen Ländern nicht durchgeführt werden. Da keine direkte Evidenz für eine Senkung der Morbidität und Mortalität durch ein Hautkrebscreening existiert, sind die Empfehlungen der Gesundheitsbehörden international uneinheitlich und basieren auf der Beurteilung indirekter Parameter wie Tumordicken bei untersuchten Personen im Vergleich mit Krebsregistern oder der Kosteneffektivität einer Screeningmaßnahme [77].

Zur Weiterentwicklung der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland wurde in den vergangenen Jahren von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention das dreiphasige Projekt „Hautkrebs screening“ in Schleswig-Holstein unter der Leitung von Prof. Dr. E. W. Breitbart durchgeführt [57].

Aufgrund der hieraus gewonnenen Daten, Literatur der Evidenzstufe III sowie Empfehlungen aus Sachverständigen-Stellungnahmen hat sich am 15. November 2007 der Gemeinsame Bundesausschuss nach langjähriger Beratung auf die bundesweite Einführung eines eigenständigen Hautkrebscreenings verständigt. Ab dem 1. Juli 2008 erfolgte die Einfüh-

rung des Hautkrebscreenings in den gesetzlichen Leistungskatalog mit einer Beschränkung auf zunächst fünf Jahre. Ziel des Screenings ist die frühzeitige Entdeckung von malignen Melanomen, Basalzellkarzinomen sowie Plattenepithelkarzinomen der Haut. Anspruchsberechtigt sind gesetzlich versicherte Frauen und Männer ab einem Alter von 35 Jahren. Das Screeningintervall beträgt zwei Jahre. Zur Durchführung des Hautkrebscreenings berechtigt sind Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, Praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung, die sich für das Screening durch die erfolgreiche Teilnahme an einem achtstündigen Fortbildungsprogramm zertifiziert haben. Die Durchführung des Hautscreenings erfolgt in zwei Stufen. Ist der Erstuntersucher Nichtdermatologe und stellt dieser einen Verdachtsbefund auf Hautkrebs aus, so erfolgt eine Überweisung zum Dermatologen, der dann ein zweites Hautkrebscreening durchführt und eine gegebenenfalls erforderliche Gewebeentnahme veranlasst. Handelt es sich bereits beim Erstuntersucher um einen Dermatologen, erfolgt das Hautkrebscreening einstufig. Bestandteile der Untersuchung stellen die gezielte

*Tabelle 5.* Vergleich „targeted screening“ versus Massenscreening auf Basis der BKK-Screeningpopulation 2005–2006.

	MM & SCC Risikomodell (Risikogruppenscreening)	Screening von Personen $\geq$ 35 Jahre (Massenscreening)
Screeningrate	33,0 %	60,0 %
Melanom oder schwer dysplastische Nävi, bei denen auch histologisch Melanom nicht sicher auszuschließen	92,30 % Sensitivität (MM) 67,24 Gesamtspezifität (MM, SCC, BCC)	75,20 % Sensitivität (MM) 39,99 Spezifität (MM)

Anamnese, die visuelle, gemäß zertifiziertem Fortbildungsprogramm standardisierte Ganzkörperinspektion der gesamten Haut einschließlich des behaarten Kopfes und aller Intertrigines, die Befundmitteilung mit diesbezüglicher Beratung sowie die Dokumentation dar. Die Dermatoskopie ist nicht Bestandteil der Untersuchung. Die Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs soll hinsichtlich Qualität und Zielerreichung durch regelmäßige Auswertung der Dokumentation evaluiert werden ([www.gba.de](http://www.gba.de)).

Eine mögliche Weiterentwicklung des Hautkrebscreenings ist die Durchführung eines gezielten Screenings von Risikogruppen mit besonders hoher Melanominzidenz oder -mortalität (targeted screening) in Ergänzung zu Massenscreenings, um die Effizienz zu erhöhen. Ein statistisches Modell zur Bestimmung des individuellen Melanomrisikos ist Voraussetzung für die Definition einer Hochrisikogruppe. In den letzten Jahren wurden einzelne Risikoscores und Algorithmen entwickelt [78, 79].

Von 2005–2006 wurde mit Unterstützung der bayrischen Betriebskrankenkassen ein einstufiges Hautkrebscreening-Erprobungsmodell ausschließlich durch Dermatologen durchgeführt, bei dem klinische und histologische Hautkrebsdiagnosen sowie zahlreiche Risikofaktoren für Hautkrebs erfasst wurden [79]. Es wurde bei 0,23 % (250/108 281) der Untersuchten ein malignes Melanom oder ein schwer dysplastischer melanozytärer Nävus, bei dem ein Melanom nicht auszuschließen war, histologisch bestätigt. Ziel der Auswertung mittels logistischer Regression war es, ein Risikomodell zu entwickeln, das klinisch leicht anzuwenden ist, die Zahl der nicht erfassten malignen Melanome und Plattenepithelkarzinome gering hält und gleichzeitig einen möglichst niedrigen Anteil von Personen als Screeningpopulation benötigt. Bei Fokussierung auf Me-

lanom und Plattenepithelkarzinom konnte so unter Einschluss der Risikofaktoren Alter (in Jahren), Haarfarbe (rötlich oder blond), Geschlecht (männlich), positive Eigenanamnese auf Melanom oder Plattenepithelkarzinom, Vorhandensein aktinischer Keratosen sowie Immunsuppression ein Modell entwickelt werden (MM & SCC-Modell), bei dem bei einer Screeningrate von 33,0 % der Gesamtpopulation über 92 % der Melanome und Plattenepithelkarzinome und über 60 % der Basalzellkarzinome diagnostiziert werden konnten (Tab. 5).

Für die Weiterentwicklung des Hautkrebscreenings ist besonders bedeutsam, dass bei diesem Erprobungsmodell 26,80 % der Patienten mit histologisch bestätigtem Melanom oder schwer dysplastischem melanozytären Nävus, bei dem eine Melanom nicht auszuschließen war, höchstens 35 Jahre alt waren. Die Durchführung eines Hautkrebscreenings ist somit schon ab einem Alter von 20 Jahren bei entsprechenden Risikofaktoren zu empfehlen. Auch die Implementation der Dermatoskopie als diagnostischer Bestandteil eines Screeningverfahrens ist sinnvoll (siehe Kapitel Dermatoskopie).

Das Hautkrebscreening könnte des Weiteren durch Propagieren der Selbstuntersuchung durch den Patienten sinnvoll ergänzt werden [80, 81]. Dadurch könnte u. a. möglicherweise das noduläre Melanom besser erfasst werden, welches durch rasches Wachstum ggf. dem Screeningintervall entgehen kann, durch sein schnelles Neuauftreten aber möglicherweise dem Patienten eher auffällt.

In Zukunft könnte möglicherweise neben einem Basiscreening in größeren Zeitintervallen für die Gesamtpopulation ein regelmäßiges Risikogruppenscreening in kürzeren Zeitintervallen für die Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko in Kombination mit regelmäßiger Selbstuntersuchung angeboten werden.

## Literatur

- 1 Garbe C (1997) Melanozytäre Nävi und Melanomrisiko. Leitlinien für die Betreuung. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds) *Dermatologische Onkologie*. Springer, Heidelberg, pp 215–230
- 2 Garbe C, Büttner P, Weiß J et al (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
- 3 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41: 28–44
- 4 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 41: 45–60
- 5 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41: 2040–2059
- 6 Caini S, Gandini S, Sera F et al (2009) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 45: 3054–3063
- 7 Garbe C (1995) Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome und Identifikation von Risikopersonen im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 46: 309–314
- 8 Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA et al (2009) The „dysplastic“ nevus. *Clinics in Dermatology* 27: 103–115
- 9 Hürlimann AF, Hardmeier T (1992) Nosologische und morphologische Aspekte des dysplastischen Naevus. *Akt Dermatol* 18: 67–76
- 10 Albert LS, Sober AJ (1992) The dysplastic nevus as precursor and marker of increased risk for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S-J (eds) *Cutaneous Melanoma*. Lippincott, Philadelphia, p 59f
- 11 Tucker MA, Halpern A, Holly EA et al (1997) Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 277: 1439–1444
- 12 Roesch A, Landthaler M, Vogt T (2003) Dysplastischer melanozytärer Nävus. Eigene Entität, Melanomvorläufer oder Verlegenheitsdiagnose? *Hautarzt* 54: 871–885
- 13 Hauschild A, Garbe C, Bauer J et al (2006) Leitlinie Melanozytäre Nävi. *JDDG* 8: 686–697
- 14 Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M et al (1989) Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 63: 550–555
- 15 Garbe C, Cerroni L, Kerl H (2003) Melanozytäre Nävi und malignes Melanom. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (eds) *Histopathologie der Haut*. Springer, Berlin
- 16 Weiß J, Garbe C, Bertz J et al (1990) Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie. *Hautarzt* 41: 309–313
- 17 Kraemer KH, Greene MH, Tarone R et al (1983) Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk. *Lancet* 2: 1076–1077
- 18 Hölzle E, Kind P, Plewig G et al (1993) Malignant Melanoma – diagnosis and differential diagnosis. Schattauer, Stuttgart
- 19 Ferrone CR, Porat LB, Panageas KS et al (2005) Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 294: 1647–1654
- 20 Levi F, Randimbison L, Te V-C et al (2005) High constant incidence rates of second cutaneous melanomas. *Int J Cancer* 117: 877–879
- 21 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
- 22 Damm Meyle K, Guldberg P (2009) Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet* 126: 499–510
- 23 Nelson AA, Tsao H (2009) Melanoma and genetics. *Clin in Dermatol* 27: 46–52
- 24 Armstrong BK, English DR (1992) Epidemiologic studies. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S-J (eds) *Cutaneous melanoma*. Lippincott, Philadelphia, p 12f
- 25 Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC (2004) Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 113: 1968–1974
- 26 Zaal LH, Mooi WJ, Smitt JHS et al (2004) Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *Br Assoc Plast Surg* 57: 707–719
- 27 DeDavid M, Orlow SJ, Provost N et al (1997) A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: Review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 36: 409–416
- 28 Krengel S, Hauschild A, Schäfer T (2006) Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 155: 1–8
- 29 Kopf AW, Bart RS, Hennessey P (1979) Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1: 123–30
- 30 Ruiz-Maldonado R (2004) Measuring congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 21: 178–9
- 31 Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ et al (2005) Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 52: 197–203
- 32 Tromberg J, Bauer B, Benvenuto-Andrade C et al (2005) Congenital melanocytic nevi needing treatment. *Dermatologic Therapy* 18: 136–150

- 33 Greene MH, Young TI, Clark WH jr (1981) Malignant melanoma in renal-transplant recipients. *Lancet* 1: 1196–1999
- 34 Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM et al (2005) Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 104: 1962–1967
- 35 Rasokat H, Steigleder GK, Bendick C et al (1989) Malignes Melanom und HIV-Infektion. *Z Hautkr* 64: 581–587
- 36 McGregor JM, Newell M, Ross J et al (1992) Cutaneous malignant melanoma and human immunodeficiency virus (HIV) infection: a report of three cases. *Br J Dermatol* 126: 516–519
- 37 Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC et al (1999) The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 340: 1341–1348
- 38 Elwood JM, Jopson J (1997) Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73: 198–203
- 39 Melnikova VO, Ananthaswamy HN (2005) Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutation Res* 571: 91–106
- 40 Almahroos M, Kurban AK (2004) Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer part II: review and update on epidemiologic correlations. *SKINmed* 3: 132–139
- 41 Armstrong BK, Kricger A (2001) The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 63: 8–18
- 42 Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC et al (2006) Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child* 91: 131–138
- 43 Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC (2001) Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer causes control* 12: 69–82
- 44 Kaskel P, Sander S, Kron M et al (2001) Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol* 145: 602–609
- 45 Whiteman DC, Watt P, Purdie DM et al (2003) Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 806–812
- 46 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al (2005) Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med* 353: 2135–2147
- 47 Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P et al (2009) Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 45: 634–641
- 48 Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J et al (2009) Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 27: 5439–5444
- 49 Tran TT, Schulman J, Fisher DE (2008) UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. *Pigment Cell Melanoma Res* 21: 509–516
- 50 Wang SQ, Setlow R, Berwick M et al (2001) Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 44: 837–846
- 51 Young AR (2004) Tanning devices – Fast track to skin cancer? *Pigment Cell Res* 17: 2–9
- 52 Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK (2005) Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 562–566
- 53 The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer (2006) The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 120: 1116–1122
- 54 Autier P (2005) Cutaneous malignant melanoma: facts about sunbeds and sunscreen. *Expert Rev Anticancer Ther* 5: 821–833
- 55 Mettlin CJ (2001) Skin cancer and ozone depletion; The case for global action. *J Surg Oncol* 77: 76–78
- 56 Schaart F-M, Garbe C, Orfanos CE (1993) Ozonabnahme und Hautkrebs: Versuch einer Risikoabschätzung. *Hautarzt* 44: 63–68
- 57 Fitzpatrick TB (1996) The skin cancer cascade: From ozone depletion to melanoma. *J Dermatol* 23: 816–820
- 58 Lim HW, Cooper K (1999) The health impact of solar radiation and prevention strategies. *J Am Acad Dermatol* 41: 81–99
- 59 Coldiron BM (1990) Thinning of the ozone layer: facts and consequences. In: 49th annual meeting AAD, Atlanta, Dec 1–6 1990
- 60 Commission Recommendation of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto (2006/647/EC). Official Journal of the European Union: L265/239–243
- 61 Maier T, Korting HC (2005) Sunscreens – Which and What for? *Skin Pharmacol Physiol* 18: 253–262
- 62 Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ et al (2008) Sunscreens – what' s important to know. *JEADV* 22: 1110–1119
- 63 Lund LP, Timmins GS (2007) Melanoma, long wavelength ultraviolet and sunscreens: Controversies and potential resolutions. *Pharmacol Ther* 114: 198–207
- 64 Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK et al (2000) Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA* 283: 2955–2960
- 65 Bauer J, Buttner P, Wiecker TS et al (2005) Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 161: 620–627
- 66 Autier P (2009) Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol* 161: 40–45
- 67 Dinkova-Kostova AT (2008) Phytochemicals as protectors against ultraviolet radiation: versatility of effects and mechanisms. *Planta Med* 74: 1548–1559

- 68 Francis SO, Mahlberg MJ, Johnson KR et al (2006) Melanoma chemoprevention. *J Am Acad Dermatol* 55: 849–861
- 69 Hölpe P, Oppenrieder A, Köpke P et al (2004) Auf den Menschen bezogene Messung von UV-Strahlung. Bd 27, „Erhöhte UV-Strahlung: Folgen und Maßnahmen“. Rundgespräche Komm. Ökologie. Verlag Dr. F. Pfeil, München
- 70 Winkler P (2005) Dokumentation der UV-Belastung in Bayern. In: Fachgespräch „Gesundheitsgefahren durch UV-Strahlung“, München, 03.12.2005. Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz,
- 71 Köpke P, Reuder J, Schween J (2004) UV-Strahlung – gestern, heute und morgen. Bd 27, „Erhöhte UV-Strahlung: Folgen und Maßnahmen“. Rundgespräche Komm. Ökologie. Verlag Dr. F. Pfeil, München
- 72 Steinmann A, Liebl B (2004) Prävention und Früherkennung von Hautkrebs. *Gesundheitswesen* 66: S37–42
- 73 Steinmann A, Liebl B, Kalies H et al (2005) Safe in the sun: low prevalence of sunburns and a high use of sun protection measures in Bavarian preschool children. *Arch Dermatol* 141: 1041–1042
- 74 Eichhorn C, Seibold C, Loss J et al (2008) Kenntnisstand zum Thema UV-Strahlung und Sonnenschutz: Befragung von bayerischen Jugendlichen und jungen Erwachsenen. *Hautarzt* 59: 821–827
- 75 Aitken J F, Elwood J M, Lowe J B et al (2002) A randomised trial of population screening for melanoma. *J Med Screen* 9: 33–37
- 76 Aitken J F, Youl PH, Janda M et al (2005) Increase in skin cancer screening during a community-based randomised intervention trial. *Int J Cancer* 118: 1010–1016
- 77 Stratigos AJ, Katsambas AD (2009) The value of screening in melanoma. *Clin Dermatol* 27: 10–25
- 78 Cho E, Rosner BA, Feskanich D et al (2005) Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol* 23: 2669–2675
- 79 Guthrie S, Ramrath K, Dyll-Smith D et al (2011) Development of a targeted risk-group model for skin cancer screening based on more than 100 000 total skin examinations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Mar 4. [Epub ahead of print]
- 80 Berwick M, Begg CB, Fine JA et al (1996) Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 88: 17–23
- 81 Hamidi R, Cockburn MG, Peng DH (2008) Prevalence and predictors of skin self-examination: prospects for melanoma prevention and early detection. *Int J Dermatol* 47: 993–1003

## Stadieneinteilung

*T. Maier, C. Berking*

Zur Prognoseeinschätzung und Durchführung einer stadiengerechten Therapie und Nachsorge sind bei jedem Tumorpatienten eine Abschätzung der Tumorausbreitung und eine Einordnung entsprechend einer Klassifikation erforderlich.

Die wichtigsten prognostischen Kriterien beim malignen Melanom sind die Tumordicke des primären Melanoms (T) sowie ein möglicher metastatischer

Befall der Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Entsprechend dieser TNM-Kriterien erfolgt eine Einteilung in vier Stadien (I–IV). Dabei werden alle Melanome (T) ohne Lymphknotenbeteiligung den Stadien I und II, alle Melanome mit Lymphknotenbefall oder In-transit-/Satelliten-Filiae (N) dem Stadium III und Fernmetastasierung (M) dem Stadium IV zugeordnet.

*Tabelle 1.* Stadieneinteilung des malignen Melanoms [4].

Stadien	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 ≥ 1 Mitose/mm <sup>2</sup> 1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration 2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration > 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	keine
IIIB	jede Tumordicke, mit Ulzeration jede Tumordicke, keine Ulzeration jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu drei Mikrometastasen bis zu drei Makrometastasen keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration jede Tumordicke ± Ulzeration	bis zu drei Makrometastasen vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen mit Lymphknotenbefall	keine
IV			Fernmetastasen

Im Tumorzentrum München erfolgte bisher eine Klassifikation entsprechend der von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) empfohlenen Leitlinien, die vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2001 vorge schlagen und auch von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) akzeptiert worden sind. 2009 sind diese Empfehlungen anhand neuer statistischer Auswertungen an über 30 000 Melanompatienten vom AJCC überarbeitet worden und daraus haben sich Änderungen ergeben, die im Folgenden berücksichtigt sind (Tabelle 1).

Die Messung der Dicke des primären Tumors (T) erfolgt am histologischen Präparat und ist definiert durch den Abstand zwischen dem Stratum granulosum der Epidermis und der am tiefsten in das Gewebe infiltrierenden Melanomzelle (Breslow-Index).

Neben der Tumordicke nach *Breslow* ist prognostischer Hauptparameter das Vorliegen einer Ulzeration des Primärtumors, welches gemäß der AJCC-Klassifikation von 2002 zu dem Zusatz (b) führt. Fehlt die Ulzeration des Primärtumors wird dies mit (a) gekennzeichnet. Eine Ulzeration des Primärtumors führt prognostisch zu einer Einstufung in das nächsthöhere Stadium.

In der neuen Klassifikation bleiben Tumordicke und Ulzeration des Primärtumors prognostische Hauptparameter. Der Invasionslevel nach *Clark*, welcher in der AJCC-Klassifikation von 2002 noch bei Tumoren  $< 1$  mm mit einem Clark-Level IV oder V zu einer Einstufung in eine schlechtere Prognosegruppe führte, fällt in der neuen Klassifikation von 2010 weg.

Neu eingeführt wird dagegen die Mitoserate (Mitosen/mm<sup>2</sup>), welche bei Primärtumoren des Stadiums T1 zusätzlich zur Ulzeration ein Kriterium für die Subkategorie T1b darstellt und damit den Invasionslevel nach *Clark* ersetzt. Eine Mitoserate von  $\geq 1/$  mm<sup>2</sup> stellt ein erhöhtes Metastasierungsrisiko dar. Dieser Aussage liegen Untersuchungen von über 10 000 Melanompatienten zugrunde.

Unterschieden werden folgende Gruppen der T-Klassifikation:

Tabelle 2. T-Klassifikation.

TX	Tumordicke nicht bestimmbar (z. B. Shave-Biopsie)
T0	unbekannter Primärtumor
Tis	Melanoma in situ
T1	$< 1,0$ mm
T2	1,01–2,0 mm
T3	2,01–4,0 mm
T4	$> 4,0$ mm

Der Lymphknotenstatus (N) wird entsprechend der Anzahl der befallenen Lymphknoten klassifiziert (N1–N3). Zusätzlich wird zwischen Mikrometastasen (a) und Makrometastasen (b) unterschieden. Makrometastasen sind klinisch nachweisbare durch Lymphadenektomie bestätigte Metastasen oder Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch. Mikrometastasen können nur histologisch mit HE-Färbung oder immunhistologisch nachgewiesen werden. War zuvor ein Durchmesser von 0,2 mm die untere Definitionsgrenze für eine Lymphknotenmetastasierung, gibt es jetzt keine untere Schwelle mehr für die Einordnung als Mikrometastasierung, d. h. eine Zelle ist ausreichend für eine Mikrometastasierung.

Satelliten-Metastasen sind Metastasen, die bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt sind. In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder der Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen. Satelliten- und In-transit-Metastasen ohne Lymphknotenbefall sind prognostisch ähnlich einzustufen wie ein N2-Befall und werden mit einem (c) gekennzeichnet.

Kutane, subkutane und Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor werden dem Stadium III und nicht dem Stadium IV zugeordnet. Auch hier ist eine radikale chirurgische Therapie wie bei regionären Metastasen indiziert und es sollten adjuvante Therapien angeboten werden.

Unterschieden werden folgende Gruppen der N-Klassifikation:

Tabelle 3. N-Klassifikation.

NX	nicht beurteilbare regionäre Lymphknoten, z. B. nach anderweitiger Voroperation
N0	kein Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 2–3 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in > 4 regionären Lymphknoten oder Satelliten-/In-transit-Metastasen bei gleichzeitigem Lymphknotenbefall

Fernmetastasen (M) sind Metastasen jenseits der regionären Lymphknoten. Zusätzlich zur Lokalisation der Fernmetastasen ist die Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) als serologischer Prognoseparameter wichtig für die Klassifizierung. Ein pathologisch erhöhter LDH-Wert im Serum verschlechtert statistisch die Prognose der M1a/M1b-Patienten.

Unterschieden werden folgende Gruppen der M-Klassifikation:

Tabelle 4. M-Klassifikation.

M0	kein Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1b	Lungenmetastasen
M1c	alle anderen viszerale Metastasen oder jede Fernmetastase mit erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)

## Zusammenfassung

Die Tumordicke nach *Breslow* und der Ulzerationsstatus des Primärtumors sind entscheidend für die T-Klassifikation. Der Invasionslevel nach *Clark* ist hingegen kein TNM-Kriterium mehr. Dafür ist die Mitoserate in der T1-Gruppe als neuer prognostischer Marker eingeführt worden. Als therapeutische Konsequenz ergibt sich daraus, dass die Durchführung einer Wächterlymphknoten-Exstirpation bei Patienten mit dünnen Melanomen mit einer oder mehr Mitosen/mm<sup>2</sup> (T1b) erwogen werden sollte, da

diese eine prognostisch schlechtere Einstufung erfahren.

Bei der N-Klassifikation reicht der Nachweis einer Mikrometastasierung mittels Immunhistologie. Eine untere Schwelle für eine Mikrometastasierung im Lymphknoten gibt es nicht mehr. Es ist mit einer Zunahme der Patienten im Stadium III zu rechnen, da nach der aktuellen Klassifikation bereits eine Tumorzelle im Lymphknoten für eine Mikrometastasierung ausreicht. Es bleibt abzuwarten, ob sich dadurch neue Konsequenzen für die Indikation adjuvanter Therapien ergeben und ob gegebenenfalls vermehrt radikale Lymphadenektomien durchgeführt werden.

Bei der M-Klassifikation bleiben die Lokalisation der Fernmetastasen und der Serum-LDH-Wert entscheidende Faktoren.

## Literatur

- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al (2001) Final version of the American Joint committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635–3648
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622–3634
- Balch CM, Soong SJ, Atkins MB et al (2004) An evidenced-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 54: 131–149
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206
- Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al (2005) Malignes Melanom. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg): Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Empfehlungen. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, pp 202–234
- Garbe C, Schaumburg-Lever G (1997) Klinik und Histologie des malignen Melanoms. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg): Dermatologische Onkologie. Springer, Heidelberg, pp 247–270
- Häffner AC, Garbe C, Burg G et al (1992) The prognosis of primary and metastasizing melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 66: 856–861
- Volkenandt M, Schmidt M, Konz B et al (1999) Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977–1997. *Hautarzt* 50: 470–478

## Dermtoskopie

R. Hein, E. Sattler, W. Stolz

Da die Prognose beim malignen Melanom im Wesentlichen von der Tumordicke abhängt, besteht nur bei frühzeitiger Erkennung eine sehr hohe Heilungschance. Zur Verbesserung der klinischen Diagnostik bei initialen malignen Melanomen hat sich die ABCDE-Regel durchgesetzt. Diese besagt, dass beim Vorliegen der Kriterien A = Asymmetrie, B = unregelmäßige Begrenzung, C = Color = unterschiedliche Farbtöne, D = Durchmesser > 5 mm und E = Erhabenheit an ein malignes Melanom gedacht werden muss [1]. Auch bei Dermatologen mit großer klinischer Erfahrung erlaubt diese Regel jedoch nur eine maximale Trefferquote von etwa 80 %. Eine weitere Verbesserung der klinischen Diagnostik von pigmentierten Hautveränderungen kann durch die Auflichtmikroskopie und Dermtoskopie erreicht werden [2–6].

Mit dem Delta-10-Dermtoskop nach *Braun-Falco*, *Bilek* und *Stolz* wurde 1989 das erste Handgerät zur Auflichtmikroskopie entwickelt, das aufgrund seines geringen Gewichtes und seiner einfachen Handhabung zur raschen und problemlosen Analyse von pigmentierten Hautveränderungen in der täglichen Praxis eingesetzt werden konnte [3]. Dieses Gerät erlaubt etwa eine 10-fache Vergrößerung der mit einer Flüssigkeit benetzten Hautveränderung. Die Beleuchtung erfolgt heute bei der Mehrzahl der Handgeräte mit Leuchtdioden. Neuerdings werden auch Handgeräte mit polarisiertem Licht eingesetzt, die Vorteile bei der Beurteilung der Gefäße bieten, aber Pseudohornzysten nur undeutlich zeigen.

### Dermtoskopische Kriterien

Diese beinhalten Farbtöne und Strukturelemente. Folgende Farbtöne werden beobachtet (in Klammern

wird jeweils ein wichtiges histologisches Korrelat angegeben):

- gelb (Epidermis),
- grau-braun (pigmentierte Keratinozyten),
- weißlich-gelblich (Pseudohornzysten, z. B. seborrhoische Keratosen),
- grau-braun bis grau-schwarz (Zellverbände von Basalzellkarzinomen),
- schwarz (Melanin in den oberen Epidermisschichten),
- hell- bis dunkelbraun (Melanin in der Junctionszone),
- blau-grau (Melanin in der papillären Dermis),
- stahlblau (Melanin in der retikulären Dermis).

Folgende morphologische Strukturelemente werden gesehen:

- *Pigmentnetz*: Wabenförmiges Pigmentnetz bei melanozytären Nävi. Das Fehlen einer Netzstruktur schließt melanozytäre Veränderungen nicht aus.
- *Strukturlose Areale*: Insbesondere bei melanozytären Nävi mit kurzen Reteleisten oder schwächerer Pigmentierung. In vielen melanozytären Nävi finden sich Netzstrukturen neben strukturlosen Arealen.
- *Pigmentschollen*: Nester stark pigmentierter melanozytärer Zellen in der unteren Epidermis oder im oberen Korium, Durchmesser > 0,1 mm.
- *Punkte*: Stark pigmentierte melanozytäre Zellen oder Makrophagen sowie einzelne stark pigmentierte Tumorzellen in der oberen Schicht des Stratum spinosum oder des Stratum corneum, Durchmesser < 0,1 mm.
- *Verzweigte Streifen*: Gestörtes Pigmentnetz (Reste von stark pigmentierten Reteleisten).

- *Pseudohornzysten*: Kreisrunde, weißlich-gelbliche Areale (bei seborrhoischen Keratosen).
- *Pseudofollikuläre Öffnungen*: Geöffnete, komedoartige Strukturen (bei seborrhoischen Keratosen).
- *Gefäßmuster*: Typische Gefäßveränderungen weisen auf verschiedene Diagnosen hin: rote Lakunen durch vermehrte und erweiterte Gefäßräume in der papillären Dermis (bei eruptiven Hämangiomen und Angiokeratomen). Bei malignen Melanomen gibt es zwei Gefäßmuster: ein polymorphes Muster mit kleinen Gefäßen (rote Linien oder rote Punkte) sowie voneinander abgegrenzte milchig-rote Schollen oder flächenartige Areale, die auf gut durchblutete amelanotische Tumorzellkomplexe hinweisen. Bei Basalzellkarzinomen imponieren ebenfalls zwei Gefäßmuster: eine feine, sich verzweigende Gefäßzeichnung und größere, über den Tumor ziehende Gefäße mit unterschiedlichen Kalibern.
- *Ahornblattartige Strukturen*: Schmutzig graubraune bis grau-schwarze ovaläre Strukturen, die manchmal wie ein Ahornblatt angeordnet sind und ein typisches Zeichen für pigmentierte Basalzellkarzinome sind.
- *Stahlblaue Areale*: Blaue Flächen, manchmal mit Schollen oder Punkten, typisch für blaue Nävi.

Bei allen dermatoskopischen Kriterien sind die lokalisationstypischen Besonderheiten zu berücksichtigen. So zeigt sich im Gesicht aufgrund des Fehlens von längeren, gut pigmentierten Reteleisten kein Netzmuster. Wichtig sind hier asymmetrisch pigmentierte Follikelöffnungen, blau-graue und braune Punkte, Schollen und kurze Linien, die dann zu einem typischen annulären-granulären Muster (typisch für eine Lentigo maligna) führen. Pigmentierte aktinische Keratosen und benigne lichenoiden Keratosen können allerdings ein sehr ähnliches Muster ausbilden, eine Biopsie ist dann nicht zu umgehen.

An Hand- und Fußflächen sind bei melanozytären Nävi streifenförmige Verdichtungen in den Furchen typisch, dagegen findet sich auch schon bei initialen Melanomen die Pigmentierung in den Papillarleisten.

### Differenzialdiagnose pigmentierter Hautveränderungen

Hier empfiehlt sich das bereits 1991 von *Kreusch* und *Rassner* [6] vorgeschlagene zweistufige Vorgehen. Im ersten Schritt erfolgt eine Differenzierung

zwischen melanozytären und nicht melanozytären Pigmentveränderungen, im zweiten Schritt die Identifizierung von malignitätsverdächtigen melanozytären Pigmentherden mit Hilfe der ABCD-Regel der Dermatoskopie. Neuerdings werden zusätzlich auch die verschiedenen Gefäßmuster zur Differenzialdiagnose herangezogen [7].

### ABCD-Regel der Dermatoskopie

Diese beruht auf einer halbquantitativen Bewertung der sogenannten auflichtmikroskopischen ABCD-Kriterien, die sich von den klinischen ABCDE-Kriterien zum Teil unterscheiden. Für die Ausprägung dieser dermatoskopischen Kriterien bei einer bestimmten Hautveränderung wird jeweils ein Punktwert vergeben und mittels einer Formel, durch die die Merkmale unterschiedlich gewichtet werden, lässt sich dann ein Gesamtpunktwert errechnen, der Aussagen über die Dignität der Hautveränderung zulässt (Tab. 1) [8, 9].

Im Einzelnen werden für die Kriterien Punktwerte vergeben, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Der Dermatoskopie-Punktwert errechnet sich durch Multiplikation der für die ABCD-Kriterien ermittelten Einzelwerte mit dem jeweiligen Multiplikationsfaktor und anschließender Addition der Werte. So ergibt sich beispielsweise für eine melanozytäre Läsion mit Asymmetrie in zwei Achsen ( $2 \times 1,3 = 2,6$ ), abruptem Abbruch des Pigmentnetzes in 5 Segmenten ( $5 \times 0,1 = 0,5$ ), vier verschiedenen Farbtönen ( $4 \times 0,5 = 2,0$ ) und drei verschiedenen Differenzialstrukturen ( $3 \times 0,5 = 1,5$ ) ein Gesamtpunktwert von 6,6.

Umfangreiche Studien [8, 9] haben gezeigt, dass Punktwerte über 5,45 deutlich auf ein malignes Melanom hinweisen. Hautveränderungen mit Werten zwischen 4,75 und 5,45 sind ebenfalls als verdächtig einzuordnen (z. B. atypischer melanozytärer Nävus oder initiales Melanom) und sollten ebenfalls exzidiert oder engmaschig kontrolliert werden. Amelanotische Melanome können auch Punktwerte unter 5,45 aufweisen. Wie für jede Untersuchungsmethode gilt auch hier, dass der ermittelte Punktwert nicht absolut gesehen werden darf, sondern im Zusammenhang mit den anamnestischen und übrigen klinischen Daten beurteilt werden sollte.

Tabelle 1. Auswertung der ABCD-Regel für Dermatoskopie [9].

	Anzahl der Punkte	Multiplikationsfaktor
Asymmetrie (in keiner, einer oder zwei Achsen)	0–2 Punkte	1,3
Begrenzung (abrupter Abbruch des Pigmentnetzes in 0–8 Segmenten)	0–8 Punkte	0,1
Color (weiß, rot, hellbraun dunkelbraun, blau-grau, schwarz)	1–6 Punkte	0,5
Differenzialstruktur (Netz, strukturlose Areale, Punkte, Schollen, Streifen)	1–5 Punkte	0,5

### Praktische Anwendung der Dermatoskopie zur Diagnostik von malignen Melanomen

#### *Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)*

Wichtiger Hinweis ist ein Dermatoskopie-Punktwert von  $> 5,45$ . Im Zusammenhang mit Strukturelementen wie Netzwerk, aggregierte braune Schollen sowie verzweigte Streifen finden sich häufig flächig braune Areale mit milch-roten Farbtönen.

#### *Noduläres malignes Melanom (NMM)*

Da beim nodulären malignen Melanom häufig nur wenige Farbkomponenten imponieren, ergibt sich oft nur ein wenig über  $5,45$  liegender Dermatoskopie-Punktwert. Milchig-rote Areale können auf einen malignen Tumor hinweisen.

#### *Akrolentiginöses malignes Melanom (ALM)*

Typisch ist das parallele Leistenmuster, bei fortgeschrittenen Tumoren treten polymorphe Gefäßmuster oder milchig-rote Areale hinzu. Beim subungualen malignen Melanom findet sich ein unregelmäßiges lineäres Muster mit schollen- und streifenartigen Verdichtungen. Makroskopisch deutet oft ein kleiner bräunlicher Fleck an der Finger- oder Zehenkuppe auf ein malignes Melanom hin.

#### *Lentigo-maligna-Melanom (LMM)*

Wegweisend ist hier das annulär-granuläre Muster. Auch histologisch ist hier die Diagnose nicht immer einfach, sodass bei typischem dermatoskopischen

Bild, aber unklarer Dermatohistologie multiple Biopsien zu empfehlen sind [10].

### Aussagekraft der Dermatoskopie

Seit der Erstbeschreibung der dermatoskopischen Handgeräte wurden über 1200 Arbeiten zur Dermatoskopie publiziert. Metaanalysen zeigen, dass im Vergleich mit der makroskopischen Diagnostik der Einsatz der Dermatoskopie zu einer signifikanten Verbesserung bei der Unterscheidung zwischen melanozytären und nicht melanozytären Hautveränderungen sowie bei der Beurteilung ihrer Dignität führt [11–13]. So können vaskuläre Hautveränderungen und Verrucae seborrhoicae rasch und sicher von melanozytären Hautveränderungen abgegrenzt werden. Innerhalb der Gruppe der melanozytären Veränderungen können Asymmetrie und die unterschiedlichen Farben und Strukturen dermatoskopisch oft deutlicher als klinisch erkannt werden.

In einer Reihe von Atlanten wurde umfangreiches Bildmaterial zum Erlernen der Dermatoskopie publiziert [4, 6, 14–19].

Eine Weiterentwicklung stellt die rechnergestützte oder digitale Dermatoskopie dar, bei der durch einen genauen Vergleich von Verlaufsbildern und der Berechnung von bildanalytischen Kriterien initiale maligne Melanome noch früher erkannt werden können [20].

Die Dermatoskopie ist von besonderer Bedeutung bei der differenzialdiagnostischen Einordnung von pigmentierten Hautveränderungen, bei denen histologisch die wesentlichen Veränderungen in der Epidermis oder in der oberen Dermis vorliegen. Demgegenüber hat dieses Verfahren Grenzen bei der

Einordnung von verschiedenen subepidermalen Knoten.

### **Bedeutung der Dermatoskopie für das Verständnis der Pathogenese melanozytärer Hautveränderungen**

Die umfangreiche Beschäftigung mit dermatoskopischen Kriterien hat auch gezeigt, dass für das richtige Management von pigmentierten Hautveränderungen eine enge dermatoskopisch-dermatohistologische Korrelation erforderlich ist und dass bei kritischen Läsionen wie einem atypischen Spitz-Nävus, einem initialen oder lentiginösen Melanom erst die Kombination beider Techniken die korrekte Diagnose erbringen kann [21].

Mit Hilfe der Dermatoskopie konnte auch gezeigt werden, dass sich die Wachstumsmuster der malignen Melanome in einzelnen Lokalisationen unterscheiden, was sehr wahrscheinlich auch auf verschiedene genetische Veränderungen zurückzuführen ist [22].

Die intensive Beschäftigung mit dem dermatoskopischen Bild des dysplastischen Nävus hat bei der Mehrzahl der Autoren dazu geführt, diesen nicht als Melanomvorläufer, sondern als Marker für ein instabileres melanozytäres System anzusehen. Eine prophylaktische Entfernung einer Vielzahl dysplastischer Nävi ist daher nicht geeignet, das individuelle Melanomrisiko zu senken [23]. Selbstverständlich müssen jedoch alle nicht sicher als gutartig einzustufenden pigmentierten Läsionen entfernt werden, insbesondere dann, wenn sie erhaben sind [18].

### **Literatur**

- 1 Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW (1985). Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 35: 130–51
- 2 Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P et al (1990) Das Dermatoskop. Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen. *Hautarzt* 41: 131–136
- 3 Stolz W, Bilek P, Landthaler M et al (1989). Skin surface microscopy. *Lancet* 2(8667): 864–865
- 4 Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P et al (2004) *FarbAtlas der Dermatoskopie*. Blackwell, Berlin
- 5 Pehamberger H, Steiner A, Wolff K (1987) In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin le-

- sions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 17: 571–583
- 6 Kreusch J, Rassner G (1991) *Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren*. Thieme, Stuttgart
- 7 Marghoob AA, Braun R (2010) Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy. *Arch Dermatol* 146: 426–428
- 8 Nachbar F, Stolz W, Merkle T et al (1994) The ABCD-rule of dermatoscopy: high prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 30:v551–559
- 9 Stolz W, Riemann A, Cognetta AB et al (1994) ABCD rules of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 4: 521–527
- 10 Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T et al (2000) Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 42: 25–32
- 11 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K et al (2002) Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 3: 159–165
- 12 Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE et al (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
- 13 Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P et al (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
- 14 Blum A, Kreusch J, Bauer J (2003) *Dermatoskopie von Hauttumoren: Auflichtmikroskopie, Dermoskopie, digitale Bildanalyse; mit interaktiver CD-ROM*. Steinkopff, Darmstadt
- 15 Johr R, Soyer P, Argenziano G (2004) *Dermoscopy*. Mosby, Edinburgh
- 16 Menzies SW, Crotty K, Ingvar C et al (2009) *Dermoscopy: An Atlas*, 3. edition. McGraw-Hill Medical, New York
- 17 Kittler H (2009) *Dermatoskopie: eine algorithmische Methode zur Diagnose pigmentierter Hautläsionen basierend auf der Musteranalyse*. Facultas, Wien
- 18 Johr R, Stolz W (2010) *Dermoscopy. An Illustrated Self-Assessment Guide*. Mc Graw Hill, New York
- 19 Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW (2005) *Atlas of dermoscopy*. Taylor & Francis London
- 20 Skvara H, Teban L, Fiebigler M et al (2005) Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 141: 155–160
- 21 Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G et al (2009) The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS One* 4: e5375
- 22 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353: 2135–2147
- 23 Roesch A, Burgdorf W, Stolz W et al (2006) Dermatoscopy of „dysplastic nevi“: A beacon in diagnostic darkness. *Eur J Dermatol* 16: 479–493

## Bildgebende Diagnostik: Konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomografie

*J. Welzel, C. Berking*

Die Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie) ermöglicht als etablierte nicht invasive diagnostische Methode die horizontale Betrachtung von Pigmentmalen mit einer 10- bis 60-fachen Vergrößerung. Hiermit lassen sich Pigmentmuster und Gefäßstrukturen deutlich besser als mit dem bloßen Auge erkennen. Eine Beurteilung der Zytologie, unpigmentierter Zellen oder tieferer Hautschichten ist allerdings mit dieser Methode, die mit sichtbarem Licht arbeitet und durch Streuung und Absorption limitiert ist, nicht möglich.

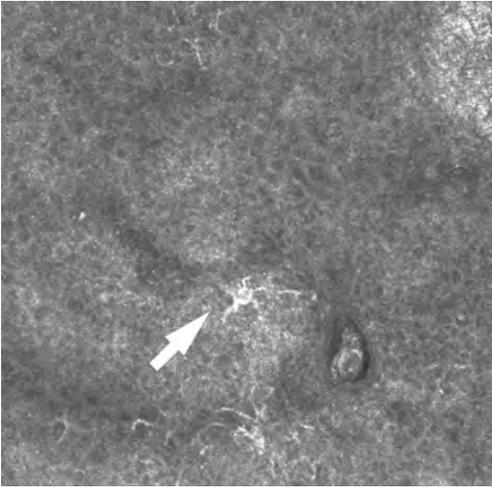
Die ebenfalls etablierte und in der Routinediagnostik verwendete hochfrequente Sonografie (um 20 MHz) zeigt zwar Tiefenschnitte der gesamten Haut und ermöglicht somit eine im 100-Mikrometerbereich genaue Dickenbestimmung von Hauttumoren. Die Auflösung und der Kontrast reichen allerdings nicht aus, um epidermale und dermale Veränderungen differenziert zu betrachten und die Methode zur Differenzialdiagnostik heranzuziehen.

Durch die Früherkennung maligner Melanome konnte die Mortalität trotz steigender Inzidenz konstant gehalten werden. Klinisch und auflichtmikroskopisch suspekta Pigmentmale werden sicherheits halber exzidiert und einer histologischen Untersuchung zugeführt, wobei Risikopatienten mit multiplen atypischen Nävi oft zahlreiche Operationen erfahren, von denen sich nur ein kleiner Teil mit tatsächlich malignen Pigmentmalen als erforderlich erweist. Daher besteht ein Interesse an nicht invasiven optischen Methoden, mit denen hochauflösend oberflächliche Hautschichten dargestellt werden können, um die diagnostische Treffsicherheit zu verbessern.

Die konfokale Lasermikroskopie, seit vielen Jahren in der konventionellen Mikroskopie an Schnittprä-

paraten etabliert, lässt sich durch technische Weiterentwicklungen auch in vivo einsetzen. Durch eine scharfe Fokussierung einer Ebene werden horizontale Schnittbilder der Haut mit einer Auflösung von 1–4  $\mu\text{m}$  in Echtzeit dargestellt. Die Fokusebene lässt sich von der Hautoberfläche in tiefere Schichten verschieben, wobei die Eindringtiefe des infraroten Lasers (830 nm) bis zum Stratum papillare der Dermis bzw. bis etwa 250  $\mu\text{m}$  reicht. Die einzelnen Bildspots von 500  $\mu\text{m} \times 500 \mu\text{m}$  können durch Lateralverschiebung zu Blöcken von mehreren Millimetern Kantenlänge zusammengesetzt werden.

Mit der konfokalen Lasermikroskopie kann die Epidermis hochauflösend betrachtet werden. Einzelne Keratinozyten sind voneinander abgrenzbar. Melaninpigment führt zu starker Reflexion und somit guter Kontrastierung pigmentierter Zellen. Die Einzelzellen lassen sich in ihrer Form und Verteilung beurteilen. Einzelne Melanozyten (Abb. 1) sind durch ihre stärkere Reflektivität und die langen Dendriten gut erkennbar, sodass sich ihre Position in der basalen oder suprabasalen Epidermis bestimmen lässt. Somit ermöglicht die konfokale Lasermikroskopie eine Diagnostik epidermaler Anteile melanozytärer Läsionen [1, 2, 3]. Eine pagetoide Durchsetzung der Epidermis durch atypische Melanozyten, ein wichtiges histologisches Melanomkriterium, ist mit dieser Methode nicht invasiv erkennbar. Auch nicht pigmentierte Ausläufer einer Lentigo maligna oder eines regressiven oberflächlichen Melanoms können abgegrenzt werden, wohingegen tiefere Anteile in der Dermis mit der Technik nicht erfasst werden können [4]. Melanozytäre Nävi zeigen eine regelmäßige Architektur und Zytologie mit erhaltener dermoepidermaler Junctionszone und Nestformationen (Abb. 2).

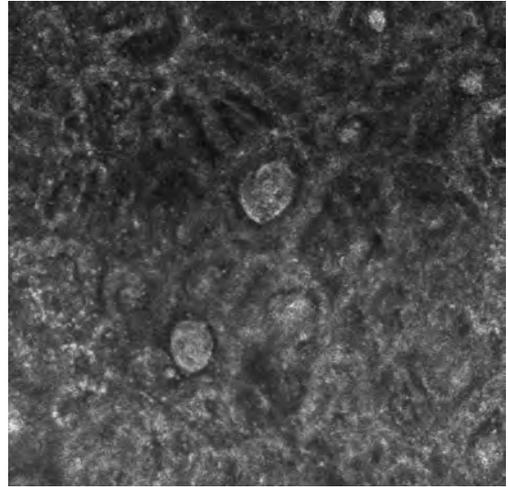


*Abbildung 1.* Konfokale Lasermikroskopie eines Melanoms (Gerät VivaScope, Mavig). Ein dendritischer, stark reflektierender Melanozyt ist mit einem Pfeil markiert. Horizontalschnitt in Höhe der basalen Epidermis,  $500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$ .

Guitera et al. [5] konnten zeigen, dass die konfokale Lasermikroskopie im Vergleich zur Auflichtmikroskopie bei der Diagnostik von malignen Melanomen eine höhere Spezifität und eine etwa gleich hohe Sensitivität aufwies. In der Subgruppe der hell pigmentierten Läsionen war die diagnostische Treffsicherheit der konfokalen Lasermikroskopie der Auflichtmikroskopie deutlich überlegen [5].

Die konfokale Lasermikroskopie lässt sich auch ex vivo an exzidierten Präparaten im Sinne einer mikroskopischen Chirurgie zur Diagnostik und Schnitttrandkontrolle einsetzen. Allerdings ist die Methodik noch im experimentellen Stadium und muss durch weitere Studien von verschiedenen Gruppen bestätigt werden.

Bei der optischen Kohärenztomografie (OCT) wird ebenfalls infrarotes Licht verwendet, welches durch geringere Streuung und Absorption tiefer in die Haut eindringt als sichtbares Licht. Hier werden reflektierte Lichtanteile mittels eines interferometrischen Verfahrens ähnlich dem Impuls-Echo-Prinzip beim Ultraschall einer bestimmten Tiefe im Gewebe zugeordnet. Dadurch entstehen zweidimensionale Tiefenschnittbilder der Haut, in denen reflektierende Strukturen signalreich dargestellt werden. Die Eindringtiefe liegt bei 1 mm, also je nach Hautdicke im Bereich der mittleren Dermis. Die axiale Auflösung ist durch die Kohärenzlänge der Lichtquelle bedingt



*Abbildung 2.* Konfokale Lasermikroskopie eines melanozytären Nävus (Gerät VivaScope, Mavig). Mehrere Nester sind innerhalb der Papillen erkennbar. Horizontalschnitt in Höhe des Stratum papillare,  $500\ \mu\text{m} \times 500\ \mu\text{m}$

und liegt unter  $10\ \mu\text{m}$ . Hiermit sind größere Einzelzellen detektierbar, allerdings ist der Kontrast zwischen Zellen in einem dichten Verband oft nicht ausreichend, um zytologische Veränderungen oder Verteilungsmuster festzustellen. Schichtdicken und morphologische Veränderungen der Hornschicht und Epidermis sind sicht- und messbar [6, 7]. Maligne Melanome erscheinen in der optischen Kohärenztomografie als inhomogene Areale, in denen die sonst gut sichtbare Epidermis-Dermis-Grenze und Adnexstrukturen verschwinden. Die Signalintensität im Tumor ist oft durch die stärkere Streuung des Melanins erhöht. Stark reflektierende Einzelzellen oder Zellverbände hinterlassen gelegentlich Signalschatten (Abb. 3). Hornschichtveränderungen wie Hyper- oder Parakeratose sowie Ulzerationen mit Krustenauflagerungen sind erkennbar. Allerdings sind diese Veränderungen auch bei anderen pathologischen Hautveränderungen (epitheliale Tumoren, Psoriasis) erkennbar und damit nicht spezifisch. Eine zuverlässige Diagnostik von melanozytären Tumoren mittels OCT ist daher mit der derzeitigen technischen Konfiguration nicht möglich, zumal die Auflösung nicht ausreicht, um eine Durchsetzung der Epidermis oder Atypien der Melanozyten sicher zu detektieren [8].

Die konfokale Lasermikroskopie und die optische Kohärenztomografie haben inzwischen einen tech-

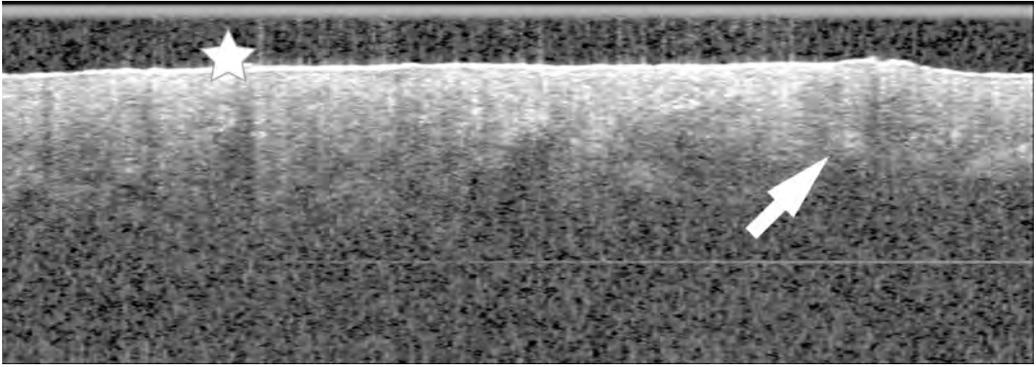


Abbildung 3. Optische Kohärenztomografie eines malignen Melanoms am Rücken. Die Hornschicht ist unregelmäßig verdickt (Stern). Die Signalverteilung im Tumor ist inhomogen mit einzelnen stark streuenden Arealen (Pfeil). 2 mm × 0,9 mm.

nischen Stand erreicht, der den klinischen Einsatz in der Dermatologie ermöglicht. Es gibt mehrere kommerziell erhältliche Geräte. Einen festen Stellenwert zur Diagnostik von Hauttumoren und anderen Dermatosen haben diese Methoden allerdings noch nicht erreicht, wobei erste systematische Studien in diese Richtung bereits erfolgt sind. Zur In-vivo-Diagnostik des malignen Melanoms ermöglicht die konfokale Lasermikroskopie die zytologische Beurteilung epidermaler Veränderungen, während die optische Kohärenztomografie architektonische Veränderungen von Hornschicht, Epidermis und Dermis aufzeigen kann.

Technische Weiterentwicklungen konzentrieren sich auf eine Kombination der Methoden, um ähnlich wie bei der konventionellen Mikroskopie von der Übersicht zum Detail wechseln zu können [9, 10]. Durch Verbesserung der optischen Komponenten und Lichtquellen wird sich die Auflösung und Eindringtiefe voraussichtlich weiter verbessern. Außerdem wird derzeit nach Möglichkeiten zur besseren Kontrastierung von Zellen durch spezielle Anfärbung subzellulärer Strukturen gesucht. Durch neue technische Entwicklungen der konfokalen Lasermikroskopie mit mehreren unterschiedlichen Lichtquellen im Fluoreszenzmodus eröffnen sich hier neue Detektionsbereiche.

Vorteile der vorgestellten Technologien gegenüber dem Goldstandard der Histologie bestehen in der Nichtinvasivität, in der Möglichkeit, dynamische Prozesse im Zeitverlauf zu beobachten, und im schnelleren zeitlichen Ablauf, was das Erstellen der Bilder bis zum Vorliegen des Ergebnisses betrifft.

## Literatur

- 1 Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S (2005) In vivo assessments of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Modern Pathology* 18: 469–474
- 2 Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S (2005) In vivo confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. *Br J Dermatol* 152: 384–386
- 3 Gerger A, Koller S, Kern T et al (2005) Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 124: 493–498
- 4 Chen CSJ, Elias M, Busam K et al (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
- 5 Guitera P, Pellacani G, Longo C et al (2009) In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 129: 131–138
- 6 Gambichler T, Moussa G, Sand M et al (2005) Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci* 40: 85–94
- 7 Welzel J (2001) Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 7: 1–9
- 8 Gambichler T, Regeniter P, Bechara FG et al (2007) Characterization of benign and malignant melanocytic skin lesions using optical coherence tomography in vivo. *J Am Acad Dermatol* 57: 629–637
- 9 Tang S, Krasieva TB, Chen Z et al (2006) Combined multiphoton microscopy and optical coherence tomography using a 12-fs broadband source. *J Biomed Opt* 11: 020502-1–3 (published online)
- 10 König K, Speicher M, Bückle R et al (2009) Clinical optical coherence tomography combined with multiphoton tomography of patients with skin diseases. *J Biophoton* 2: 389–397

## Zytologie

*T. Maier, M. Volkenandt*

In der Vor- und Nachsorge von Patienten mit malignem Melanom spielen diagnostische Maßnahmen wie die Dermatoskopie und die Sonografie eine wichtige Rolle. Dennoch können bei einigen Befunden die obengenannten Untersuchungsmethoden nicht ausreichend sein, um eine sichere Diagnose zu stellen.

Hier bildet die zytomorphologische Diagnostik eine hilfreiche, minimalinvasive, schnell durchführbare Untersuchungstechnik, die ergänzend zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungsmethoden zur Diagnosefindung beitragen kann.

Die zytomorphologische Diagnostik eignet sich hervorragend für klinisch unklare Tumoren der Haut. Von erosiven Hautveränderungen, wie zum Beispiel einem ulzerierten Melanom oder einem Granuloma pyogenicum können zytologische Präparate durch Abklatsch mit einem Objektträger gewonnen werden. Das gewonnene Zellmaterial wird dünn auf weiteren Objektträgern ausgestrichen und nach etwa fünfminütiger Lufttrocknung nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Zur Sofortdiagnostik können auch Schnellfärbetechniken (z. B. Hemacolor® Schnellfärbekit, Merck Chemicals, Darmstadt) eingesetzt werden. Hierbei liegen gefärbte Präparate bereits nach drei Minuten zur Diagnostik vor.

Bei Nachweis zahlreicher typischer großer, zum Teil mehrkerniger Zellen mit breitem Zytoplasmasaum ist die Diagnose eines Melanoms unmittelbar gesichert. Bei Fehlen dieser Zellen ist jedoch ein Melanom nicht sicher ausgeschlossen, unter anderem weil das Melanomgewebe granulomatös überwuchert sein kann. Bei Melanomverdacht ist somit in jedem Fall, auch bei negativem zytologischem Ergebnis, eine Exzision vorzunehmen.

Das maligne Melanom, das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom können anhand typischer zytomorphologischer Kriterien häufig gut differenziert werden. Die klassische Melanomzytologie zeigt sehr große oder größenvariable, rundliche Zellen mit reichlich vorhandenem, gräulich tingiertem Zytoplasma. Die Kerne sind überwiegend rund bis oval, Nukleolen sind, falls überhaupt vorhanden, deutlich vergrößert. Die Melanomzellen liegen dissoziiert, was zur Abgrenzung gegenüber anderen Neoplasien der Haut wichtig ist.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen zytomorphologischen Kriterien des malignen Melanoms, des Basalzellkarzinoms und des Plattenepithelkarzinom gibt die Tabelle 1.

Auch kann aus sonografisch suspekten Lymphknoten ultraschallorientiert mittels Feinnadelaspiration Material gewonnen werden. Die Punktion von Lymphknoten setzt natürlich eine gute Kenntnis der anatomischen Verhältnisse und einen sicheren Umgang mit der Sonografie voraus. Zur Punktion eignet sich insbesondere ein spezielles Aspirationsbesteck nach *Binder*, das durch Herstellung eines Unterdrucks eine präzise Aspiration erlaubt. Der zytomorphologische Nachweis von Tumorzellen kann die weitere operative Therapieplanung, wie zum Beispiel eine komplette Lymphknotenausräumung, erleichtern. Ein negativer zytomorphologischer Befund schließt jedoch eine Tumorfiltration des Lymphknotens nicht aus, sodass sich weitere Kontrolluntersuchungen und gegebenenfalls eine diagnostische Lymphknotenexstirpation anschließen müssen.

Im Tumorzentrum München haben wir in einer kleinen Untersuchungsreihe 35 Zytologien beurteilt, die

Tabelle 1. Zytomorphologische Charakteristika maligner Hauttumoren [4].

	Melanom	Basalzellkarzinom	Platteneithelkarzinom
Zellgröße	variabel, insgesamt sehr groß	überwiegend homogen klein	variabel, buntes Bild
Zellform	kreisrund bis plumpoval	oval, oft gekantet	rundoval bis polygonal
Anordnung der Zellen zueinander	Dissoziation	kohärente Zellverbände	Einzelzellen und Zellverbände
Zytoplasma	reichlich vorhanden, grau tingiert, evtl. Pigmentgranula	schmaler Randsaum	unterschiedlich ausgeprägt
Kern	groß, meist kreisrund bis plumpoval	oval bis spindelförmig	Anisokaryose, zum Teil mehrkernig
Mitosen	individuell unterschiedlich häufig, oft atypisch	selten	individuell unterschiedlich häufig
Kernchromatin	sehr feingranulär	grob granulär bis schollig	überwiegend grob verklumpt
Nukleolen	falls vorhanden, deutlich vergrößert	wenig sichtbar	nur teilweise vorhanden

im Laufe des Jahres 2007 von Patienten aus unserer onkologischen Ambulanz mit unklaren Tumoren hergestellt wurden. Von 26 exziierten und histologisch gesicherten, aber klinisch unklaren Melanomen konnten alle bis auf eines zuvor in vivo in der Zytologie als Melanom identifiziert werden. Drei von 4 Basalzellkarzinomen wurden zytologisch vor Exzision diagnostiziert und 1 von 2 Plattenepithelkarzinomen. Ein Spiradenom und ein Fibrosarkom konnten zytologisch vor Histologie nicht klassifiziert werden, jedoch als nicht melanozytär eingestuft werden.

Mit der zytomorphologischen Diagnostik bietet sich eine Möglichkeit der Zellmaterialgewinnung, deren Anwendung insbesondere in der ambulanten Situation aufgrund ihrer Einfachheit und Schnelligkeit interessant ist. Die definitive Einordnung einer Hautveränderung bleibt jedoch in jedem Fall der histopathologischen Begutachtung vorbehalten. In bestimmten klinischen Situationen kann jedoch durch die zytomorphologische Begutachtung das differenzialdiagnostische Spektrum rasch eingegrenzt werden und somit eine Entscheidung zur Therapie oder zumindest zu einer gezielten weiteren Diagnostik getroffen werden.

## Literatur

- Binder T (1987) Feinnadel-Aspirationszytologie: Verbesserte Punktionstechnik mit einem neuen Aspirationsgerät. *Tumor Diagn* 8: 36–37
- Ikeda K, Tate G, Iezumi K et al (2009) Effusion cytology and immunocytochemistry of malignant melanoma: five cases of melanotic melanoma and one case of amelanotic melanoma. *Diagn Cytopathol* 37: 516–521
- Maier T, Volkenandt M (2007) Cytomorphological assessment of skin tumors: an underestimated diagnostic tool. 21st World Congress of Dermatology, Buenos Aires Argentina, Abstract
- Schmid-Wendtner M-H, Wörle B, Volkenandt M (1999) Rapid diagnosis of clinically atypical basal cell carcinoma by cytology. *Br J Dermatol* 141: 761–762
- Stretch JR et al (2005) Melanoma metastases in regional lymph nodes are accurately detected by proton magnetic resonance spectroscopy of fine-needle aspirate biopsy samples. *Annals Surgical Oncology* 12: 943–949
- Voit CA, van Akkooi ACJ, Schaefer-Hesterberg G et al (2007) Reduction of need for operative sentinel node procedure in melanoma patients: fifty percent identification rate of sentinel node positivity by ultrasound (US)-guided fine needle aspiration cytology (FNAC) in 400 consecutive patients. *Eur J Cancer* 5: 11
- Volkenandt M, Schlüpen EM, von Gizycki-Nienhaus B (1997) Zytologie. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg.) *Diagnostische Verfahren in der Dermatologie*. Blackwell Berlin 1997, 133–138
- von Gizycki-Nienhaus B, Volkenandt M, Konz B (1992) Cytodiagnosis of malignant melanoma in a clinically atypical lesion. *Acta Dermato-Venerologica Alp Pan Adr*: 109–113
- von Gizycki-Nienhaus B, Volkenandt M, Konz B (1994) Zytomorphologische Diagnostik maligner Hauttumoren. *Akt Dermatol* 20: 198–203

## Sonografie

*E. Sattler, K. J. Gauwerky, T. Maier, J. Welzel*

Die Sonografie der Haut und Subkutis hat sich als unverzichtbares diagnostisches Verfahren in der onkologischen Dermatologie etabliert. Die hochfrequente 20-MHz-Sonografie wird überwiegend zur präoperativen Messung der Tumorausdehnung zur Tiefe oder Seite angewandt. Die mittelfrequente Sonografie im Bereich von 7,5–15 MHz hat große Bedeutung im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik maligner Hauttumoren und stellt ein optimales Verfahren zur frühzeitigen Erfassung von regionären Lymphknoten- und subkutanen In-transit-Metastasen dar. Somit ermöglicht die sonografische Diagnostik für den Patienten essenzielle Entscheidungen zum therapeutischen Vorgehen und zur Abschätzung prognostischer Parameter.

### Hochfrequente Sonografie (20 MHz)

Die 20-MHz-Sonografie wird in der Onkologie vorwiegend für die präoperative Tumordickenmessung maligner Melanome eingesetzt. Hierdurch kann in Kombination mit dem klinischen Bild, der Dermatoskopie und gegebenenfalls der Zytologie das weitere operative Vorgehen geplant und dem Patienten häufig ein zweizeitiges Vorgehen erspart werden. Die sonografisch ermittelte Tumordicke ist mit ausschlaggebend, welcher Sicherheitsabstand gewählt und ob eine Entfernung des Wächterlymphknotens angestrebt werden sollte.

Die 20-MHz-Sonografie erlaubt mit einer Eindringtiefe von etwa 8 mm Aussagen über oberflächlich gelegene kutane und subkutane Strukturen. Die Auflösung liegt axial bei 80 µm und lateral bei 200 µm. Somit werden das Stratum corneum und die Epidermis zumeist – mit Ausnahme der Leistenhaut – durch das Eintrittssignal überstrahlt. Die Dermis und

obere Subkutis sind dagegen sehr gut darstellbar, an Arealen mit sehr dünnem Fettgewebe auch tiefere Strukturen wie Muskelfaszie und Knochen.

Zur Ankoppelung des Schallsignals an die Haut ist eine Wasservorlaufstrecke, eventuell kombiniert mit Ultraschallkontaktgel, erforderlich. Im A-Mode (amplitude mode) erfolgt die direkte Darstellung der Oszillationskurve eines einzelnen reflektierten Echosignals. Beim B-Mode (brightness mode) werden diese Einzelsignale helligkeitsmoduliert zu einem zweidimensionalen Tiefenschnittbild zusammengesetzt. Am B-Bild können Abstände und Schichtdicken ebenso wie Echointensitäten gemessen werden. Bei der Untersuchung von Hauttumoren sollten immer Bilder in beiden Ebenen sowie die benachbarte oder kontralaterale gesunde Haut untersucht und vermessen werden.

Pathologische Strukturen müssen in ihrer Form, Größe, Abgrenzung zur Umgebung und Echogenität beschrieben und vermessen werden. Auch das subläsionale Schallverhalten wird beurteilt. Eine subläsionale Schallverstärkung findet man, wenn das Echosignal nahezu unbeeinflusst die Struktur durchdrungen hat, ohne absorbiert oder reflektiert zu werden, beispielsweise bei flüssigkeitsgefüllten Zysten, aber auch unter Basalzellkarzinomen. Ein Schallschatten tritt dagegen bei Totalreflexion auf. Artefakte wie Schallschatten, Zystenrandschatten oder Wiederholungsechos müssen erkannt und richtig interpretiert werden.

Das sonografische Bild eines malignen Melanoms zeigt typischerweise unter dem unterbrochenen, echoreichen Eingangsecho ein echofreies, scharf begrenztes Areal ohne Binnenechos, welches dem Tumor entspricht. Allerdings kann die Abgrenzung zur Tiefe bei einem Melanom auf Nävuszellnävus, bei

Vorliegen eines ausgeprägten entzündlichen Infiltrates oder einer Regressionszone Schwierigkeiten bereiten und potenziell zu einer zu hoch geschätzten Tumordicke führen. Auf der anderen Seite sind sehr schmale, tiefer liegende Tumorstränge oder einzeln gelegene Melanozyten aufgrund der zu geringen Auflösung nicht detektierbar, sodass in diesen Fällen die Tumordicke zu gering gemessen wird. Vergleichende Studien mit Sonografie und Histologie haben allerdings in der Regel eine gute Korrelation beider Methoden festgestellt, zumal auch das histologische Bild durch artifizielle Veränderungen wie Schrumpfung nicht immer der In-vivo-Situation gleichzusetzen ist.

Die häufigsten Differenzialdiagnosen des malignen Melanoms ergeben sonografisch zumeist abweichende Bilder. Lediglich Nävuszellnävi können malignen Melanomen sonografisch mit einem echoarmen Areal unter dem echoreichen Eingangsecho sehr ähnlich sein. Eine sichere Unterscheidung zwischen einem benignen Nävuszellnävus und einem malignen Melanom kann somit sonografisch nicht erreicht werden. Bei papillomatösen Nävi lassen sich meist inhomogen verteilte Binnenechos im echoarmen Areal darstellen. Basalzellkarzinome haben oft ein echoarmes Areal mit ebenfalls inhomogen verteilten Binnenechos sowie einer dorsalen Schallverstärkung. Verrucae seborrhoeicae zeigen unter einem verbreiterten Eingangsecho eine dorsale Schallabschwächung oder einen Schallschatten. Diese typischen sonografischen Charakteristika sind allerdings nicht bei allen Hautveränderungen präsent, sodass die Sensitivität und Spezifität der hochfrequenten Sonografie nicht ausreicht, um diese Methode zur Diagnostik von Pigmenttumoren zu nutzen.

### **Mittelfrequente Sonografie (7,5–15 MHz)**

Die mittelfrequente Sonografie hat sich als Standard im Lymphknotenstaging des malignen Melanoms etabliert: präoperativ zur Klassifikation und zur Festlegung des richtigen Diagnose- und Therapieverfahrens, in der Nachsorge zur Früherkennung von Filialisierung und zur Abgrenzung suspekter Palpationsbefunde ebenso wie zum Therapiemonitoring. Ultraschallgestützte Interventionen, wie zum Beispiel die entlastende Punktion eines postoperativen Seroms, die diagnostische Feinnadelpunktion für

zytologische Analysen oder die intranodale Vakzination sind weitere Einsatzbereiche.

Die mittelfrequente Sonografie erfolgt in der Regel mit linearen Sonden der Frequenzen 7,5–15 MHz und bietet eine Eindringtiefe von etwa 7–8 cm. Bereits metastatische Raumforderungen von 2–3 mm Durchmesser können erkannt werden. Bei jeder Ausbreitungsdiagnostik wird die Region um den Primärtumor oder die Narbe in einem Umkreis von mindestens 10 cm dargestellt, anschließend zum Abschluss von In-transit-Metastasen der Verlauf der ableitenden Lymphbahnen in Richtung auf die regionären Lymphknotenstationen. Es werden dann alle drei sonografisch gut zugänglich gelegenen Lymphknotenstationen, also zervikal, axillär und inguinal, auf beiden Seiten gründlich und in beiden Ebenen beurteilt. Zu der zervikalen Lymphknotenstation zählen auch der retroaurikuläre Bereich sowie die Parotisloge.

Die Lymphknoten werden anhand morphologischer Kriterien wie Größe, Form, Begrenzung, Echogenität, Längen-Breiten-Index (nach *Solbiati*) und Binnensymmetrie beurteilt. Die Darstellbarkeit der Binnenstruktur ist neben der fehlenden Strahlenbelastung ein weiterer entscheidender Vorteil der Ultraschalldiagnostik gegenüber radiologischen Techniken wie der Computertomografie. Bleibt die Differenzierung im B-Scan-Modus unsicher, hilft oftmals die Beurteilung des Blutflusses in der Struktur mit dem Farbduplex-Modus, insbesondere die Darstellung des Vaskularisationsmusters in kleinsten Gefäßen (Durchmesser > 0,1 mm) von Lymphknoten und subkutanen Tumoren. Im Intensitätsmodus (power mode), der die Signale richtungsunabhängig nach ihrer Intensität erfasst, werden speziell langsame Strömungen in kleinen Gefäßen erkennbar. In bestimmten klinischen Situationen kann zusätzlich der Einsatz eines Ultraschallsignalverstärkers zur Diagnostik der Mikrogefäßsituation von Lymphknoten hilfreich sein.

Bei der diagnostischen Wächterlymphknotenbiopsie wird die präoperative Patientenselektion mit der Sonografie verbessert. Im Falle des sonografischen Verdachts auf Filialisierung kann diese gegebenenfalls noch durch eine Feinnadelpunktionszytologie bestätigt werden und eine therapeutische Lymphknotendissektion erfolgen.

Typischerweise stellen sich Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms als echoarme bis echoleere, scharf begrenzte Rundstrukturen dar. Mithilfe der Duplex-Sonografie lässt sich häufig ein peripherer Vaskularisationstyp dokumentieren. Im Gegensatz dazu sind postinflammatorische Lymphknoten ovalär konfiguriert und zeigen ein zentral echoreiches Zentrum und einen peripheren Randsaum. Es findet sich hier ein zentrales, arborisierendes Vaskularisationsmuster.

Auch subkutane Satelliten- oder In-transit-Metastasen zeichnen sich durch Echoarmut und rundliche Struktur aus, bleiben aber bis zu einem Durchmesser von 5–6 mm oft ohne erkennbaren Blutfluss. Bei suspekten Tastbefunden sind benigne Tumoren der Subkutis wie Lipome oder Hornzysten mit ihrer echogeneren Binnenstruktur im B-Bild und wegen der fehlenden Vaskularisation gut von subkutanen Metastasen abzugrenzen.

Da Echoarmut zwar typisch, aber nicht spezifisch für Metastasen ist, müssen folgende Strukturen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden:

- Akut entzündliche Lymphknoten stellen sich als ovalär-spindelige echoarme Strukturen dar und können somit kleinen Melanometastasen sonografisch sehr ähnlich sein. Hier zeigt sich unter Umständen erst bei einer Verlaufskontrolle das oben genannte typische Bild postinflammatorischer Lymphknoten.
- Hämatome stellen sich ebenfalls als echoleere, rundliche Strukturen dar, zeigen aber häufig auch zipfelige Ausläufer, die einer Ausbreitung des Hämatoms entlang anatomischer Strukturen (zum Beispiel Muskellogen) entsprechen.
- Flüssigkeitsgefüllte Hohlräume wie Zysten oder Abszesse zeigen ebenfalls das Bild von echoleeren, scharf begrenzten, ovalären oder rundlichen Strukturen, weisen aber zusätzlich eine dorsale Schallverstärkung und oft eine lateralständige, dorsale Schallauslöschung (Kometenschweif) auf.

Ein neues Hilfsmittel zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung kann in Zukunft die Elastografie sein, welche Aufschlüsse über die Beschaffenheit des Tumors geben kann. Diese findet sich jedoch derzeit noch in klinischer Testung.

In der Nachsorge gewährleistet die Sonografie für 25–30 % der Melanompatienten eine Früherkennung lymphogener Filialisierung, die der alleinigen Palpation entgangen wäre. In Abhängigkeit der Anzahl und Größe der Metastasen resultiert daraus ein signifikanter Überlebensvorteil. Diese Prognoseverbesserung konnte insbesondere für das Tumorstadium IIIB eindrücklich belegt werden.

Die angeführten möglichen Differenzialdiagnosen zeigen jedoch die Notwendigkeit einer differenzierten Bewertung sonografischer Befunde. Bisweilen kann erst durch Zusammenschau von Klinik und Verlauf eine sonografisch gestützte Diagnose gestellt werden. Bei nicht sicher einzuordnenden Befunden ist die histologische Aufarbeitung des Gewebes durch Exzision, Punktion oder Biopsie anzustreben.

## Literatur

- 1 Altmeyer P, El-Gammal S, Hoffmann K (1992) Ultrasound in Dermatology. Heidelberg: Springer
- 2 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al (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
- 3 Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A et al (1990) Axillary dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg* 212: 125–131
- 4 Binder M, Kittler H, Steiner A et al (1997) Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 33: 1805–1808
- 5 Blum A, Dill-Müller D (1998) Sonographie der Lymphknoten und Subkutis in der Dermatologie – Teil I. *Hautarzt* 49: 942–949
- 6 Blum A, Dill-Müller D (1999) Sonographie der Lymphknoten und Subkutis in der Dermatologie – Teil II. *Hautarzt* 50: 62–72; quiz 73
- 7 Blum A, Schlagenhauß B, Stroebel W et al (2000) Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 88: 2534–2539
- 8 Blum A, Schmid-Wendtner MH, Mauss-Kiefer V et al (2006) Ultrasound mapping of lymph node and subcutaneous metastases in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective multicenter study. *Dermatology* 212: 47–52

- 9 Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D et al (1995) Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 13: 2361–2368
- 10 Buzzell RA, Zitelli JA (1996) Favorable prognostic factors in recurrent and metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 34: 798–803
- 11 Dill-Müller D, Maschke J (2007) Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie. *JDDG* 5: 689–708
- 12 Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H et al (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520–529
- 13 Hoffmann K, Happe M (1997) Ultraschall in der Dermatologie. *Hautarzt* 48: 698–701
- 14 Hoffmann K, Happe M, Schüller S et al (1999) Stellenwert der 20-MHz-Sonographie des malignen Melanoms und pigmentierter Läsionen in der Routinediagnostik. *Ultraschall in Med* 20, 104–109
- 15 Hoffmann K, Stücker M, El-Gammal S et al (1990) Digitale 20 MHz-Sonographie des Basalioms im B-Scan. *Hautarzt* 41
- 16 Korting HC, Gottlöber P, Schmid-Wendtner MH et al (1998) Ultraschall in der Dermatologie. Ein Atlas. Blackwell, Berlin
- 17 Kubale R, Stiegler H (2002) Farbkodierte Duplexsonographie. Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall. Thieme, Stuttgart
- 18 Kunte C, Schuh T, Eberle JY et al (2009) The use of high-resolution ultrasonography for preoperative detection of metastases in sentinel lymph nodes of patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 35: 1757–1765
- 19 Moehrle M, Blum A, Rassner G et al (1999) Lymph node metastases of cutaneous melanoma: diagnosis by B-scan and color Doppler sonography. *J Am Acad Dermatol* 41: 703–709
- 20 Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B et al (2003) The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol* 83: 80–84
- 21 Seidenari S, Giusti G, Bertoni L et al (2000) Thickness and echogenicity of the skin in children as assessed by 20-MHz ultrasound. *Dermatology* 201: 218–222
- 22 Schmid-Wendtner MH, Dill-Müller D (2008) Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 27: 44–51
- 23 Schmid-Wendtner MH, Dill-Müller D, Baumert J et al (2004) Lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma: improvements in diagnosis by signal-enhanced color Doppler sonography. *Melanoma Res* 50: 679–682
- 24 Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J et al (2003) Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 13: 183–188
- 25 Schmid-Wendtner MH, Partscht K, Korting HC et al (2002) Improved differentiation of benign and malignant lymphadenopathy in patients with cutaneous melanoma by contrast-enhanced color Doppler sonography. *Arch Dermatol* 138: 491–497
- 26 Voit C, Mayer T, Kron M et al (2001) Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 91: 2409–2416
- 27 Voit C, Kron M, Schoengen A et al (2004) In vivo and ex vivo ultrasound, fine needle aspiraton and molecularbiology of sentinel nodes (SN) in melanoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 712a
- 28 Willam C, Maurer J, Schroeder R et al (1998) Assessment of vascularity in reactive lymph nodes by means of D-galactose contrast-enhanced Doppler sonography. *Invest Radiol* 33: 146–152

## Histopathologie und molekulare Pathologie (Zytogenetik)

*C. Andres, J. J. Schneider, C. Sander, M. Braun-Falco, S. Haraida, R. Hein, S. Ihrler, M. J. Flaig*

Die Beurteilung melanozytärer Tumoren ist klinisch und histologisch in den meisten Fällen unproblematisch. Klinisches Bild, auflichtmikroskopische Untersuchung und Histologie sind sich ergänzende „Disziplinen“, für die jeweils eine Vielzahl diagnostischer Kriterien existiert. Die Schwierigkeit liegt jedoch in der richtigen Bewertung melanozytärer Tumoren, die nicht eindeutig nosologisch einzuordnen sind. Melanozytäre Tumoren können sich in Abhängigkeit von der Lokalisation, dem Alter, infolge einer Traumatisierung, Bestrahlung oder Vorbehandlung ungewöhnlich präsentieren. Derartige melanozytäre Neoplasien können als Melanom überinterpretiert und andererseits können „harmlos“ aussehende Melanome übersehen werden. Gerade bei diesen kritischen Fragestellungen ist es sinnvoll, alle verfügbaren Befunde und Informationen zu korrelieren, um letztlich die richtige Diagnose zu stellen.

Das vorrangige Ziel jeglicher – insbesondere der histologischen – Begutachtung melanozytärer Tumoren ist die Einordnung der Dignität. Sie beruht nach wie vor wesentlich auf morphologischen Merkmalen und erfolgt überwiegend am HE-Schnitt. Dennoch ist die Anwendung immunhistochemischer Färbungen für bestimmte Fragestellungen aus der Diagnostik nicht mehr wegzudenken.

Die Klassifikation maligner Melanome erfolgt anhand verschiedener histologischer Kriterien, dazu zählen die Lokalisation, der Wachstumstyp, die metrische Tumordicke, die anatomische Eindringtiefe, Ulzeration und mitotische Aktivität. Diese Parameter erlauben eine prognostische Einordnung des Tumors.

Die neue Melanom-Klassifikation der AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2009 beinhal-

tet im Vergleich zur Klassifikation von 2002 einige Änderungen. Diese werden hier unter dermatohistologischen Gesichtspunkten erläutert.

Darüber hinaus haben moderne molekularbiologische Techniken in den letzten Jahren unser Wissen bezüglich der Charakterisierung von Melanomen erweitert. Eine kurze Übersicht zu den molekularen Besonderheiten im Melanom soll abschließend einen Ein- und Ausblick über zukünftige Möglichkeiten der Melanomtypisierung gewähren.

### Histologische Aufarbeitung

Die wesentliche Grundlage einer optimalen morphologischen Diagnostik ist die Qualität der histologischen Schnittpräparate. Voraussetzungen hierfür sind unter anderem eine sorgfältige, präparatschonende Entnahme sowie eine ausreichende Fixierung des Gewebes. Hierbei ist zu beachten, dass das Einsendegefäß mindestens die 10-fache Menge des Gewebevolumentens an gepuffertem 4–10 %igem Formalin enthalten sollte. In Abhängigkeit von der Größe und der vermuteten Entität sowie von makroskopisch auffälligen Arealen (stärkere Pigmentierung, knotige Anteile, Fadenmarkierung, Wundränder) wird das Exzidat makroskopisch dokumentiert und gegebenenfalls schnittrandkontrollierend in zahlreichen Teilstücken aufgearbeitet.

### Histologie des malignen Melanoms

Wie bei der klinischen Diagnostik spielen auch in der mikroskopischen Beurteilung melanozytärer Tumoren die Architektur, die Symmetrie und die Begrenzung eine wesentliche Rolle. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl zytologischer Kriterien, deren

sorgfältige Beachtung in der Zusammenschau meist eine exakte Diagnostik erlaubt.

Folgende histologische Kriterien sprechen für ein Melanom:

#### *Architektur*

- Asymmetrie
- unscharfe Begrenzung
- Nester mit Melanozyten innerhalb der Epidermis, die in unregelmäßigen Abständen zueinander liegen
- Melanozytennester unterschiedlicher Größe und Konfiguration
- horizontal konfluierende Nester
- Überwiegen einzeln stehender Melanozyten
- einzeln stehende Melanozyten in suprabasalen Zellschichten der Epidermis
- Melanozytenproliferation entlang der Adnexepithelien
- Melanozyten, die in die obersten Lagen der Epidermis aufsteigen („pagetoides Muster“, „upward scatter of melanocytes“)
- ungleichmäßige Verteilung des lymphozytären Infiltrates

#### *Zytomorphologie*

- Polymorphie
- Atypie der Melanozyten
- Mitosen melanozytärer Zellen (insbesondere basissnah)
- keine „Ausreifung“ der Melanozyten
- Apoptosen melanozytärer Zellen

#### *Ergänzende Kriterien*

- Regressionsphänomen (v.a. Fibrose, mit Verbreiterung des Stratum papillare, auffälliges lymphozytäres Infiltrat)
- aktinische Elastose
- Lokalisation des Tumors

### **Histologische Befundung des Melanoms**

Ein dermatohistologischer Befundbericht eines Melanoms sollte folgenden Kriterien Rechnung tragen:

- histologischer Tumortyp
- Clark Level (anatomische Eindringtiefe)
- Tumordicke nach *Breslow*
- Mitoserate dermalen Melanomzellen (Anzahl der Mitosen pro mm<sup>2</sup>)
- Ulzeration
- laterale und tiefe Begrenzung

- Satelliten- oder In-transit-Metastasen
- vaskuläre Invasion
- perineurale Ausbreitung
- Zellpopulation (epitheloid, spindelzellig, spitzoid, nävoid, spezielle Differenzierungen)
- komplette oder teilweise Regression
- Schnittränder
- chronischer Sonnenschaden
- zusätzliche pathologische Befunde (aktinische Keratose etc.)

#### *Histologische Tumortypen*

Klinisch und histologisch werden die folgenden Tumortypen unterschieden:

##### *Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM)*

- atypische Melanozyten, die einzeln oder zu Nestern aggregiert häufig pagetoid die Epidermis durchsetzen
- primär horizontales Wachstum, sekundär vertikales Wachstum
- Tumor bedeckt von verschmälerter Epidermis („epidermal consumption“)
- unscharfe seitliche Begrenzung
- häufig Regressionszonen, die den Eindruck der Asymmetrie verstärken

##### *Noduläres malignes Melanom (NMM)*

- primär vertikales Wachstum der Tumorzellen, daher knotenförmiger Tumor
- häufig relativ scharfe laterale Begrenzung, teilweise ohne intraepidermale Komponente
- Tumor bedeckt von verschmälerter Epidermis („epidermal consumption“)
- mitunter verschiedene melanozytäre Zellpopulationen (epitheloid, rundlich bis oval)

##### *Lentigo-maligna-Melanom (LMM)*

- junktionale Vermehrung atypischer, meist auffällig pleomorpher Melanozyten mit unregelmäßiger Nesterbildung
- Melanozytenproliferation entlang der Adnexepithelien
- aktinisch geschädigte Haut, atrophe Epidermis

##### *Akrolentiginöses Melanom (ALM)*

- lokalisationstypisches Epithel
- lentiginöses Wachstum
- unregelmäßige Nestbildung

- Durchsetzung der Epidermis mit Einzelzellen und Nestern

#### *Seltene Varianten*

- amelanotisches Melanom
- desmoplastisches Melanom
- nävoïdes Melanom
- „spitzoides“ Melanom
- Schleimhautmelanom
- Netzhautmelanom usw.

#### *Tumordicke nach Breslow*

Die Tumordicke nach *Breslow* ist ein wichtiger Parameter für die Prognose des malignen Melanoms. Am Schnittpräparat wird mittels eines Messokulars die vertikale (rechter Winkel) Entfernung der am tiefsten gelegenen Tumorzelle zum Stratum granulosum in mm gemessen [4, 5]. Zahlreiche Schnittstufen sollten untersucht werden.

Im Einzelfall kann die Bestimmung des Breslow-Index schwierig sein. Die Unterscheidung der Tumorzellen von benignen Melanozyten bereitet mitunter bei einem Melanom, das aus einem Nävus entstanden ist, Schwierigkeiten. Falls eine genaue Zuordnung nicht erfolgen kann, muss bis zu den am tiefsten gelegenen Melanozyten gemessen werden und im Befund auf eine mögliche Miterfassung von benignen Melanozyten hingewiesen werden.

Bei Melanomen mit einer Ulzeration wird die Tumordicke von der Tumoroberfläche bis zu der am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen und im Befund auf das Vorliegen der Ulzeration hingewiesen.

Beim LMM ist wichtig zu erwähnen, dass „tief liegende“ Melanomzellverbände, die aus dem haarfollikulären Epithel in die Dermis proliferiert sind, bei der Messung der vertikalen Tumordicke nicht auf das Deckepithel, sondern auf das Follikelepithel bezogen werden.

#### *Invasionslevel nach Clark*

Bei der Bestimmung des Clark-Levels erfolgt eine Korrelation der Eindringtiefe des Tumors zu der entsprechenden anatomischen Hautschicht [7].

Level I Tumorzellen innerhalb der Epidermis (Melanoma in situ)

Level II Tumorzellen im Stratum papillare

Level III Tumorzellen füllen das Stratum papillare vollständig aus

Level IV Tumorzellen reichen in das Stratum reticulare

Level V Tumorzellen reichen in die Subkutis

Die prognostische Bedeutung des Clark-Levels ist im Vergleich zum Breslow-Index geringer [3, 6]. Insbesondere ist hierbei auf Melanome mit einem Clark-Level IV hinzuweisen. Aufgrund der lokalisationsabhängig teilweise umfangreichen Dicke des Stratum reticulare werden Melanome in einem Level (Level IV) zusammengefasst, obwohl deutliche Unterschiede in der Tumordicke (nach *Breslow*) bestehen können. Die Grenze zwischen Stratum papillare und reticulare wird manchmal nicht exakt erkannt.

#### *Mitoserate*

Die Mitoserate wurde in die aktuelle AJCC-Melanom-Klassifikation 2009 als fester Parameter aufgenommen (s. Kapitel Stadieneinteilung des malignen Melanoms). Sie ist definiert als Anzahl der mitotischen dermalen Melanozyten pro mm<sup>2</sup>. Findet sich  $\geq 1$  Mitose/mm<sup>2</sup>, ist dies das definierende Kriterium für ein T1b-Melanom innerhalb der T1-Kategorie. Mitosen sollten am „hot spot“, d. h. in Tumorabschnitten mit höchster mitotischer Aktivität gezählt werden.

#### *Einbruch von Tumorzellen in Gefäße*

Insbesondere bei Melanomen großer Tumordicke besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Gefäßeinbruch, wobei sowohl Blutgefäße als auch lymphatische Gefäße infiltriert werden können. Diese Befunde sollten als Haemangiosis melanomatosa beziehungsweise als Lymphangiosis melanomatosa, bei nicht sicher zu treffender Unterscheidung als Angiosis melanomatosa in das histologische Gutachten aufgenommen werden. Der Nachweis von Melanomzellen innerhalb eines Gefäßes geht mit einer deutlich eingeschränkten Prognose einher. Patienten mit Nachweis von Melanomzellen inner-

halb eines Blut- oder Lymphgefäßes wiesen eine Überlebensrate von 35,3 % verglichen mit Patienten ohne Gefäßeinbruch mit einer Überlebensrate von 73,9 % innerhalb von acht Jahren auf [8].

### *Schnittträger*

Die Schnittträger sind hinsichtlich Tumorfreiheit zu beurteilen. Aussagen hierüber sind immer im Zusammenhang mit der histologischen Aufarbeitungsweise des Exzisionspräparats zu werten. Daher sollte diese ebenso dokumentiert werden. Ist nichts Anderes beschrieben, ist von einer Aufarbeitung in Brotilaib-Technik auszugehen. Eine vollständige Schnitttrandbeurteilung bedingt andererseits eine tatsächlich lückenlose Darstellung des gesamten Absetzungsrandes des Resektats.

### **Immunhistologische Diagnostik**

Eine ergänzende immunhistochemische Darstellung eines mit der konventionellen Histologie nicht exakt klassifizierbaren Tumors ist in der modernen Dermatopathologie üblich. Es gibt jedoch keinen Marker, der mit Sicherheit benigne von malignen melanozytären Neoplasien differenziert.

Proliferationsmarker erlauben einen Einblick in die mitotische Aktivität und somit Rückschlüsse auf die Dignität. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Diagnose letztlich immer in Zusammenschau aller morphologischen Befunde gestellt wird. Ein besonderer Stellenwert kommt der Immunhistochemie insbesondere auch in der Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik zu.

Es stehen folgende Antikörper zur Verfügung:

#### *MelanA/MART-1*

Hierbei handelt es sich um den derzeit wichtigsten, weitgehend melanozytenspezifischen Marker. MelanA/MART-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der vor allem bei der Darstellung des epidermalen „Scatterings“ und der Tumorausdehnung behilflich ist. Zu beachten ist jedoch, dass MelanA/MART-1 im desmoplastischen Melanom negativ und in pigment-speichernden Makrophagen mitunter positiv erscheinen kann [16].

#### *S100-Protein-Antikörper*

Der S100-Antikörper zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität (annähernd 100 %), jedoch durch eine niedrige Spezifität aus. Außer in Melanozyten ist er auch in Nervenzellen und Langerhans-Zellen positiv, gelegentlich in epithelialen Tumorzellen, chondroiden Zellen und Fettzellen [10]. Insbesondere beim desmoplastischen und amelanotischen Melanom ist der S100 ein wertvoller Marker [2].

#### *HMB45*

Der HMB45-Antikörper reagiert mit einer antigenen Determinante eines melanosomalen Proteins. Die Sensitivität dieses Antikörpers für Melanozyten beträgt ungefähr 70–90 %. Negativ sind in der Regel desmoplastische Melanome. Schwannome und primitive neuroektodermale Tumoren des zentralen Nervensystems sind ebenfalls HMB45-positive Tumoren. HMB45 ist in „ruhenden“, reifen melanozytären Zellverbänden negativ und kann hier nützlich in der Abgrenzung eines Melanoms sein.

#### *NKI-C3*

Die Sensitivität beim malignen Melanom beträgt etwa 95 %. Vorwiegend wird er in der Differenzialdiagnose von nodalen Metastasen eingesetzt.

#### *MITF (microphthalmia-associated transcription factor)*

Ein relativ neuer Antikörper, der seine Einsatzberechtigung in undifferenzierten und metastatischen Zellverbänden hat, insbesondere dann, wenn Tumorzellen die Fähigkeit zur Expression melanosomaler Proteine (MelanA/MART-1 und HMB45) verloren haben.

#### *Ki67 und MPM2*

Proliferationsmarker

### **Histologierelevante Unterschiede der AJCC-Melanom-Klassifikation 2002 und 2009**

Wie bereits im Kapitel zur Stadieneinteilung des malignen Melanoms erläutert, gibt es einige Änderungen im Vergleich zur Klassifikation von 2002. Für den Dermatopathologen sind vor allem die Auf-

nahme der *Mitoserate* bei T1-Melanomen relevant (Mitosen  $\geq 1/\text{mm}^2$  als definierendes Kriterium für T1b-Melanome). In der SLN-Diagnostik wird nunmehr auch der *immunhistochemische Nachweis* einzelner Tumorzellen im Lymphknoten als Metastase gewertet, wenn mindestens ein melanomassoziiertes Marker (z. B. HMB45 oder Melan-A) eine Zelle mit malignem melanozytären Phänotyp anfärbt. Dies bedeutet, dass Lymphknoten sowohl bei Nachweis isolierter Tumorzellen als auch bei kleinen Tumorverbänden  $< 0,1$  mm als N<sup>+</sup> klassifiziert werden.

### Molekulare Aspekte des Melanoms

Die Forschung auf dem Gebiet der Melanomenetik hat in den letzten Jahren verschiedene Gene identifiziert, die bei der Entstehung familiärer und auch sporadischer kutaner Melanome beteiligt sind. In diesem Zusammenhang sind vor allem Mutationen im NRAS-, BRAF-, PTEN-, BCL-2-, mTOR-, KIT- und GNAQ-Gen zu nennen. Basierend hierauf wird sich wohl in der Zukunft eine differenziertere Klassifikation von Melanomen etablieren, zumal erste mutationsspezifische Therapeutika zur Verfügung stehen. Als hervorragende Übersichtsarbeiten seien die Arbeiten „Molecular cytogenetics of cutaneous melanocytic lesions – diagnostic, prognostic and therapeutic aspects“ von *Wileke A. Blokk* [17] sowie „Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms“ von *Ibrahim* und *Haluska* [18] empfohlen.

### Literatur

- Ackerman AB, Cerroni L, Kerl H (1994) Pitfalls in histopathologic diagnosis of malignant melanoma. Lea & Febiger, Philadelphia
- Argenyi ZB, Cain C, Bromley C et al (1994) S-100 protein-negative malignant melanoma: Fact or fiction? A light microscopic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 16: 233–240
- Balch CM, Soong SJ, Shaw HM et al (1992) An analysis of prognostic factors in 8500 patients with malignant melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ (eds) *Cutaneous melanoma*, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, pp 165–187
- Breslow A (1970) Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172: 902–908
- Breslow A (1975) Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I melanoma. *Ann Surg* 182: 572–575
- Büttner P, Garbe C, Bertz J et al (1995) Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 75: 2499–2506
- Clark WH, From L, Bernardino EA et al (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29: 705–729
- Clark WH, Elder DE, Guerry D et al (1989) Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 81: 1893–1904
- Drier JK, Swanson PE, Chervitz DL et al (1987) S-100 protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas: Immunohistochemical comparison with malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 111: 447–452
- Fernando SSE, Johnson S, Bate J (1994) Immunohistochemical analysis of cutaneous malignant melanoma: comparison of S-100 protein, HMB-45 monoclonal antibody and NK1/C3 monoclonal antibody. *Pathology* 26: 16–19
- Kopf AW, Gross DF, Rogers GS et al (1987) Prognostic index for malignant melanoma. *Cancer* 59: 1236–1241
- Schmoeckel C, Braun-Falco O (1978) Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 114: 871–873
- Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB et al (1997) Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. *Hautarzt* 48: 720–729
- Kerl H, Garbe C, Cerroni L et al (2003) Histopathologie der Haut. Melanozytäre Nävi und Malignes Melanom, Springer, Heidelberg, S 593–651
- Massi G, LeBoit PE (2004) Histological diagnosis of nevi and melanoma, Steinkopff
- Andres C, Flaig MJ (2010) Pitfalls of melan-a staining. *J Cutan Pathol* 37(8): 917–918
- Blokk WA et al (2010) Molecular cytogenetics of cutaneous melanocytic lesions – diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Histopathology*: 121–132
- Ibrahim N, Haluska FG (2009) Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms *Annu Rev Pathol* 4: 551–579

## Histopathologie des Sentinel-Lymphknotens

*H. Starz, W. Stolz, J. Schneider, S. Haraida, S. Ihrler, M. J. Flaig*

Bei der histologischen Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens (SLN) von Melanompatienten hat sich bis heute keine einheitliche Methodik durchgesetzt, wohl deshalb, weil unterschiedliche Vorgehensweisen mit vergleichbarem Aufwand zu ähnlichen Ergebnissen führten [1, 2].

Da verbindliche Standards und Qualitätskriterien bislang nicht definiert sind, gilt es folgende Kriterien in der Aufarbeitung der SLN zu beachten.

### Sensitivität

Um eine einzelne Melanomzelle sicher auf mindestens einem 3 µm-Schnitt erfassen zu können, müssten Tausende von Schnitten durch den SLN angefertigt und untersucht werden. Unter realistischen Bedingungen wird die Sensitivität in der SLN-Diagnostik daher nie 100 % betragen, sondern immer auch von Machbarkeitskriterien abhängen.

In Augsburg und München hat sich folgende SLN-Aufarbeitung nach Formalinfixierung bewährt [3]: Der SLN wird parallel zur Längsachse in ca. 1 mm dünne Scheiben lamelliert und in mehreren Paraffinblöckchen eingebettet. Von jeder Scheibe werden mehrere, serielle, 3–4 µm dicke Paraffinschnitte angefertigt, die der HE-, optional auch der Giemsa-Färbung und mindestens drei verschiedenen immunhistochemischen Markierungen (S100, HMB45, MelanA, NKI-C3, Sox9) zugeführt werden. Alle Schnitte werden in mittlerer bis hoher Vergrößerung systematisch auf Melanomzellen und -zellgruppen durchgemustert, von der Kapsel mit dem Randsinus ausgehend das gesamte Parenchym.

Die dabei erzielte Nachweisrate von Melanomzellen im SLN hängt neben der Gesamtzahl angefertigter

Schnitte und der Sorgfalt des Untersuchers sehr vom Primärmelanom ab und hierbei vorrangig von dessen Tumordicke. Für Melanome zwischen 0,76 mm und 1 mm nach *Breslow* ist bei etwa 10 % der Patienten mit dem Mikrobefall mindestens eines SLN zu rechnen, für Melanome zwischen 1,01 und 2 mm bei etwa 20 %, zwischen 2,01 und 4 mm bei ca. 30 % und darüber bei gut 40 % der Patienten [4]. Diese Faustregel entspricht zudem sehr genau dem jeweiligen Prozentsatz der Melanompatienten, die vor Einführung der Sentinel-Lymphonodektomie regionale Lymphknotenmakrometastasen entwickelten.

### Spezifität

Der reine Nachweis melanozytärer Zellen im SLN ist nicht ausreichend, da diese sowohl als metastatische Absiedlung eines Melanoms, aber auch in Form von Nävuszellen vorliegen können (Tabelle 1) [5]. Letztere finden sich bei etwa 30 % der Melanompatienten in mindestens einem SLN, meist im Bindegewebe der Lymphknotenkapsel oder -trabekel, oft der Außenseite kapsulotrabekulärer Lymphgefäße angeschmiegt. Vereinzelt kommen sie aber auch subkapsulär oder im Lymphknotenparenchym vor. Von Melanomzellen unterscheiden sie sich zytomorphologisch als relativ kleine monomorphe Zellen, bedingt auch immunphänotypisch (meist S100 +, MelanA +, HMB45 –). Keines der in Tabelle 1 genannten Unterscheidungsmerkmale ist dabei ohne Ausnahme gültig. So lassen sich metastatische Melanomzellen nur zu etwa 80 % mit HMB45 markieren, wohingegen beispielsweise benigne Nävuszellen vom Coeruleustyp (finden sich selten auch im Lymphknoten als Kapselnävus), wie in der Haut, ty-

pischerweise mit HMB45 positiv färben. Im Zweifelsfall ist der morphologische und immunphänotypische Vergleich der im SLN angetroffenen melanozytären Zellen mit denen des Primärmelanoms diagnostisch hilfreich. Da sich in Lymphknoten sowohl unspezifische Nebenbefunde wie Melanophagen, kleine Nerven, Vater-Pacini-Körperchen, sarkoide Granulome, aber auch Lymphome und Metastasen anderer Primärmalignome manifestieren, sollte die Beurteilung der SLN in den Händen erfahrener (Dermato-)Pathologen liegen.

Als Sonderfall der SLN-Diagnostik gelten spitzoide melanozytäre Tumoren (atypischer Naevus Spitz, spitzoider melanozytärer Tumor, Tumor unklarer Dignität, spitzoides Melanom). Bei 30–40 % der „atypischen“ Spitz-Naevi ist mit dem Nachweis vergleichbarer Zellformationen im SLN wie im Primarius zu rechnen. Die Relevanz dieser Befunde ist bislang unklar, sollte jedoch im Sinne der in Tabelle 1 genannten Kriterien befundet und dokumentiert werden. Ob es sich hierbei um eine klassische Metastasierung handelt, ist in Diskussion [6]. Die betroffenen, meist jungen Patienten entwickeln nach eigenen Erfahrungen und nach Literaturangaben in der Regel keine weiteren Metastasen, sodass eine Komplettierungsdissektion kritisch hinterfragt werden sollte. Auf jeden Fall sind engmaschige klinisch-sonografische Kontrollen der regionären Lymphknoten zu empfehlen. Ferner sollten angesichts der unklaren Datenlage die Befunde und die möglichen therapeutischen Konsequenzen im Einzelfall mit den Betroffenen kritisch besprochen werden.

## Klassifikation

Für die Klassifikation des regionären Lymphknotenbefalls sollten folgende Parameter bestimmt und dokumentiert werden:

*Die Zahl der befallenen Lymphknoten* (SLN und Non-Sentinel-Lymphknoten, soweit untersucht):

- Sie bestimmt auch bei immunhistochemischem Nachweis eines einzigen, jedoch eindeutig malignen Melanozyten im Lymphknoten die N-Klassifikation im jüngst aktualisierten AJCC-Staging-System (Tabelle 2) [7].

*Der maximale Durchmesser der größten SLN-Metastase:*

- Dieser definiert die SLN-Befallsklassifikation nach den sog. Rotterdam-Kriterien (Tabelle 3) [8].

*Die maximale Tumoreindringtiefe (TET) im SLN:*

- Sie wird gemessen als metrischer Abstand der von der SLN-Kapsel aus am weitesten entfernten Tumorzelle im Innern des SLN bezogen auf den Kapselinnenrand [9]. Die TET ist Grundlage der S-Klassifikation (Tabelle 4) und nach jüngeren Publikationen der prognostisch aussagekräftigste Parameter sowohl für das Risiko nachgeschalteter Lymphknotenmikrometastasen als auch für das melanombezogene Überleben der Patienten [10–13].

*Die Melanomzellinfiltration der Lymphknotenkapsel bzw. des perinodalen Fettgewebes:*

- Auch diesem eher seltenen Befund wird von einigen Autoren ein ungünstiger Einfluss auf die Prognose zugeschrieben [14, 15].
- Deutlich weniger bewährt hat sich die von Dewar et al. initiierte, mikroanatomisch definierte Ein-

Tabelle 1. Differenzialdiagnostische Kriterien für Nävus- und Melanomzellen im SLN.

	Nävuszellen	Melanomzellen
Topologie	kapsulär neben Lymphgefäßen, trabekulär	in Lymphgefäßen, subkapsulär, Parenchym
Anordnung	eher disperse, bienenschwarmartige Zellsammlungen	meist epitheloide Zellverbände unterschiedlicher Größe
Zytologie	meist ovalär, klein, monomorph, schmaler Zytoplasmasaum, ohne Mitosen	oft plump, groß, pleomorph, hyperchromatische Zellkerne, mit Mitosen
Immunphänotyp	S100+, MelanA+, HMB45 meist neg.	S100+, MelanA+, HMB45 meist +

teilung des SLN-Befalls [16] sowohl hinsichtlich der Variabilität der Einstufungen durch verschiedene Untersucher als auch hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft [12, 15].

*Tabelle 2.* N-Klassifikation im aktuellen AJCC-Stagingssystem für Hautmelanome.

<b>N1a</b>	<b>1 Lymphknoten (meist SLN) mit Mikrometastase(n)</b>
N1b	1 Lymphknoten mit klinisch feststellbarer Makrometastase
<b>N2a</b>	<b>2–3 Lymphknoten (meist SLN) mit Mikrometastasen</b>
N2b	2–3 Lymphknoten mit jeweils klinisch feststellbarer Makrometastase
N2c	Satelliten- oder In-transit-Metastasen bei metastasenfremder Lymphknotenregion
<b>N3</b>	<b>&gt; 3 Lymphknoten mit Metastasen oder Konglomerat-Lk-Metastase oder Satelliten-/In-transit-Metastasen + regionale Lymphknotenmetastase(n)</b>

*Tabelle 3.* Rotterdam-Kriterien für die Klassifikation des SLN-Befalls.

„SUB-Mikrometastase“	max. Metastasendurchmesser < 0,1 mm
Mikrometastase I	max. Metastasendurchmesser zwischen 0,11 und 1 mm
Mikrometastase II	max. Metastasendurchmesser > 1 mm

*Tabelle 4.* S-Klassifikation des SLN-Befalls (bezogen auf jeweils eine Lymphknotenstation).

S0	kein histologisch/immunhistochemisch nachweisbarer SLN-Befall
SI	SLN-Befall bis maximal 0,3 mm unter Kapselniveau ( $TET \leq 0,3$ mm)
SII	SLN-Befall reicht 0,31 bis max. 1 mm unter Kapselniveau ( $0,3 < TET \leq 1$ mm)
SIII	SLN-Befall reicht tiefer als 1 mm unter Kapselniveau ( $TET > 1$ mm)

## SLN-Kriterien für die Indikation zur radikalen Komplettierungsdissektion (CLND)

Der Automatismus einer CLND nach jeglichem SLN-Befall ist ähnlich wie beim Mammakarzinom auch beim Melanom im zurückliegenden Jahrzehnt in die Kritik geraten, ist doch bei weniger als einem Drittel dieser Melanompatienten mit noch weiteren Lymphknotenmikrometastasen im Komplettierungsdissektat zu rechnen [17, 18]. Da das individuelle Risiko des einzelnen Melanompatienten vorrangig von der TET im SLN abhängt (ca. 16 % für SI und SII, 55 % für SIII) [18], wird in einigen Zentren (außerhalb von Studien) nur noch ab 0,4 mm oder gar ab 1 mm TET zur CLND geraten [11, 12]. Die genaue Indikationsgrenze muss sich erst noch durch größere multizentrische Studien erweisen. Der Verzicht auf die CLND setzt jedoch stets die engmaschige sonografische Kontrolle der entsprechenden Lymphknotenregionen voraus, da auch bei SI- oder SII-Befall der SLN ein etwa 16 %iges Risiko zur Manifestation von regionären Lymphknotenmetastasen im Verlauf besteht [19]. Freilich lässt sich dieses Restrisiko durch CLND nach unserer Erfahrung nur unmaßgeblich senken, sodass wir bei jeglichem SLN-Befall mit oder ohne CLND zu engmaschigen Lymphknotenultraschallkontrollen raten (siehe auch Kapitel Nachsorge bei Patienten mit malignen Melanomen).

## Zusammenfassung

Der SLN-Status ist für Melanompatienten einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Nur eine aufwendige histologische und immunhistochemische Aufarbeitung des SLN gewährleistet in Verbindung mit einer akribischen Mikroskopietechnik die notwendige Sensitivität zum Nachweis auch kleiner Melanom-mikrometastasen und die ebenso nötige Spezifität zur Abgrenzung von benignen Nävuszellformationen im SLN. Darüber hinaus werden quantitative Parameter des SLN-Befalls wie die Tumoreindringtiefe im SLN sowie die daraus resultierende S-Klassifikation erfasst, welche zunehmend für die Indikationsstellung zur CLND herangezogen werden.

## Literatur

- 1 Cochran AJ, Balda BR, Starz H et al (2000) The Augsburg consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 89: 236–241
- 2 Chakera AH, Hesse B, Burak Z et al (2009) EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1713–1742
- 3 Starz H, Balda BR, Krämer K, et al (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
- 4 Starz H (2004) Pathology of the sentinel lymph node in melanoma. *Semin Oncol* 31: 357–362
- 5 Starz H (2010) Sentinel-Lymphonodektomie. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C et al (Hrsg). *Tumoren der Haut. Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. Thieme, Stuttgart, pp 345–359
- 6 Lohmann CM, Coit DG, Brady MS et al (2002) Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial spitzoid melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 26: 47–55
- 7 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206
- 8 van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C et al (2008) Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 248: 949–955
- 9 Starz H, Cochran AJ, Balda B-R (2002) Die Sentinel-Lymphonodektomie aus histopathologischer Sicht. *Akt Dermatol* 28: 273–278
- 10 Fink AM, Weihsengruber F, Spangl B et al (2005) S-classification of sentinel lymph node biopsy predicts the results of complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 15: 267–271
- 11 Van der Ploeg IMC, Kroon BB, Antonini N et al (2009) Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Ann Surg* 249: 1003–1007
- 12 Van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N et al (2009) Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node. *Ann Surg* 250: 301–304
- 13 Younan R, Bougrine A, Watters K et al (2010) Validation study of the s classification for melanoma patients with positive sentinel nodes: the Montreal experience. *Ann Surg Oncol* 17: 1414–1421
- 14 Meier A, Satzger I, Völker B et al (2010) Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes – An analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 116: 3178–3188
- 15 Murali R, Cochran AJ, Cook MG et al (2009) Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer* 115: 5026–5037
- 16 Dewar DJ, Newell B, Green MA et al (2004) The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 22: 3345–3349
- 17 Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG et al (2008) Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 26: 4296–4303
- 18 Kretschmer L, Bertsch HP (2009) Sentinel Lymphonodektomie, komplette regionale Lymphadenektomie oder keine Lymphknoten Chirurgie? Wie sind die Ergebnisse des Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 zu interpretieren? *Akt Dermatol* 35: 79–83
- 19 Starz H, Bader C, Siedlecki K et al (2009) Prognosefaktoren und Verlaufsdaten von 179 Melanompatienten mit Befall der Sentinel-Lymphknoten (SLNs). *JDDG* 7(Suppl 4): 166

## Tumormarker

*R. Hein, C. Berking, W. Stolz*

In den letzten Jahren ist die molekulare Information über Prognose und Verlauf des malignen Melanoms regelrecht explodiert. Vor allem die Anwendung der DNA-Mikroarray-Technik zur Erstellung von Genexpressionsprofilen hat eine Zunahme des Wissens erbracht und eine Fülle von neuen experimentellen Biomarkern sind in diesem Zusammenhang publiziert worden [1]. Jedoch hat keiner dieser Marker bisher die Routinediagnostik erreicht, unter anderem weil die Validierung auf breiterer Ebene fehlt oder die Technik zu aufwendig ist.

Tumormarker sind im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten zirkulierende Makromoleküle, deren Auftreten oder Konzentrationsänderung in Beziehung mit der Entstehung und dem Wachstum von malignen Tumoren stehen. Idealerweise sezernieren Tumorzellen die Signalsubstanz erst nach ihrer malignen Transformation. Ein Tumormarker sollte möglichst tumorspezifisch sein, d. h. ein Wert oberhalb eines sogenannten Schwellenwertes (= oberer Grenzwert bei Gesunden) sollte ein Hinweis auf Tumorstadium sein. Für die Interpretation von Tu-

mormarkern gilt, dass ein Einzelwert in der Regel nicht aussagekräftig ist, sondern die Tumormarkerkinetik bzw. der zeitliche Verlauf verschiedener Einzelwerte. Ein Spiegelabfall bedeutet Tumorreduktion oder Tumorfreiheit, während Spiegelpersistenz oder Spiegelanstieg mit einem Rezidiv oder Metastasierung assoziiert ist.

Gezielte Blutuntersuchungen zur sensitiven Früherkennung von Melanommetastasen waren bisher nicht erfolgreich. Eine Übersicht über mögliche Tumormarker beim malignen Melanom wird in Tabelle 1 gegeben.

Von größerer Bedeutung für Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkkrankung (Stadium III und Stadium IV) sind neben der unspezifischen LDH (Lactatdehydrogenase) und dem C-reaktiven Protein (CRP) die im peripheren Blut nachweisbaren Proteine S100 $\beta$  und MIA (melanoma inhibitory activity). Letztere sind in den 1990er-Jahren in verschiedenen klinischen Studien bei Melanompatienten ausgiebig evaluiert worden. Sie haben sich als unabhängige

*Tabelle 1.* Mögliche serologische Tumormarker für das maligne Melanom.

Zytokine, Zytokinrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle	IL-6, IL-8, IL-10, s-IL-2-R, sICAM-1, sVCAM
Substanzen des Melaninstoffwechsels	5-S-Cysteinylidopa, 6-Hydroxy-5-Metoxyindol-2-Carboxylsäure Tyrosinase (RT-PCR)
Entzündungsparameter, Enzyme, Proteine	LDH, C-reaktives Protein, Serummatrixmetalloproteinase-2 Serum-Amyloid A
Melanomassoziierte Antigene	NSE, MIA, S100 $\beta$
IL., Interleukin; s-IL-R, löslicher Interleukin-2-Rezeptor; sICAM, „soluble intercellular adhesion molecule 1“; sVCAM, „soluble vascular cell adhesion molecule 1“; LDH, Lactatdehydrogenase; NSE, neuronspezifische Enolase; MIA, melanoma inhibitory activity; RT-PCR, „Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion“	

prognostische Tumormarker etabliert und werden mittlerweile routinemäßig über kommerziell erhältliche Kits im Rahmen der Melanomnachsorge bestimmt.

## MIA

Das Protein MIA (melanoma inhibitory activity) wurde erstmals im Zellkulturüberstand der Melanomzelllinie HTZ-19d von der Arbeitsgruppe um *Bogdahn* nachgewiesen [2, 3]. Bei MIA handelt es sich um ein kleines (11 kDa) Protein, welches von Melanomzellen in den Extrazellulärraum sezerniert wird. Funktionelle Analysen zeigen, dass MIA eine wichtige Rolle bei der Regulation der Zelladhäsion spielt und die Metastasierung von malignen Melanomen fördert.

Bei der Analyse verschiedener Krebsarten zeigte sich eine ausgeprägte, spezifische Expression von MIA in melanozytären Tumoren. In Normalgewebe wurde MIA nur in differenzierten Knorpelzellen gefunden, nicht jedoch in Melanozyten, Fibroblasten oder Keratinozyten aus normaler Haut [4, 5]. Im Vergleich zwischen Haut, melanozytären Nävi, primären Melanomen und Melanommetastasen korrelierte der Anstieg der MIA-Expression mit der Progression der Erkrankung. Da es sich bei MIA um ein sezerniertes Protein handelt, kann es im Serum von Melanompatienten nachgewiesen werden und eignet sich aufgrund seines spezifischen Expressionsmusters als Tumormarker für das maligne Melanom [6, 7].

Die MIA-Serumwerte können mit Hilfe eines quantitativen, nicht radioaktiven ELISA gemessen werden.

In mehreren Kontrollgruppen von gesunden Spendern konnte gezeigt werden, dass die MIA-Werte einer Gauß-Verteilung folgen. Im eigenen Klinikum wurde der obere Normalwert entsprechend der 97. Perzentile auf 10,0 ng/ml festgelegt.

Bei 94 % der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom im Stadium III oder IV wurden präoperativ positive MIA-Serumwerte gemessen. 8 % der Seren von Patienten mit Primärtumoren im Stadium I und 25 % mit Primärtumoren im Stadium II waren MIA-positiv. Eine Steigerung der MIA-Serumwerte durch eine Aktivierung des Immunsystems konnte ausgeschlossen werden [8]. Bei Patienten

mit metastasierenden Mamma-, Prostata- oder Kolonkarzinomen fanden sich nur in wenigen Fällen, und zwar im Finalstadium der Erkrankung, erhöhte MIA-Serumwerte [9].

Bei der Untersuchung von Patienten mit malignem Melanom im Stadium I oder II ergab sich keine Korrelation zwischen den gemessenen MIA-Serumwerten und der Tumordicke [10]. Weiterführende Studien müssen klären, ob dünne Primärtumoren mit hoher MIA-Expression eine schlechtere Prognose bedeuten als Primärtumoren mit geringer MIA-Expression.

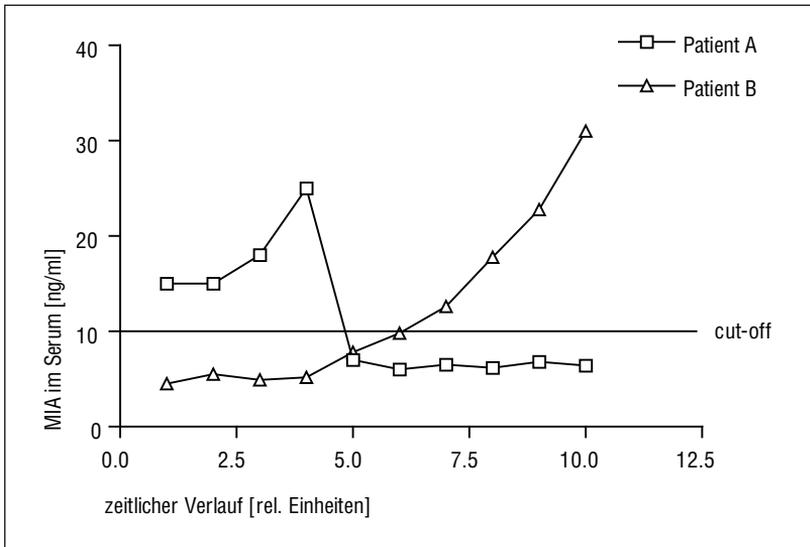
Nach chirurgischer Entfernung von Melanommetastasen bei Patienten im Stadium III und IV kann ein deutlicher Abfall der MIA-Serumwerte gemessen werden. Exemplarisch zeigt sich dies in Abbildung 1 bei den Patienten (A) mit isolierten Leberfiliae. Nach chirurgischer Entfernung der Metastasen ließ sich bereits nach 3 Tagen ein deutlicher Abfall der Serumwerte verfolgen. Bei den Patienten (B) spiegelt die kontinuierliche Zunahme der MIA-Serumwerte eine fortschreitende Metastasierung wider (Leber-, Lungen- und Hirnmetastasen). Ähnliche Verlaufskurven lassen sich auch für S100 $\beta$  erstellen.

Im Therapieverlauf zeigten sinkende MIA-Werte bei Melanompatienten ein Ansprechen auf Therapie an, wohingegen bei Therapieresistenz die MIA-Werte im Serum anstiegen [11]. Diese Daten weisen darauf hin, dass eine Veränderung der Tumorlast über die Bestimmung von MIA im Serum verfolgt werden kann.

MIA wird im Normalgewebe nur im Knorpel gefunden. Bei der Serumbestimmung sind daher rheumatische Erkrankungen zu berücksichtigen [12]. Auch bei Kindern und Schwangeren kommen erhöhte Werte vor [13].

## S100 $\beta$

S100-Proteine sind eine Gruppe kalziumbindender saurer Proteine, denen unter anderem eine Rolle bei der Entfaltung der intrazellulären Botenfunktionen von Kalzium zukommt. Man kennt heute mindestens 17 verschiedene S100-Proteine. S100 ist ein seit Längerem etablierter immunhistopathologischer Marker zur Identifizierung maligner Melanome [14, 15]. Zusätzlich hat sich S100 als Serummarker für das maligne Melanom etabliert. Mehrere Studien be-



*Abbildung 1.*  
Verlauf des Serumtumormarkers MIA bei zwei Patienten mit malignem Melanom. Patient A: dramatischer Abfall des MIA-Wertes nach Entfernung von Lebermetastasen. Patient B: Kontinuierliche Zunahme des MIA-Wertes bei beginnender Metastasierung.

legen seine Bedeutung in der Ausbreitungsdiagnostik und als Therapie-Verlaufsparemeter, wenn auch mit Einschränkungen [16–18].

Für die Melanomdiagnostik ist insbesondere das S100 $\beta$ -Protein (S100 $\beta$ -Kette) interessant. Dieses wird von einer Genregion auf Chromosom 21 kodiert und formt Homodimere, die aus zwei S100 $\beta$ -Molekülen ( $\beta\beta$ -Homodimere) bestehen, oder Heterodimere, die durch Assoziation mit dem S100-A1-Protein ( $\alpha\beta$ -Heterodimere) gebildet werden können. Die  $\beta\beta$ -Homodimere werden vornehmlich in Schwann-Zellen, Astrozyten und Gliazellen gebildet, die  $\alpha\beta$ -Heterodimere findet man in Melanozyten, Adipozyten und Chondrozyten [19–21]. Die Bestimmung von S100 $\beta$  im Serum erfolgte früher immunradiometrisch, später immunluminometrisch, heute vorzugsweise durch ELISA [22, 23]. Bei diesen Verfahren werden hochspezifische monoklonale Antikörper eingesetzt, die ausschließlich die Isoformen S100 $\beta\beta$  und S100 $\alpha\beta$  detektieren. Als Referenzbereich gelten S100 $\beta$ -Werte  $< 0,12 \mu\text{g/l}$  bzw.  $0,10 \mu\text{g/l}$ .

Die Aussagekraft der S100-Bestimmung wird durch falsch negative oder falsch positive Werte bei anderen Krebserkrankungen, renaler Insuffizienz, kardiovaskulären Eingriffen und vor allem zerebralen Schädigungen und Polyneuropathien eingeschränkt [24, 25]. Außerdem ist zu beachten, dass innerhalb

von 8 Stunden nach Blutabnahme das Serum isoliert und analysiert oder eingefroren werden muss [26].

### Lactatdehydrogenase (LDH)

Die LDH ist ein zytoplasmatisches Enzym und Bestandteil aller Gewebe. Bei bereits geringen Organschäden tritt sie vermehrt ins Plasma über und ist bei vielen pathologischen Zuständen erhöht. Bereits in den frühen 1950er-Jahren wurde über erhöhte LDH-Werte bei Melanompatienten berichtet [27]. In den 1980er-Jahren hatte sich die Bestimmung der LDH als Indikator bei Lebermetastasen etabliert [28]. Mittlerweile weiß man, dass Melanompatienten mit erhöhten LDH-Werten ein reduziertes Gesamtüberleben haben [29], sodass die LDH heute als negativer prognostischer Marker dient bei Melanompatienten mit vorherrschender Lebermetastasierung. Die Bestimmung der LDH wurde inzwischen auch in die AJCC-Klassifikation integriert [30] (siehe Kapitel Stadieneinteilung des malignen Melanoms).

### C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist das klassische Akute-Phase-Protein zur Diagnostik einer Entzündung. Jedoch sind Fieber und Akute-Phase-Antwort auch häufig bei malignen Tumoren erhöht. Das beruht auf der Freisetzung von Zytokinen aus dem Tumor, von einwandernden Ma-

krophagen oder einer vorliegenden Gewebsnekrose. Erhöhte und ansteigende CRP-Konzentrationen weisen auf eine schlechte Prognose und häufig eine Metastasierung hin. So deuten erhöhte CRP-Werte bereits auf eine Metastasierung hin, während die LDH-Werte noch im Normbereich liegen [31]. Auch in Kombination mit neuen biologischen Tumormarkern, wie dem Serum-Amyloid A, scheint dem CRP eine prognostische Bedeutung zuzukommen [32].

### Schlussfolgerung

Die bisherigen Daten belegen, dass MIA, S100 $\beta$ , LDH und CRP im Serum von Melanompatienten diagnostisch oder prognostisch relevante Tumormarkern darstellen. Sie können zur Verlaufskontrolle bei Patienten im Stadium IIB, III und IV in der Tumornachsorge und zum Therapiemonitoring herangezogen werden. Allerdings ist die Bestimmung von Einzelwerten meist weniger aussagekräftig als die der Tumormarkerkinetik und ihre Bedeutung bleibt wegen des häufigen Vorkommens von falsch positiven und falsch negativen Werten eingeschränkt.

### Literatur

- Gogas H, Eggermont AM, Hauschild A et al (2009) Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol* 6: 8–13
- Bogdahn U, Apfel R, Hahn M et al (1989) Autocrine tumor cell growth inhibiting activities from human malignant melanoma. *Cancer Res* 49: 5358–5363
- Blesch A, Bosserhoff A-K, Apfel R et al (1994) Cloning of a novel malignant melanoma-derived growth regulatory protein, MIA. *Cancer Res* 54: 5695–5701
- Dietz U, Sandell LJ (1996) Cloning of a retinoic acid-sensitive mRNA expressed in cartilage and during chondrogenesis. *J Biol Chem* 271: 3311–3316
- Bosserhoff AK, Kondo S, Moser M et al (1997) The mouse MIA/CD-RAP gene: Structure, chromosomal localization and expression in cartilage and chondrosarcoma. *Dev Dyn* 208: 516–525
- Bosserhoff AK, Kaufmann M, Kaluza B et al (1997) MIA, a novel serum marker for progression of malignant melanoma. *Cancer Res* 57: 3149–3153
- Hein R, Bosserhoff A, Ring J (2006) Tumormarker beim malignen Melanom. *Deutsches Ärzteblatt* 103: A943–A948
- Bosserhoff AK, Golob M, Büttner R et al (1998) MIA (melanoma inhibitory activity) – Biologische Funktion und klinische Relevanz beim malignen Melanom. *Hautarzt* 49: 924–928
- Bosserhoff AK, Moser M, Hein R et al (1999) In situ expression patterns of melanoma-inhibiting activity (MIA) in melanomas and breast cancers. *J. Pathol* 187: 446–454
- Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff AK et al (2000) MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res* 20: 5041–5044
- Guba M, Steinbauer M, Ruhland V et al (2002) Elevated MIA serum levels are predictors of poor prognosis after surgical resection of metastatic malignant melanoma. *Oncol Rep* 9: 981–984
- Muller-Ladner U, Bosserhoff AK, Dreher K et al (1999) MIA (melanoma inhibitory activity): a potential serum marker for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38: 148–154
- Bosserhoff AK, Kuster H, Hein R (2004) Elevated MIA levels in the serum of pregnant women and of children. *Clin Exp Dermatol* 29: 628–629
- Gaynor R, Irie R, Morton D et al (1980) S100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* 286: 400–401
- Böni R, Burg G, Dogouglu A et al (1997) Immunohistochemical localization of the Ca<sup>2+</sup>-binding S100 proteins in normal human skin and melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 137: 39–43
- von Schoultz E, Hansson LO, Djureen J et al (1996) Prognostic value of serum analyses of S100 $\beta$ -protein in malignant melanoma. *Mel Res* 6: 133–137
- Kaskel P, Berking C, Sanders S et al (1999) S100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases. *J AM Acad Dermatol* 41: 962–969
- Hauschild A, Engel G, Brenner W et al (1999) S100 $\beta$  protein detection in serum is significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 56: 338–344
- Schäfer BW, Heizmann CE (1996) The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *21: 134–140*
- Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A et al (1995) The S100 protein family: history and expression. *Brain Res Bull* 4: 417–429
- Donato R (2003) Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Res and Tech* 60: 540–551
- Wollina U, Karte K, Hipler UC et al (2000) Serum protein S100 beta in patients with malignant melanoma detected by an immunoluminometric assay. *J Cancer Res Clin Oncol* 126: 107–110
- Alber B, Hein R, Garbe et al (2005) Multicenter evaluation of the analytical and clinical performance of the Elecys S100 immunoassay in patients with malignant melanoma. *Clin Chem Lab Med* 43: 557–563
- Molina R, Navarro J, Fillela X et al (2002) S100 protein serum levels in patients with benign and malignant disease: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol* 23: 39–44

- 25 Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M et al (2001) S100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 18: 491–498
- 26 Djukanovic D, Hofmann U, Sucker A et al (2001) Melanoma tumor markers S100 $\beta$  and MIA: evaluation of stability in serum and blood upon storage and processing. *Br J Dermatol* 145: 1030–1301
- 27 Hill BR, Levi C (1954) Elevation of a serum component in neoplastic disease. *Cancer* 14: 513–515
- 28 Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL (1983) LDH and melanoma. *Cancer* 51:840–843
- 29 Compora E, Repetto L, Giuntini P et al (1988) LDH in the follow-up of stage I malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 277–278
- 30 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S et al (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206
- 31 Deichmann M, Kahle B, Moser K et al (2004) Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. *Br J Cancer* 91: 699–702
- 32 Findeisen P, Zapatka M, Peccerella T et al (2009) Serum Amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. *J Clin Oncol* 27: 2199–2208

## Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik

M. Weiss, T. Pfluger

### Morphologische Verfahren: Sonografie, Computertomografie (CT), Kernspintomografie (MRT)

In frühen Stadien mit geringen Tumordicken steht die körperliche Untersuchung im Vordergrund, da eine umfassende bildgebende Diagnostik häufig zu falsch positiven Befunden führt, jedoch bei der Tumorsuche keine zusätzliche Sicherheit bietet. Bei erhöhtem Metastasierungsrisiko (hohe Tumordicke, Ulzeration und hohe Mitoserate des Primärtumors, Lymphknotenmetastasierung), beziehungsweise in fortgeschrittenen Tumorstadien (ab Stadium II) wird allerdings eine regelmäßige morphologische Bildgebung in 3- bis 12-monatlichen Abständen empfohlen (siehe auch Kapitel Nachsorge bei Patienten mit malignen Melanomen). Konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax und die Sonografie der regionären Lymphknotenstationen sowie der abdominalen Organe stellen die Basisuntersuchungen zur Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen des malignen Melanoms dar; beide Untersuchungsverfahren können kostengünstig und mit relativ geringem Aufwand durchgeführt werden. Bei bereits metastasierten Melanomen (Stadium III und IV) wird zusätzlich zur Lymphknotenultraschalluntersuchung eine weitergehende Bildgebung empfohlen; hier bieten sich als geeignete Methoden die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) an [1–3].

Die Ganzkörper-CT wird in mehreren Studien als gut geeignete Methode zum Auffinden von Metastasen in den inneren Organen, der Haut, den Knochen, den Lymphknoten und vor allem in der Lunge erachtet. In der Lunge stellen sich Rundherde ab einer Größe von nur 1–2 mm dar. Deutliche Limitationen der CT zeigen sich jedoch beim Auffinden von Hirnfiliae. Die MRT bewies in mehreren Studien eine der CT vergleichbare Sensitivität bezüglich der Metasta-

senuche in den inneren Organen und Lymphknotenregionen. Lediglich bei der Darstellung von Lungenfiliae zeigt die MRT deutliche Defizite. Hirnfiliae werden in der MRT gut dargestellt, hier ist die MRT der CT deutlich überlegen [1, 4–6].

Aufgrund der geringen Trefferquote zur Detektion hämatogener Metastasen wird der Einsatz radiologischer Verfahren im Zeitalter der Wächterlymphknoten (Sentinel lymph node)-Diagnostik in der neueren Literatur kritisch diskutiert. In der Studie von *Miranda* et al. wurden 185 Patienten mit mindestens einem befallenen Wächterlymphknoten in Bezug auf eine hämatogene Metastasierung mit radiologischen Verfahren untersucht. Hierbei wurde nur bei einem bereits klinisch auffälligen Patienten eine Metastasierung entdeckt (0,5 %). Auf der anderen Seite entstanden durch das radiologische Staging in 18 % (Thorax CT), 14 % (Abdomen CT) und 6 % (MRT und CT des Gehirns) falsch positive Befunde. In Übereinstimmung mit der Literatur folgern die Autoren, dass auch bei einem tumorbefallenen Wächterlymphknoten die radiologische Bildgebung zur Detektion von hämatogenen Metastasen nur einen sehr limitierten Wert besitzt, sodass sich die Wertigkeit des radiologischen Stagings primär auf die Verlaufskontrolle gesicherter Metastasen sowie auf das Therapiemonitoring beschränkt [1–3].

### Funktionelle Verfahren: Positronenemissionstomografie (PET)

Metabolisch basierte Bildgebung mittels F-18-FDG-Positronenemissionstomografie (F-18-FDG-PET) findet zunehmend Anwendung in der Diagnostik maligner Melanome; in Ergänzung zur morphologisch ausgerichteten radiologischen Diagnostik

stellt die PET ein funktionsorientiertes bildgebendes Untersuchungsverfahren dar. Die Vorteile dieses Verfahrens in der Tumordiagnostik ergeben sich aus der Möglichkeit, durch die Markierung organischer Verbindungen mit radioaktiven Substanzen physiologische Aspekte von Tumoren zu untersuchen. Mit der PET ist es somit möglich, biochemische und physiologische Vorgänge innerhalb des menschlichen Körpers von außen zu erfassen. Durch den Einbau dieser „organischen“ Isotope ist keine Strukturveränderung und damit auch keine Veränderung biokinetischer Eigenschaften des markierten Moleküls zu erwarten. Die Verwendung von in der Nuklearmedizin typischen Bildrekonstruktionsverfahren ermöglicht die dreidimensionale Darstellung der regionalen Funktion des Gewebes und in Kombination mit Modellen zur Beschreibung der im Organismus ablaufenden Prozesse deren absolute Quantifizierung. Aufgrund der methodenbedingt eingeschränkten anatomischen Zuordnung der detektierten Läsionen sollte jedoch die Korrelation mit morphologischer Bildgebung erfolgen.

Der F-18-FDG-PET wird eine höhere Sensitivität beim metastasierenden malignen Melanom als den die morphologisch-orientierten bildgebenden Verfahren bescheinigt, wobei insbesondere Patienten mit Rezidivkrankungen von der zusätzlichen Anwendung der PET-Bildgebung profitieren. Insbesondere im Falle pathologischer Veränderungen, die mittels morphologischer Diagnostik nicht sicher als benigne bewertet werden können, ist der Einsatz der F-18-FDG-PET sinnvoll [7–14].

Aufgrund einiger Unzulänglichkeiten hinsichtlich des Studiendesigns in frühen Studien könnte die Nützlichkeit der PET in der Primärdiagnostik des malignen Melanoms jedoch möglicherweise überschätzt worden sein. Prospektive, präoperative Studien über Melanompatienten im Stadium I und II zeigen keinen signifikanten klinischen Benefit. Die F-18-FDG-PET wird nur in seltenen Ausnahmefällen zu einer höheren Stadieneinteilung von Melanompatienten im Frühstadium führen, welche bereits durch konventionelle Staging-Protokolle einschließlich nuklearmedizinischer Wächterlymphknoten-Detektion untersucht wurden [15–18].

Die Indikationen bestehen neben der Differenzierung zwischen Narbe und vitalem Tumorrest in der Rezidivdiagnostik sowie insbesondere in der Therapieverlaufskontrolle. Die Ganzkörper-PET erlaubt

dabei die gleichzeitige Darstellung proliferativer Tumormprozesse einschließlich einer möglichen Lymphknotenbeteiligung.

Eine interdisziplinäre Konsensuskonferenz zur klinischen Wertigkeit bescheinigt der PET bei Melanompatienten (Tumordicke > 1,5 mm) zur Erfassung von Lymphknoten- und Fernmetastasen einen wichtigen Stellenwert; dagegen besitzt die F-18-FDG-PET eingeschränkte Relevanz in der Primärdiagnostik des malignen Melanoms. Klinik, Histologie und Tumordicke sind trotz Fortschritten in der radiologischen und nuklearmedizinischen Diagnostik unabdingbare Parameter für die primäre therapeutische Entscheidung und die Vorhersagbarkeit des Risikos bezüglich einer (Fern-)Metastasierung, weshalb an nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren die Lymphszintigrafie zur Darstellung des Wächterlymphknotens von erheblicher klinischer Bedeutung ist [19].

Für die onkologische Diagnostik des Tumormetabolismus beim malignen Melanom hat sich der Einsatz von F-18-markierter Fluorodeoxyglukose aufgrund der bevorzugten Glukoseutilisation von Tumorgewebe als Tracer sehr bewährt. Mittels PET konnte die Dominanz der aeroben Glykolyse im Tumorgewebe bestätigt werden. F-18-FDG unterliegt als Stoffwechsel- bzw. Vitalitätsmarker einem metabolischen Trapping im Zielgewebe.

Die Sensitivität der FDG-PET wird wesentlich von der Auflösung moderner PET-Scanner bestimmt und liegt näherungsweise bei 6 mm. Angaben aus Studien mit statistisch akzeptablen Fallzahlen zur Sensitivität bewegen sich zwischen 74–93 %; für die Spezifität des Verfahrens finden sich Werte von 77–93 %. Erste Ergebnisse zur weiteren Verbesserung der Sensitivität durch zusätzlichen Einsatz anderer Tracer wie F-18-Dihydroxyphenylalanin (F-18-DOPA) oder weiterer F-18-markierter Peptidverbindungen wurden beschrieben [20, 21].

### **Kombinationsverfahren: PET-CT**

Die PET-CT verknüpft zwei unterschiedliche bildgebende Verfahren miteinander: die nuklearmedizinische PET und die radiologische CT. Dabei werden in einem Untersuchungsgang beide Verfahren in gleicher Patientenpositionierung durchgeführt; so-

mit können Ganzkörperuntersuchungen in einem einzigen Untersuchungsgang durchgeführt werden.

Die CT dient hierbei neben der Absorptionskorrektur der sicheren anatomischen Zuordnung, wodurch sich die Spezifität insbesondere der radiologischen CT signifikant verbessert. Die PET-CT ist also eine Fusionsbildgebung, die die anatomisch hochauflösende Darstellung der radiologischen Spiral-CT mit der spezifischen molekularen Bildgebung der nuklearmedizinischen PET kombiniert, wodurch PET-positive Läsionen besser von nicht pathologischen Stoffwechselsteigerungen diskriminiert werden können.

Neben der optimalen Fusion beider Datensätze, die zu einer deutlichen Steigerung der diagnostischen Aussage führt, liegen die Vorteile der kombinierten Bildgebung insbesondere auch im Patientenmanagement: eine Anmeldung, eine Untersuchung, ein Befund, eine Befunddemonstration [22, 23].

Nuklearmedizinisch-funktionelle bzw. radiologisch-morphologische Bildgebung stellen somit komplementäre, nicht konkurrierende, diagnostische Verfahren dar; dies spiegelt sich nicht zuletzt in der technischen Weiterentwicklung und stetigen Verbreitung moderner Kombinationsgeräte wider.

## Literatur

- Müller-Horvata C, Radnyb P, Eigentler T et al (2006) Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *European Journal of Cancer* 42: 342-350
- Miranda E, Gertner M, Wall J et al (2004) Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease; *Archives of Surgery* 139: 831-837
- Garbe C, Schadendorf D (2003) Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma; *Onkologie* 26: 241-246
- Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R et al (2004) Hochauflösendes Ganzkörperumorstaging unter Verwendung paralleler Bildgebung im Vergleich zur PET-CT – Erste Erfahrungen auf einem 32-Kanal-MRT-System. *Der Radiologe* 44: 889-898
- Vereecken P, Laporte M, Petin M et al (2004) Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 19: 66-73
- Krug B, Dietlein M, Groth W et al (2000) Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in malignant melanoma. *Acta Radiologica* 41: 446-452
- Gritters L, Francis I, Zasadny D et al (1993) Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 34: 1420-1427
- Steinert H, Huch-Boni R, Buck A et al (1995) Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 195: 705-709
- Damian D, Fulham M, Thompson E et al (1996) Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 6: 325-329
- Macfarlane D, Sondak V, Johnson T et al (1998) Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 16: 1770-1776
- Finkelstein S, Carrasquillo J, Hoffman J et al (2004) A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol* 11: 731-738
- Tyler D, Onaitis M, Kherani A et al (2000) Positron emission tomography scanning in malignant melanoma: clinical utility in patients with stage III disease. *Cancer* 89: 1019-1025
- Swetter S, Carroll L, Johnson et al (2002) Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 9: 646-653
- Holder W, White R, Zuger J et al (1998) Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 227: 764-771
- Wagner J (2006) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging: refining the indications. *Annals of Surgical Oncology* 13; 4: 444-446
- Mijnhout G, Hoekstra O, van Tulder M et al (2001) Systematic review of the diagnostic accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 91: 1530-1542
- Acland K, Healy C, Calonje E et al (2001) Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy for the detection of micrometastases of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 2674-2678
- Wagner J, Schauwecker D, Davidson D et al (2005) Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-d-glucose positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 104: 570-579
- Reske S, Kotzerke J (2001) FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Con-

- sensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med.* 28(11): 1707–1723
- 20 Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Burger C (2001) Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: a comparison of 6-[18F]fluoro-L-dopa with 18F-FDG and (15)O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med* 42(2): 257–258
- 21 Ren G, Liu Z, Miao Z et al (2009) PET of malignant melanoma using 18F-labeled metalloptides. *J Nucl Med.* 50(11): 1865–1872
- 22 Aukema T, Valde´s Olmos R, Korse C et al (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: 1657–61
- 23 Buck A, Herrmann K, Stargardt T et al (2010) Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med.* [Epub ahead of print]

## Operative Therapie des primären malignen Melanoms der Haut

C. Kunte, A. Konstantinow, B. Peters

Bei klinisch und auflichtmikroskopisch gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms ist die chirurgische Tumorexzision die Therapie der Wahl. Der Resektionsabstand richtet sich primär nach der Tumordicke. Falls klinisch und/oder auflichtmikroskopisch Zweifel an der Melanomdiagnose bestehen, erfolgt zunächst eine Exzision des Tumors klinisch im Gesunden (Exzisionsbiopsie) mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung. Bei histologisch gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms erfolgt eine Nachexzision mit einem Sicherheitsabstand entsprechend der festgestellten Tumordicke. Da in der Mehrzahl der malignen Melanome eine sichere präoperative Diagnose zu stellen ist, ist oft ein einzelntages chirurgisches Vorgehen (gegebenenfalls mit gleichzeitiger Entfernung des Sentinel-Lymphknotens) möglich, vorteilhaft und empfehlenswert.

Zur präoperativen Tumordickenbestimmung sollte mit hochauflösendem und hochfrequentem Ultraschall (20 MHz) die Tumordicke bestimmt werden. Des Weiteren sollten entsprechend den Leitlinien Staginguntersuchungen zum Ausschluss einer bereits erfolgten Metastasierung durchgeführt werden. Der Umfang der Staginguntersuchungen richtet sich nach der Tumordicke und dem hierdurch gegebenen Metastasierungsrisiko. Bei allen Patienten mit malignen Melanomen sollte primär eine sonografische Untersuchung der regionären Lymphknoten erfolgen. Bei Tumordicken  $\geq 1$  mm wird eine Sonografie des Abdomens und eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie die Bestimmung von S100 im peripheren Blut empfohlen. Bei Hochrisikotumoren erfolgt darüber hinaus eine CT-Untersuchung von Hals, Thorax und Abdomen sowie eine NMR-Unter-

suchung des Schädels (siehe auch Kapitel Nachsorge bei Patienten mit malignen Melanomen).

Sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Melanoms Metastasen nachweisbar, erfolgt die chirurgische Tumorentfernung mit einem reduzierten Sicherheitsabstand (makroskopisch in sano).

Bei primär nicht metastasiertem malignem Melanom richtet sich die Größe des Sicherheitsabstandes nach der Dicke des Primärtumors. Große randomisierte Studien haben jedoch keinen Einfluss der Größe des Sicherheitsabstandes auf das Risiko der Fernmetastasierung und auf das Gesamtüberleben gezeigt. Allerdings besteht bei zu kleinem Sicherheitsabstand ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Lokalrezidiven. Entsprechend der Leitlinien erfolgt auch im Bereich des Tumorzentrums München eine operative Entfernung des malignen Melanoms entsprechend einer abgestuften Exzisionsstrategie mit einem Sicherheitsabstand nach allen Seiten von 0,5 bis 2 cm (Tabelle 1). Die Indikation zu einer Sentinel-Lymphknoten (SLN)-Exstirpation wird ab einer Tumordicke  $\geq 1$  mm gestellt.

Tabelle 1. Abgestufte Exzisionsstrategie im klinischen Stadium I und II.

Tumordicke	Sicherheitsabstand <sup>a</sup>
In situ	0,5 cm
$\leq 2$ mm	1 cm
$> 2$ mm	2 cm

<sup>a</sup> Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wird die Wahl des nächsthöheren Sicherheitsabstandes empfohlen

Ein nächsthöherer Sicherheitsabstand und eine Sentinel-Lymphonodektomie werden auch bei Tumordicken  $< 1$  mm erwogen, wenn weitere Risikofaktoren am Primärtumor, wie Ulzeration oder erhöhte Mito-serate ( $\geq 1/\text{mm}^2$ ), histologisch nachweisbar sind.

Die operative Versorgung ist in aller Regel in Lokalanästhesie möglich. Der Defektverschluss kann je nach Lokalisation des Tumors und der Elastizität der Haut in der Tumorumgebung durch Dehnungsplastik mit primärem Wundverschluss, Lappen- oder Verschiebeplastik vorgenommen werden. Bei bestimmten Lokalisationen wie den distalen Extremitäten ist eine Defektversorgung häufig nur durch freie Hauttransplantate möglich. Beim Lentigo-maligna-Melanom im Kopf-Hals-Bereich, in der Genital- und Analregion und in akraler Lokalisation kann die mikrografische Chirurgie im Paraffinschnitt-Verfahren mit reduziertem anatomisch angepasstem Sicherheitsabstand angewandt werden. Die vollständige Exzision ist durch eine lückenlose Schnitttrandkontrolle zu sichern. Bei Patienten mit Lentigo maligna im Gesicht kann eine Radiotherapie alternativ zur Operation eingesetzt werden.

Bei fehlendem Nachweis einer Mikrometastasierung (oder nach v. Akkooi et al. auch bei einer Mikrometastasierung unter 0,1 mm) im Sentinel-Lymphknoten sind keine weiteren operativen Maßnahmen an der regionalen Lymphknotenstation indiziert. Bei Nachweis einer Mikrometastasierung im Sentinel-Lymphknoten wird eine Ausräumung der entsprechenden Lymphknotenstation (radikale Lymphadenektomie) durchgeführt. Allerdings ist bisher nicht durch Studien gesichert, dass dieses Vorgehen einen prognostischen Überlebensvorteil bringt.

Sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms bereits Fernmetastasen gegeben (Stadium IV), erfolgt lediglich eine Exzision des Primärtumors in toto ohne größeren Sicherheitsabstand. Bei Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen (Stadium IIIB) erfolgt eine Exzision mit Sicherheitsabstand sowie eine therapeutische Dissektion der regionären Lymphknoten (radikale Lymphadenektomie) (siehe Kapitel Chirurgische Therapie bei regionärer Metastasierung). Bei Vorliegen von Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen (Stadium IIIA) zum Zeitpunkt der Primärdiagnose erfolgt die Exzision des Tumors mit Sicherheitsabstand sowie eine möglichst vollständige operative

Entfernung aller Metastasen im Gesunden. Zugleich sollten bildgebende diagnostische Untersuchungen (Lymphknotenultraschall, CT Hals, Thorax und Abdomen, NMR Schädel oder gegebenenfalls PET-CT Ganzkörper) zum Ausschluss weiterer Metastasen erfolgen.

Bei einzelnen Patienten mit Melanomen an den Extremitäten können zum Zeitpunkt der Diagnose oder im Verlauf der Erkrankung so zahlreiche In-transit-Metastasen auftreten, dass deren vollständige operative Entfernung kaum zu erreichen ist. Bei diesen Patienten können lokale palliative Verfahren (unter anderem Kryotherapie, Lasertherapie, Elektrochemotherapie) oder auch systemische Chemotherapien angewendet werden. Zur Anwendung kommen auch Kombinationstherapien wie die topische Kontaktsensibilisierung mit Diphenylcyclopropenon (DCP) in Verbindung mit einer systemischen Chemotherapie mit DTIC. Weiterhin kommen lokoregionäre Verfahren wie die isolierte Extremitätenperfusion oder eine Bestrahlung in Betracht.

## Literatur

- 1 Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE et al (2009) Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 60: 872–875
- 2 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206
- 3 Berk DR, Johnson DL, Uzieblo A et al (2005) Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: the Stanford experience, 1997–2004. *Arch Dermatol* 141: 1016–1022
- 4 Garbe C, Eigentler TK (2007) Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 17: 117–127
- 5 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al (2008) Short German guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 6 Suppl 1: S9–S14
- 6 Gershenwald JE, Colome MJ, Lee JE et al (1998) Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16: 2253–2260
- 7 Krag GN, Meijer SJ, Weaver EL (1995) Minimal access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 130: 654–658
- 8 Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M et al (2004) Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 40: 212–218

- 9 Kunte C, Schuh T, Pfützner W et al (2009) The use of high-resolution ultrasonography for preoperative detection of metastases in sentinel lymph nodes of patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 35: 1757–1765
- 10 Mandala M, Imberti GL, Piazzalunga D et al (2009) Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I–II AJCC skin melanoma: Outcome analysis from a single-institution prospectively collected database. *Eur J Cancer* 45: 2537–2545
- 11 Morton DL, Wen DR, Cochran AJ (1992) Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to routine elective lymphadenectomy or „watch and wait“. *Surg Oncol Clin North Am* 1: 247–259
- 12 Morton DL, Wen DR, Wong JH et al (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392–399
- 13 Morton DL, Thompson JF, Essner Ret al (1999) Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 230: 453–463
- 14 Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF et al, 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
- 15 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al (2006) MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355: 1307–1317
- 16 Ollila DW, Ashburn JH, Amos KD et al (2009) Metastatic melanoma cells in the sentinel node cannot be ignored. *J Am Coll Surg* 208: 924–929; discussion 929–930
- 17 Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer SJ et al (1997) Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma-probe and vital dye guidance. *World J Surg* 21: 788–793
- 18 Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ et al (2002) U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 146: 7–17
- 19 Roka F, Kittler H, Cuzig P et al (2005) Sentinel node status in melanoma patients is not predictive for overall survival upon multivariate analysis. *Br J Cancer* 92: 662–667
- 20 Ross MI (2006) New American Joint Commission on Cancer staging system for melanoma: prognostic impact and future directions. *Surg Oncol Clin N Am* 15: 341–352
- 21 Rossi CR, Pasquali S, Mocellin S (2008) Actual false-negative rate prompts the routine use of ultrasound scan before and after sentinel node biopsy in melanoma. *Ann Surg Oncol* 15: 2976–2977
- 22 Schmid-Wendtner MH, Dill-Mueller D (2008) Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 27: 44–51
- 23 Serrone L, Solivetti FM, Thorel MF et al (2002) High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res* 12: 287–290
- 24 Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM et al (1993) Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 34: 1435–1440
- 25 van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C et al (2006) Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 17: 1578–1585
- 26 Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, Muller MG et al (2003) Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 21: 1057–1065
- 27 Wong SL, Brady MS, Busam KJ et al (2006) Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 13: 302–309

## Indikation und Technik der Sentinel-Lymphonodektomie

C. Kunte, A. Konstantinow, R. Cipic

Neben der Tumordicke ist der Lymphknotenstatus hinsichtlich Makro- oder Mikrometastasen im regionalen Abflussgebiet für die Prognose der Melanom-erkrankung von entscheidender Bedeutung. Zur Entfernung von klinisch nicht manifesten, okkulten regionalen Lymphknotenmetastasen wurde bis vor etwa 20 Jahren eine elektive Lymphknotendisektion des regionalen Abflussgebietes durchgeführt. Retrospektive und prospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass lediglich bei einzelnen Untergruppen der behandelten Melanompatienten ein Nutzen dieses Eingriffs vorhanden war. Die elektive Lymphknotendisektion erbrachte allerdings ein Staging der behandelten Patienten, da sich in etwa 25 % der operierten Patienten okkulte Metastasen bei der histopathologischen Untersuchung der entfernten Lymphknoten zeigten. Diese wichtige Erkenntnis wurde aber durch eine Großzahl (75 %) unnötiger operativer Eingriffe erkaufte, deren Komplikationen je nach Region (inguinal bis zu 40 %, axillär bis zu 25 %) relativ hoch waren, mit der Folge teils starker Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

1992 wurde von *Morton* et al. die Methode der Sentinel-Lymphonodektomie eingeführt. Die theoretische Grundlage dieses Verfahrens basiert auf der Annahme, dass es zu jedem Punkt des Integumentes spezifische kutane Lymphabstrombahnen gibt, die zu einem oder mehreren Lymphknoten in der regionalen Filterstation führen. Zur Darstellung dieser Lymphabstromwege, ausgehend von einem Primärtumor, wurde zunächst Patentblau verwendet, später radioaktiv markierte Kolloide. Der sich in der Region als erste darstellende Lymphknoten wird im Englischen mit „sentinel lymph node“ (SLN) und im Deutschen mit Sentinel-Lymphknoten oder Wäch-

terlymphknoten bezeichnet. Dieser Lymphknoten wird als erste Filterstation für Farbstoff, radioaktives Kolloid wie auch vom Primärtumor lymphogen abgeschwemmte Melanomzellen angesehen. Durch Exstirpation dieses Lymphknotens mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung lassen sich Aussagen über das Vorhandensein von mikrometastatischen Absiedelungen in der regionalen Lymphknotenstation machen.

### Methode der Sentinel-Lymphonodektomie

Das Verfahren besteht aus drei Einzelschritten:

1. In der Umgebung des Primärtumors oder der Narbe nach Exzisionsbiopsie wird ein radioaktiver Marker (99m-Technetium) intradermal injiziert. Durch dynamische Lymphabstrom-Szintigrafie mit der Gamma-Kamera wird der regionale Lymphabstrom dargestellt. Neben den drainierenden Lymphbahnen kommt in der regionalen zugeordneten Lymphknotenstation ein Punctum maximum mit Anreicherung des radioaktiven Markers zur Darstellung. Diese maximale Anreicherung entspricht dem Sentinel-Lymphknoten. Die Lokalisation des Lymphknotens wird auf der Haut markiert.
2. Vor dem operativen Eingriff wird entsprechend der radioaktiven Markierung um den Primärtumor beziehungsweise um die Narbe, bei Zustand nach Exzision des Primärtumors, ein Farbstoff wie z. B. Patentblau V injiziert. Dies ist unbedingt zu empfehlen, da dies zu einer höheren Detektionsrate des Sentinel-Lymphknotens führt. Im Bereich des nuklearmedizinisch markierten Areals wird mit einer für 99m-Technetium kollimierten

Messsonde das Areal nachgemessen und die Lokalisationsangabe überprüft. Über eine kleine Inzision wird unter Führung der Messsonde der speichernde Sentinel-Lymphknoten aufgesucht und exstirpiert. In circa 25 % der Fälle finden sich noch weitere radioaktiv markierte Lymphknoten, die in gleicher Sitzung entfernt werden sollten. Empfohlen wird die Exstirpation aller Lymphknoten, die 10 % der Aktivität des am stärksten radioaktiv markierten Lymphknotens besitzen, und von Lymphknoten, die nur blau, aber nicht radioaktiv markiert sind.

- Der Eingriff ist beendet, wenn sich keine nennenswerten radioaktiven Impulse mehr im Operations situs nachweisen lassen. Der oder die entfernten Lymphknoten werden in Stufenschnitten histopathologisch untersucht, wobei neben der HE-Färbung immunhistochemische Methoden (z. B. S-100, HMB-45, NKiC3, Melan A) unabdingbar sind. Okkulte Mikrometastasen können durch das Zusammenfügen der Ergebnisse aller Färbungen erkannt werden. Als weitere Verfeinerung der Diagnostik kann die „Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion“ zum Nachweis von Tyrosinase-mRNA angewendet werden. In der Routinediagnostik ist dieses Verfahren allerdings nicht hinreichend etabliert.

### Indikation der Sentinel-Lymphonodektomie

Empfohlen wird die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens ab einer Primärtumordicke von 1 mm. Beim Vorliegen weiterer ungünstiger Prognoseparameter (Mitoserate/mm<sup>2</sup> ≥ 1; Ulzeration des Primärtumors) kann auch bei geringeren Tumordicken eine Sentinel-Lymphonodektomie erwogen werden. Das Vorhandensein von Regression des Primärtumors stellt nach heutiger Sicht kein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung im Sentinel-Lymphknoten dar.

Hilfreich zur präoperativen Diagnostik und Tumordickenmessung kann die Sonografie sein. Für nicht voroperierte Patienten verspricht die Methode eine höhere Sensitivität. Bei nicht zu großen tumorbedingten Voroperationen sind keine nachteiligen Folgen für die Aussagekraft der Methode bekannt.

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass selbst bei Exzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand (1 cm oder mehr) mit anschließendem

Wundverschluss oder Transplantaten die Markierung und SLN-Exstirpation nicht beeinträchtigt waren.

Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist die Detektionsrate der Sentinel-Lymphknoten nach Literaturangaben geringer und das Morbiditätsrisiko größer. Auf der anderen Seite finden sich zum Teil höhere Raten positiver Sentinel-Lymphknoten. Bei Tumoren in unmittelbarer Nähe zu den regionalen Lymphknotenstationen lassen sich die Sentinel-Lymphknoten oftmals aufgrund von Überstrahlungsartefakten erschwert identifizieren.

### Ergebnisse der Sentinel-Lymphonodektomie

Die nuklearmedizinische Identifikationsrate des Sentinel-Lymphknotens ist hoch (über 90 %). Die intraoperative Detektionsrate mit der Gamma-Sonde liegt bei etwa 97 %. Bei der histopathologischen Untersuchung (HE, S-100, HMB-45, NKiC3, Melan A) konnten in Übereinstimmung mit der diesbezüglichen Literatur im Tumorzentrum München in 25 % der Patienten okkulte Mikrometastasen nachgewiesen werden. Es gibt Hinweise, dass Mikrometastasen mit einer Größe < 0,1 mm prognostisch mit negativen Sentinel-Lymphknoten gleichgesetzt werden können. Die Datenlage ist allerdings widersprüchlich, sodass auch in solchen Fällen die Indikation zur regionalen Lymphknotendisektion gestellt werden kann.

Den Patienten mit positiven Sentinel-Lymphknoten wird eine regionale Lymphknotendisektion empfohlen. Die histopathologische Untersuchung dieser Dissektate zeigt in etwa 12 % einen metastatischen Befall nachgeordneter Lymphknoten.

Ob allerdings durch die Sentinel-Lymphonodektomie die Prognose verbessert werden kann oder aber nur die Morbidität erhöht wird, wird kritisch diskutiert und muss noch durch derzeit laufende prospektive Studien gezeigt werden.

In jedem Fall zeigt sich allerdings, dass das Ergebnis der histologischen Untersuchung des Wächterlymphknotens eine wichtige prognostische Bedeutung hat und die Rezidivfreiheit im regionären Lymphabstromgebiet verbessert.

In einer zuletzt von *Satzger* et al. veröffentlichten Kohortenstudie konnte ein Überlebensvorteil für

Melanompatienten mit Sentinel-Lymphonodektomie im Vergleich zu Melanompatienten ohne Sentinel-Lymphonodektomie gezeigt werden.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die bereits 2006 von *Morton et al.* veröffentlichte prospektive Studie zumindest für die Subgruppe der Patienten, bei denen eine Progression eintritt. Die Autoren konnten so die Daten von *Kretschmer et al.* aus dem Jahr 2004 bestätigen.

### Zusammenfassung der bisherigen Resultate

Mit dem minimalinvasiven Eingriff der Sentinel-Lymphonodektomie kann ein hochsensitives Staging der Melanompatienten im Stadium I und II vorgenommen werden. Hierdurch eröffnet sich die frühzeitige Indikationsstellung zu immun- und chemotherapeutischen Therapiestrategien. Die therapeutische Wertigkeit der Methode muss durch Studien in Zukunft überprüft werden. Der positive psychologische Effekt für die 75 % Sentinel-Lymphknoten-negativen Patienten sollte nicht vergessen werden.

### Literatur

- Alex JC, Krag DN (1993) Gamma-probe guided localisation of lymph nodes. *Surg Oncol* 2: 137–143
- Ariyan S, Ali-Salaam P, Cheng DW et al (2007) Reliability of lymphatic mapping after wide local excision of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 14: 2377–2383
- Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE et al (2009) Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 60: 872–875
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206
- Bogenrieder TH, Canninga-van Dijk M, Blokk WAM et al (submitted 2010) No non-sentinel node involvement in melanoma patients with limited Breslow thickness and low sentinel node tumor load. *Histopathology* (submitted): 121–137
- da Silva N Jr, Anselmi CE, Riccardi F et al (2009) The surgical management of the sentinel lymph node in cutaneous melanoma might be different when the primary lesion was previously resected with 1 cm margin. *Nucl Med Commun* 30: 565–568
- Garbe C, Eigentler TK (2007) Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 17: 117–127
- Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al (2008) Short German guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 6 Suppl 1: S9–S14
- Gauwerky KJ, Kunte C, Geimer T et al (2010) The outcome of patients with melanoma is not associated with the time point of lymphatic mapping with respect to excisional biopsy of the primary tumor. *Dermatology* 220: 355–362
- Gershenwald JE, Colome MJ, Lee JE et al (1998) Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16: 2253–2260
- Kapteijn BA, Nieweg OE, Valdes Olmos RA et al (1996) Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 37: 972–975
- Karakousis CP, Grigoropoulos P (1999) Sentinel node biopsy before and after wide excision of the primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 785–789
- Krag GN, Meijer SJ, Weaver EL (1995) Minimal access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 130: 654–658
- Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M et al (2004) Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 40: 212–218
- Kunte C, Schuh T, Pfützner W et al (2009) The use of high-resolution ultrasonography for preoperative detection of metastases in sentinel lymph nodes of patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 35: 1757–1765
- Kunte C, Geimer T, Baumert J et al (2010) Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: An analysis of 1,049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 20: 330–337
- Kunte C, Geimer T, Baumert J et al (2011) Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 64: 655–62
- 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
- McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS et al (2001) Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Can J Surg* 44: 432–434
- Morton DL, Wen DR, Cochran AJ (1992) Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to routine elective lymphadenectomy or „watch and wait“. *Surg Oncol Clin North Am* 1: 247–259
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392–399

- 22 Pfütznner W, Kunte C, Weiss M et al (2006) Wertigkeit der Radionuklid- und Farbstoffmarkierung für die Sentinel-Lymphknoten-Ektomie *J Dtsch Dermatol Ges* 4: 229–235
- 23 Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer SJ et al (1997) Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 21: 788–793
- 24 Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ et al (2002) U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 146: 7–17
- 25 Ross MI (2006) New American Joint Commission on Cancer staging system for melanoma: prognostic impact and future directions. *Surg Oncol Clin N Am* 15: 341–52
- 26 Rossi CR, Pasquali S, Mocellin S (2008) Actual false-negative rate prompts the routine use of ultrasound scan before and after sentinel node biopsy in melanoma. *Ann Surg Oncol* 15: 2976–2977
- 27 Satzger I, Meier A, Hoy L et al (2010) Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2011, in press
- 28 Schmid-Wendtner MH, Dill-Muller D (2008) Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 27: 44–51
- 29 Serrone L, Solivetti FM, Thorel MF et al (2002) High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res* 12: 287–290
- 30 Thompson JF, Uren RF (2005) Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 6: 877–85
- 31 Trifiro G, Verrecchia F, Soteldo J et al (2008) Modification of lymphoscintigraphic sentinel node identification before and after excisional biopsy of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 18: 373–377
- 32 Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK et al (2007) The reproducibility in routine clinical practice of sentinel lymph node identification by pre-operative lymphoscintigraphy in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 14: 899–905
- 33 Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM et al (1993) Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 34: 1435–1440
- 34 Weiss M, Kunte C, Schmid RA et al (2003). Sentinel node mapping in patients with malignant melanoma using melanoma Tc-99m colloidal rhenium sulfide. *Clin Nucl Med* 28: 379–384
- 35 van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C et al (2006) Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 17: 1578–1585
- 36 Weiss M, Schmid RA, Kunte C et al (2004) Erste Erfahrungen mit einem neuen Radiopharmakon für die Wächterlymphknoten-Detektion beim malignen Melanom: 99mTc markiertes kolloidales Rheniumsulfid. *Nuklearmedizin* 43: 10–15
- 37 Wong SL, Brady MS, Busam KJ et al (2006) Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 13: 302–309

## Adjuvante medikamentöse Therapie

*K.-A. Dietrich, C. Berking*

In der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms ist Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) die erste Substanz, die in prospektiv randomisierten Studien zu einem signifikanten Überlebensvorteil für die Behandelten geführt hat. Als wesentliche Wirkmechanismen von IFN- $\alpha$  werden eine Inhibition der Zellproliferation, Induktion von Apoptose und Antiangiogenese, Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen, Aktivierung von natürlichen Killerzellen und Stimulation von zytotoxischen T-Lymphozyten beschrieben.

Nach der neuesten Metaanalyse von 14 randomisierten Studien mit mehr als 7000 Patienten zeigte sich für die adjuvant mit IFN- $\alpha$  behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollarmen eine Absenkung des Risikos für Tumorrezidive um 18 % und für melanomspezifische Todesfälle um 11 %.

Aufgrund der allerdings begrenzten Wirksamkeit wird die adjuvante Interferontherapie nicht als allgemein akzeptierter Standard angesehen. Eine adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  sollte aber bei Fehlen von Kontraindikationen allen Melanompatienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko mit einer exakten Information über die Größenordnung des therapeutischen Vorteils und des Nebenwirkungsprofils angeboten werden.

Die häufigste unerwünschte Wirkung unter IFN- $\alpha$  sind grippeartige Symptome, die sich oft nach einigen Tagen bis Wochen Therapie bessern. Häufig wird während der Therapie ein Haarausfall beobachtet, der nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Veränderungen des Blutbildes und eine oft passagere Erhöhung der Leberfunktionsparameter sind ebenfalls häufig. Regelmäßige Laborkontrollen und gegebenenfalls Dosismodifikationen sind daher notwendig. Seltener treten isolierte Erhöhungen der Se-

rumtriglyceride auf. Die Therapie mit IFN- $\alpha$  kann außerdem autoimmune Erkrankungen insbesondere der Schilddrüse induzieren beziehungsweise verstärken. Bei hochdosierter Therapie mit IFN- $\alpha$  sind Rhabdomyolysen durch Anstieg der CK (Creatinkinase) beschrieben worden. Hinsichtlich neuropsychiatrischer Auswirkungen von IFN- $\alpha$  werden am häufigsten depressive Zustandsbilder und eine Fatigue-Symptomatik beobachtet. Reversible Störungen der Libido und erektile Dysfunktion sind ebenfalls bekannt. Hypotonie und Tachykardie sind mögliche kardiale Nebenwirkungen in den ersten Tagen einer Therapie mit IFN- $\alpha$ . Kardiotoxische Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und -schädigungen berichtet. Bei weniger als 1 % der Patienten mit IFN- $\alpha$ -Therapie treten Nebenwirkungen am Auge in Form von Retinopathien auf.

Die zur Verfügung stehenden Interferone IFN- $\alpha$ -2a und IFN- $\alpha$ -2b, welche sich in ihrer molekularen Struktur nur in zwei Aminosäuren unterscheiden, sind hinsichtlich ihrer Rezeptorbindung, ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen als weitgehend äquivalent anzusehen. Die seit einigen Jahren zur Verfügung stehenden pegylierten Formen dieser Interferone mit verlängerter Halbwertszeit und daher nur einmal wöchentlicher Applikation wurden in randomisierten Studien als gleich wirksam beurteilt. Pegyliertes IFN- $\alpha$ -2b wurde kürzlich in den USA zugelassen. Eine Zulassung in Deutschland ist beantragt. Für die untere Begrenzung der Tumordicke zur Indikationsstellung für die adjuvante Melanomtherapie liegen derzeit keine sicheren Daten vor. Die Wirkung von Niedrigdosis-IFN- $\alpha$  wurde bei Patienten mit Melanomen mit einer Tumordicke  $\geq 1,5$  mm ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen in mehreren prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen. Da

Tabelle 1. Behandlungsschemata für die adjuvante Behandlung mit IFN- $\alpha$  beim malignen Melanom.

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
Niedrigdosischema				
	3 Mio. IU s.c.	Tag 1, 3 u. 5 jeder Woche	18–24 Monate	Stad. II–III
Hochdosischema				
Initiierung	20 Mio. IU/m <sup>2</sup> i.v. als Kurzinfusion	Tag 1–5 jeder Woche	4 Wochen	Stad. III
Erhaltung	10 Mio. IU/m <sup>2</sup> s.c.	Tag 1, 3, u. 5 jeder Woche	11 Monate	Stad. III
Pegyliertes IFN $\alpha$ 2b				
Initiierung	6 $\mu$ g/kg/Woche	Tag 1 jeder Woche	8 Wochen	Stad. III
Erhaltung	3 $\mu$ g/kg/Woche	Tag 1 jeder Woche	16–22 Monate	Stad. III

sich zwischen einer Gabe über 18 und 60 Monate kein signifikanter Unterschied zeigte, wird derzeit in Deutschland eine Behandlungsdauer von 18–24 Monaten empfohlen. In neueren Studien zur adjuvanten Therapie mit IFN- $\alpha$  werden seit Einführung der neuen AJCC/UICC-Klassifikation des Melanoms unter Berücksichtigung des Wächterlymphknoten-Status Patienten erst ab einer Tumordicke  $\geq 2$  mm eingeschlossen. Daher wird international diskutiert, die Untergrenze für die IFN- $\alpha$ -Therapie grundsätzlich auf  $> 2$  mm Tumordicke mit Ulzeration bzw.  $> 4$  mm ohne Ulzeration anzuheben.

Für das Stadium der Lymphknotenmetastasierung liegen nach Durchführung verschiedener randomisierter Therapiestudien mit unterschiedlichen Interferondosisierungen derzeit die klarsten Therapieergebnisse zur Hochdosis-Interferon- $\alpha$ 2b-Therapie vor. Allerdings wird in verschiedenen europäischen Ländern aufgrund der relativ hohen Toxizität des Hochdosis-Interferons und des fehlenden Metaanalyse-Nachweises der Überlegenheit von Hochdosis gegenüber Niedrigdosis vor allem das Niedrigdosischema (IFN- $\alpha$  3  $\times$  3 Mio. IE/Woche über 18 Monate) wie im Stadium II angewandt.

Zur Hochdosistherapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ -2b zeigte eine große, prospektiv randomisierte Studie eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens für Patienten mit Lymphknotenmetastasierung. Hier profitierten vor allem Patienten mit Mikrometastasierung und/oder ulzeriertem Primarius, für die auch das fernmetastasierungsfree Überleben verlängert war.

Die Wirksamkeit von Alternativen zur Interferontherapie wie beispielsweise der Vakzine MAGE-A3

(Stadium IIIB/C) und des CTLA4-Inhibitors Ipilimumab (Stadium IIIA-C) in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms wird derzeit in prospektiv randomisierten klinischen Studien untersucht.

## Literatur

- 1 Ascierto PA, Kirkwood JM (2008) Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *J Transl Med* 6: 62
- 2 Eggermont AM, Testori A, Marsden J et al (2009) Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol* 20: vi30–34
- 3 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, et al (2008) Kurzleitlinie – Malignes Melanom der Haut. *JDDG*, Supp 1: 9–15
- 4 Hauschild A, Gogas H, Tarhini A et al (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
- 5 Hauschild A, Weichenthal M, Rass K et al (2010) Efficacy of low-dose interferon  $\{\alpha\}$ 2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of  $\geq 1.5$  mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol* 28: 841–846
- 6 Hauschild A, Weichenthal M, Rass K et al (2009) Prospective randomized multicenter adjuvant dermatologic cooperative oncology group trial of low-dose interferon alfa-2b with or without a modified high-dose interferon alfa-2b induction phase in patients with lymph node-negative melanoma. *J Clin Oncol* 27: 3496–3502
- 7 Kähler KC, Egberts F, Hausschild A (2010) Aktuelle Aspekte der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms. *Hautarzt* 6: 523–531
- 8 Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR et al (2010) Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102: 493–501

## Chirurgische Therapie bei regionärer Metastasierung (Stadium IIIB)

T. Mussack, R. Ladurner, H. Büchels, G. Mast, S. Schmidbauer, M. Siebeck

Das kutane maligne Melanom metastasiert primär meist lymphogen. Bei Tumoren am Stamm sowie an den Extremitäten sind regionär am häufigsten die axillären und inguinalen Lymphknoten befallen. Bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich können zusätzlich auch kranio-zervikale Stationen befallen sein. Befallene, nicht regionäre Lymphknotenstationen sowie paraaortale Lymphknoten entsprechen in der Regel einer TNM-Klassifikation M1<sub>Lymph</sub> und damit einem Stadium IV.

### Indikationen

Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bei 2,3 % der Patienten primär regionäre Lymphknotenmetastasen (*synchron*) vorhanden (Stadium IIIB) [4]. Das präoperative Staging sollte die Lymphknoten-sonografie aller Stationen, MRT Kopf, CT Thorax, CT Abdomen und ggfs. PET-CT umfassen, um das Ausmaß der regionären Metastasierung beurteilen und Fernmetastasen ausschließen zu können.

Die Therapie besteht in der Exzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand und der radikalen Lymphadenektomie, bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich als modifiziert radikale oder selektive neck dissection mit kurativer Intention (= therapeutische Lymphknotendisektion, TLND) [11, 21]. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach TLND liegen bei etwa 30 %. Dabei scheinen Patienten mit positivem Wächterlymphknoten-Befund einen signifikanten Prognosevorteil gegenüber Patienten mit klinisch bereits apparentem Befund zu haben [16]. Eine genaue Definition der Größe des einzuhaltenden Sicherheitsabstandes ist im Gegensatz zur Exzision von primären Melanomen ohne bereits erfolgte regionäre Metastasierung nicht gegeben. Die Wahl des

Sicherheitsabstandes scheint keinen entscheidenden Einfluss auf das Risiko der Fernmetastasierung und damit auf die Gesamtüberlebensrate zu haben [8]. Allerdings steigt mit zunehmender Tumordicke und kleinerem Sicherheitsabstand das Risiko von Satellitenmetastasen in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors [23].

Häufiger stellt das sekundäre Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen im Verlauf (*metachron*) das erste Ereignis im Rahmen einer Tumorprogression dar. Im Tumorzentrum München ereignete sich bei > 40 % der Patienten mit Melanomen und Tumorprogression die klinische Erstmanifestation im Bereich der regionären Lymphknoten [24]. Ergeben sich bei den Nachsorgeuntersuchungen dafür sichere Hinweise (Klinik, Lymphknoten-sonografie, ggfs. positive Feinnadelaspirationszytologie), sollte ein vollständiges Staging zum Ausschluss weiterer Metastasen erfolgen (Lymphknoten-sonografie der übrigen Stationen, MRT Kopf, CT Thorax, CT Abdomen, ggfs. PET-CT). Damit lassen sich folgende Vorgehensweisen ableiten:

- Bei *unklar vergrößerten regionären Lymphknoten* ohne eindeutigen Hinweis auf eine Metastasierung (z. B. unspezifisches Schallmuster in der Sonografie) sollte in kurzem Abstand eine sonografische Kontrolle erfolgen. Bei bleibender Auffälligkeit wird die diagnostische Exzision des einzelnen Lymphknotens empfohlen. Die radikale Lymphadenektomie (TLND) wird nur bei histologischer Sicherung einer Melanommetastase abgeschlossen [10].
- Werden bei *eindeutigem Hinweis auf regionäre Metastasierung* keine weiteren Metastasen gefunden, sollte eine radikale Lymphadenektomie er-

folgen (TLND). Dabei können 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 30 % erreicht werden. Diskutiert wird nach wie vor, ob prophylaktisch zugleich auch die angrenzend zentral gelegene, klinisch nicht befallene Lymphknotenstation ausgeräumt werden soll (z. B. tiefes, iliakales Kompartiment und Obturatoria-Gruppe bei inguinaler Lymphknotenmetastasierung). Dafür sprechen die Ergebnisse aus retrospektiven Untersuchungen [22]. Bei etwa 37 % der Patienten mit palpablen Leistenlymphknoten werden auch Metastasen in der parailiakalen Station gefunden [5, 6]. Dabei lassen sich retroperitoneal gelegene Lymphknotenstationen heutzutage minimalinvasiv laparoskopisch entfernen [17]. Eine positive Auswirkung dieses Vorgehens auf das Gesamtüberleben ist bislang jedoch nicht nachgewiesen.

- Werden bei regionärer Metastasierung zugleich auch *Fernmetastasen* gefunden, liegt ein Tumorstadium IV vor. Ein Langzeitüberleben ist nur noch in Einzelfällen erreichbar. Über das Ausmaß der Operation muss im Einzelfall entschieden werden. Dabei spielen Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten eine Rolle (siehe dort).

In bereits voroperierten Lymphknotenstationen kann es – meist innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primäreingriff – bei einem Drittel der Patienten zu Rezidiven kommen. Operationen bei Lymphknotenrezidiven sind technisch anspruchsvoll und mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden. Deshalb sollte bereits bei der Primäroperation die radikale Lymphadenektomie, z. B. Axilladissektion bis Level III, angestrebt werden [9]. Rezidive treten vor allem am Hals bei kapselüberschreitendem Melanombefall, bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten oder bei einer Lymphknotengröße  $> 3$  cm auf [13].

Von der TLND zu unterscheiden ist die prophylaktische (elektive) Ausräumung der regionären Lymphknotenstationen (ELND) in den Stadien I und II (Patienten mit primären malignen Melanomen ohne klinische Hinweise auf eine Metastasierung). Die ELND wurde gelegentlich bei Melanomen mittlerer Dicke empfohlen, ein gesicherter Überlebensvorteil konnte jedoch nicht gezeigt werden [19]. Sie sollte daher nicht mehr durchgeführt, sondern durch die Technik der Darstellung und Exzision des Wächter-

lymphknotens (siehe Kapitel Indikation und Technik der Sentinel-Lymphonodektomie) ersetzt werden.

## Technik

Die Techniken der zervikalen, axillären und iliako-inguinalen Dissektion sind weitgehend etabliert. Standard ist die vollständige, kompartmentgerechte En-bloc-Ausräumung ohne Eröffnung des Tumors [1–3, 7, 12, 14, 15, 18, 20, 25].

Die therapeutische *zervikale Lymphknotendissektion* kann lokalisationsabhängig (Gesicht, Hinterkopf, Nacken) auch erweitert andere Lymphknotenstationen beinhalten. Dies betrifft u. a. die submandibuläre und submentale Gruppe, die oberen zervikalen Lymphknoten retroaurikulär und im jugulo-digastrischen Winkel oder auch die Lymphknoten in der Glandula parotis. Eine Resektion von V. jugularis interna, N. accessorius und M. sternocleidomastoideus (radikale neck dissection, RND) sollte heute nur noch bei direkter Infiltration dieser Strukturen durchgeführt werden. Inzwischen liegen auch für Melanome Daten vor, die die gleichwertige therapeutische Effektivität der modifiziert radikalen neck dissection (MRND) im Vergleich zur RND und gleichzeitig die Überlegenheit gegenüber selektiven Formen der neck dissection (SND) belegen.

Die *Axilladissektion* beinhaltet die Resektion des gesamten axillären Fett-Bindewebe-Pakets einschließlich der Lymphknoten von der Basis bis zur Spitze der Axilla (Level I und II) sowie medial des M. pectoralis minor (Level III). Die kraniale Begrenzung bildet die V. axillaris. Ein Ablösen des M. pectoralis minor an seinem Ursprung und anschließende Reinsertion ist ebenfalls möglich. Wichtig ist die Schonung des Muskelastes des Nervens für den M. pectoralis major medialseitig, da sonst eine Atrophie resultiert. Bei ausgedehntem Befall der Level-III-Gruppe muss der M. pectoralis minor ggfs. mitreseziert werden, um die Axillaspitze zu erreichen.

Bei Befall der Leistenlymphknoten erfolgt eine *inguinale Lymphknotendissektion* des Trigonum femorale und der unteren M.-abdominis-externus-Region vom Tuberculum pubicum bis zur Spina iliaca anterior superior, in der Tiefe bis zum Hiatus saphenus und dem Leistenband. Die Vena saphena magna

wird, wenn keine Kontraindikation besteht, reseziert. Beim präoperativen Nachweis oder Verdacht auf iliakalen Befall erfolgt die Dissektion kombiniert mit den iliakalen Lymphknotenstationen. Die iliakalen Lymphknoten werden bis zur Iliakalbifurkation ausgeräumt, ebenso wie die Lymphknoten der Obturatorigruppe. Da nach einer kompletten Dissektion die Femoralgefäße relativ ungeschützt unter der Haut liegen, sollte die Indikation zu einer Sartoriusplastik insbesondere bei dünner subkutaner Schicht erwogen werden. Bei Rezidivoperationen wird das Vorgehen anhand des Lokalbefundes im Zusammenhang mit dem Stadium der Erkrankung entschieden.

Das mit Fäden markierte Operationspräparat wird fixiert und zur histopathologischen Untersuchung gegeben. Der histopathologische Bericht sollte in jedem Fall Angaben zur Anzahl der untersuchten und der befallenen Lymphknoten enthalten sowie zum Befall des Grenzlymphknotens.

### Risiken

Insgesamt handelt es sich um potenziell belastende Eingriffe. Typische Komplikationen der axillären und der iliako-inguinalen Lymphknotendissektion, über die die Patienten aufgeklärt werden müssen, sind Arm- bzw. Beinödem, Lymphfistel, Wundinfektionen sowie Hyp- und Parästhesien im Bereich der Extremität. Insgesamt ist mit einzelnen dieser Komplikationen bei bis zu 56 % der Patienten zu rechnen [12]. Operativ bedingte Todesfälle sind seltene Ausnahmen. Verletzungen großer Gefäße kommen vor, sie können jedoch in der Regel unmittelbar behoben werden. Nicht immer jedoch können Nerven, die im Tumor verlaufen (Nervus thoracicus longus und Nervus thoracodorsalis, Nervus cutaneus femoris lateralis) geschont werden. Der Halsplexus, Nervus vagus und Nervus laryngeus recurrens hingegen sollten stets unter Einsatz von Neuromonitoring und ggfs. mikrochirurgischer Dissektion geschont werden. Allerdings kann es auch bei korrekter Technik zu kosmetisch störenden Einziehungen der Haut kommen.

### Literatur

- 1 Chan AD, Essner R, Wanek L et al (2000) Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 191: 16–23
- 2 Cochran AJ, Balda BR, Starz H et al (2000) The Augsburg Consensus. Technique of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 15: 236–241
- 3 Devereux DF (1993) Regional node dissection. In: Daly JM, Cady B (eds) *Atlas of Surgical Oncology*. Mosby, St. Louis, pp 705–713
- 4 Hölzel D, Klamert A, Schmidt M (1996) *Krebs – Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse*. Zuckschwerdt, München
- 5 Karakousis CP (1981) Ilioinguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 141: 299–303
- 6 Karakousis CP, Gourmas W, Rao U et al (1991) Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 162: 202–207
- 7 Karakousis C (1994) Die stadienorientierte chirurgische Resektion beim malignen Melanom. *Chirurg* 65: 164–174
- 8 Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. *Hautarzt* 49: 30–38
- 9 Kretschmer L, Lautenschläger C, Preusser KP et al (1993) Das axilläre Rezidiv nach Lymphadenektomie beim malignen Melanom. *Langenbecks Arch Chir* 378: 4–11
- 10 Kretschmer L, Preusser KP, Marsch WC et al (2000) Prognostic factors of overall survival in patients with delayed lymph node dissection for cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 10: 483–489
- 11 Kretschmer L, Hilgers R, Möhrle M et al (2004) Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 40: 212–218
- 12 Lawton G, Rasque H, Ariyan S (2002) Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinal/femoral lymphadenectomy for melanoma. *J Am Col Surg* 195: 339–351
- 13 Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM et al (2000) Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 467–474
- 14 Mansfield PF, Ames FC, Balch CM (1998) Axillary lymph node dissection. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (eds) *Cutaneous melanoma*. Quality Medical Publishing, St. Louis, pp 259–268
- 15 Morton DL, Wanek L, Nizze JA et al (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

- 16 Pasquali S, Mocellin S, Campana LG et al (2010) Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases. *Cancer* 116: 1201–1209
- 17 Picciotto F, Volpi E, Zaccagna A et al (2003) Transperitoneal laparoscopic iliac lymphadenectomy for treatment of malignant melanoma. *Surg Endosc* 17: 1536–1540
- 18 Rapaport DP, Stadelmann WK, Reintgen DS (1998) Inguinal lymphadenectomy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (eds) *Cutaneous melanoma*. Quality Medical Publishing, St. Louis, pp 269–280
- 19 Saiag P, Grosshans E (1997) Follow-up of patients operated on for stage I melanoma: The report of the French Consensus Conference, 1995. *Eur J Cancer* 33: 331–337
- 20 Shen P, Conforti AM, Essner R et al (2000) Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator nodegroup? *Cancer J* 6: 93–97
- 21 Sprakel B, Stenschke F, Unnewehr M et al (2003) Prognose beim malignen Melanom nach Dissektion regionärer Lymphknotenmetastasen. *Chirurg* 74: 55–60
- 22 Sterne GD, Murray DS, Grimley RP (1995) Iliioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 82: 1057–1059
- 23 Veronesi U, Cascinelli N (1991) Narrow excision (1 cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126: 438–441
- 24 Volkenandt M, Schmidt M, Konz B et al (1999) Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 50: 470–478
- 25 White RR, Stanley WE, Johnson JL et al (2002) Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Ann Surg* 235: 879–887

## Chirurgische Therapie abdomineller Melanommetastasen

*R. Ladurner, K. Hallfeldt, S. Schmidbauer*

Das maligne Melanom im Stadium IV weist eine mannigfaltige hämatogene Metastasierung auf. Bis auf das okuläre maligne Melanom, welches primär in die Leber metastasiert, zeigen verschiedene histologische Typen keinen bevorzugten Metastasierungsort. Im Vergleich zum Metastasierungsmuster anderer Tumoren fällt auf, dass bei malignen Melanomen häufiger der Gastrointestinaltrakt, und hier bevorzugt der Dünndarm, befallen wird. Neben Lebermetastasen können beim malignen Melanom ausgedehnte Metastasen im Bereich der Milz, der Nebennieren und der Nieren auftreten. Systemische Metastasen treten in ungefähr 20 % der Patienten auf und bedeuten eine schlechte Prognose. Die mittlere Überlebenszeit beträgt in dieser Situation 7 Monate.

Größere Serien zeigen, dass etwa 25 % aller Patienten im Stadium IV für eine chirurgische Metastasenresektion in Betracht kommen [1–6].

### Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist in der Regel unspezifisch und hängt von der Lokalisation metastatischer Raumforderungen ab. Neben unspezifischen Oberbauchbeschwerden aufgrund von Kapselspannung bei Lebermetastasen können metastatische Tumoren des Gastrointestinaltrakts, die überwiegend im Dünndarm, aber auch im Dickdarm und den mesenterialen bzw. retroperitonealen Lymphknoten lokalisiert sind, zu Passagestörungen mit rezidivierenden Subileuszuständen oder gastrointestinalen Blutungen führen. Metastatische Tumoren des Retroperitoneums einschließlich der Nebennieren und paraaortaler Lymphknoten führen meist erst im fortgeschrittenen Stadium aufgrund ihrer Raumforderung zu einer abdominalen Symptomatik.

### Diagnostik

Bei der Vorgeschichte eines malignen Melanoms, selbst wenn es mehr als 10 Jahre zurückliegt, ist bei unspezifischer abdominaler Symptomatik ein bildgebendes Verfahren indiziert. Als Screeningmethode ist die abdominelle Sonografie ausreichend, sollte aber bei Verdachtsbefunden durch CT- bzw. MRT-Untersuchungen ergänzt werden. Im Bereich der Leber ist bei der Diagnose von fokalen Läsionen die erhöhte Sensitivität der leberkontrastmittelverstärkten MRT dann zu erwägen, wenn aufgrund des Befundes ein chirurgischer Eingriff infrage kommt. Hier kann zusätzlich eine Angiografie zur Untersuchung der Gefäßversorgung der Leber sinnvoll sein, insbesondere wenn an regionale Embolisations- bzw. Perfusionsverfahren gedacht wird. Für alle Patienten mit Metastasen bei malignem Melanom gilt, dass ein umfassendes Staging (einschließlich MRT Schädel zum Ausschluss von Hirnmetastasen) notwendig ist, um die sinnvolle Selektion von resezierbaren Patienten vornehmen zu können. Bei dieser Planung ist zu berücksichtigen, dass die vollständige Metastasenentfernung den wichtigsten Prognosefaktor darstellt. Bei Passagestörungen des Gastrointestinaltrakts sind ergänzende endoskopische Verfahren (Gastroskopie, Koloskopie) und eine kontrastmittelunterstützte Computertomografie häufig nützlich, weisen aber nicht selten nur einen Teil der tatsächlich vorliegenden Metastasierung nach.

Die Positronenemissionstomografie (PET) und die PET-CT stellen zuverlässige Techniken dar, um Metastasen von 0,5 bis 1,0 cm nachzuweisen. Diese Technik hilft Patienten zu selektieren, die wegen einer einzelnen hämatogenen Metastase von einem chirurgischen Eingriff profitieren können. Das

Ganzkörper-PET (FDG) scheint hierbei den konventionellen diagnostischen Prozeduren überlegen zu sein [1, 7].

Oft erzwingt die Notfallsituation eine explorative Laparotomie, welche dann die Diagnose erbringt.

### **Therapeutische Möglichkeiten**

Die beste therapeutische Option stellt die vollständige chirurgische Entfernung dar. Allerdings muss hier das Risiko bzw. die Belastung durch den operativen Eingriff mit dem zu erwartenden Gewinn für den Patienten abgewogen werden. Prinzipiell sollte in resektablen Situationen (R0-Option gegeben) die radikale komplette Entfernung angestrebt werden. Bei abdominellen Metastasen ist dies bei etwa 50 % aller Patienten zu erreichen, insbesondere dann, wenn nur vereinzelte Metastasen vorliegen [1–4, 8–11]. Bei multiplen Metastasen des Dünndarms kommen neben Dünndarmresektionen oftmals nur palliative Anus-*praeter*-Anlagen infrage. Das gleiche gilt für eine ausgedehntere Peritonealmelanose bzw. für multiple nicht resektable Tumoren im Bereich des Dickdarms.

Lebermetastasen sind nur selten solitäre Läsionen, sodass eine Leberresektion mit kurativem Ansatz die Ausnahmeindikation bleibt. Größere Serien hierzu sind in der Literatur nicht verfügbar, sodass prinzipiell gelten sollte, dass die Operation dann sinnvoll ist, wenn die übrigen prognostischen Parameter einen Gewinn durch den Eingriff versprechen [5, 6, 9–11].

Alternativ kann in palliativer Intention die Radiofrequenzablation von Lebertumoren minimalinvasiv oder interventionell, z. B. unter sonografischer Kontrolle, durchgeführt werden. Diese Technik der Radiofrequenzablation erhält normales Lebergewebe und reduziert Tumorgewebe.

Die regionale Zytostatikatherapie nach Hepatica-Port-Implantation oder die Chemoembolisation von Leberarterien sind interventionelle palliative Verfahren, die in ausgewählten Einzelfällen noch zum Einsatz kommen können. Die Indikation zur regionalen Chemotherapie der Leber kann dann erwogen werden, wenn entweder aufgrund der Allgemeinsituation des Patienten eine Leberresektion nicht infrage kommt oder wenn bei multiplen Metastasen eine Leberresektion aus lokalen Gründen nicht sinnvoll erscheint. Vor der Durchführung einer regiona-

len Chemotherapie muss aber durch eine sorgfältige bildgebende Diagnostik eine weitere Tumormanifestation außerhalb der Leber ausgeschlossen sein.

### **Prognostische Parameter**

In der Literatur liegen einzelne große Serien zur Resektion von hämatogenen Metastasen des malignen Melanoms vor. Es zeigte sich übereinstimmend [2, 5] eine 5-Jahres-Überlebensrate um 20 %, was auch der Prognose einer retrospektiven Zusammenstellung von 46 Patienten der Chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, über den Zeitraum von 1978 bis 1995 entspricht [4].

Der wichtigste prognostische Faktor ist die erreichbare chirurgische Radikalität (d. h. R0-Option) [2, 8, 12], aber auch die Anzahl der diagnostizierten und resezierten Metastasen erwies sich als unabhängige prognostische Variable [2, 4]. Die biologische Bedeutung dürfte in der Widerspiegelung einer wahrscheinlich schon primär disseminierten multilokulären Erkrankung liegen.

Ein anderer klinischer Parameter, der ebenfalls auf die Biologie des zugrunde liegenden Tumorleidens hinweist, ist das zeitliche Intervall zwischen Melanom-Primäroperation und der Metastasenresektion. Bei zeitlich deutlich unterschiedlichen Verläufen spiegeln sich die biologische Variabilität sowohl der Tumorzelle als auch der immunologischen Konstitution des Patienten wider. Die Länge des rezidivfreien Intervalls vor Auftreten der Fernmetastasierung ist vermutlich ein günstiger prognostischer Parameter und kann somit ebenfalls bei der Indikationsstellung zum chirurgischen Eingriff von Bedeutung sein [13, 14].

Der prognostische Wert von zusätzlich zum chirurgischen Eingriff durchgeführten Therapiemodalitäten wie Chemotherapie, Immuntherapie, Vakzination oder Strahlentherapie bei abdominellen Metastasen ist derzeit noch schwierig zu beurteilen. [8, 12]. Die Indikation hierfür sollte interdisziplinär getroffen und die Patienten möglichst in Studien eingeschlossen werden.

Einzelne Patienten können von einer mehrfachen, sukzessiven Metastasenreduktion profitieren [4–14].

Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen größere rezidivfreie Intervalle (> 3 Monate) gegeben sind.

Zusammenfassend kann eine chirurgische Metastasenresektion dann Erfolg versprechend sein, wenn das Intervall zwischen der Erstdiagnose eines malignen Melanoms und dem Auftreten von Metastasen lang ist, wenn die Anzahl der Metastasen begrenzt ist, und vor allem, wenn durch die Operation klinisch Tumorfreiheit erreicht werden kann. Der chirurgische Eingriff ist in solchen Situationen eine Therapieoption, die bei diesen Patienten bei vertretbarer Morbidität eine Prognoseverbesserung erwarten lässt. Die chirurgische Tumorreduktion ohne adjuvante Therapieoptionen hat allenfalls palliativen Charakter [14, 15]. Darüber hinaus können diese Patienten postoperativ neuen, medikamentösen adjuvanten Therapiekonzepten zugeführt werden.

## Literatur

- 1 Kroon B, Nieweg O (2000) Management of malignant melanoma. *Ann Chir Gynaecol* 89: 242–250
- 2 Wong JH, Skinner KA, Kim KA et al (1993) The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 113: 389–394
- 3 Wornom IL, Soong S-J, Urist MM et al (1986) Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. *Ann Surg* 204: 181–185
- 4 Heiss MM, Kaden AH, Allgayer H et al (1997) Prognoseverbesserung durch Metastasenresektion beim malignen Melanom. *Akt Chir* 31: 294–297
- 5 Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL et al (1994) Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 115: 295–302
- 6 Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J et al (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635–3648
- 7 Tatlidil R, Mandelkern M (2001) FDG-PET in the detection of gastrointestinal metastases in melanoma. *Melanoma Research* 11: 297–301
- 8 Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM et al (2001) Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 8: 658–662
- 9 Garbe C, Peris K, Hauschild A et al (2010) Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010 Jan;46(2): 270–283
- 10 Blazer III DG, Sondak VK, Sabel MS (2007) Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Semin Oncol* 34: 270–280
- 11 Tomov T, Siegel R, Bembenek A (2008) Long-term survival in stage IV melanoma after repetitive surgical therapy. *Onkologie* 31: 259–261
- 12 Kroon B, Bergmann W, Coebergh J et al on behalf of the Dutch Melanoma Working Party (1999) Consensus on the management of malignant melanoma of the skin in the Netherlands. *Melanoma Research* 9: 207–212
- 13 Feun LG, Gutterman J, Burgess MA et al (1982) The natural history of resectable metastatic melanoma (stage IVA melanoma). *Cancer* 50: 1656–1663
- 14 Meyer T, Merkel S, Goehl J et al (2000) Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 89: 1983–1991
- 15 Essner R, Lee JH, Wanek LA et al (2004) Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 139: 961–967

## Operative Therapie pulmonaler Melanometastasen

H. Winter, R. Hatz

Die Lunge ist der zweithäufigste Metastasierungsort des malignen Melanoms. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungenmetastasen steigt mit zunehmender Erkrankungsdauer und beträgt nach 5 Jahren 10 %, nach 15 Jahren 17 %. Auch wenn eine Metastasierung als Ausdruck eines fortgeschrittenen, systemischen Tumorleidens zu werten ist und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, konnte im Rahmen von retrospektiven Studien gezeigt werden, dass eine aggressive chirurgische Therapie im Kontext eines multimodalen Therapiekonzeptes vorteilhaft für das Überleben und den Verlauf der Tumorerkrankung sein kann.

Nach chirurgischer Therapie pulmonaler Metastasen bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IV konnte in einigen Studien bei selektierten Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18–39 % erreicht werden [1–6].

### Symptomatik

Patienten mit pulmonalen Metastasen bleiben relativ lange symptomlos, da die meisten metastatischen Herde in der Lungenperipherie angesiedelt sind. Bei 64 % aller Lungenmetastasen handelt es sich um solitäre Herde [4–6].

Eine akute klinische Verschlechterung ist häufig durch das Einwachsen einer pulmonalen Metastase in das Bronchialsystem bedingt und wird in der Regel klinisch durch Hustenreiz und rezidivierenden Hämoptysen auffällig. Im weiteren Verlauf kann ein Gefäß arrodieren, was zu einer Einblutung in die Lunge und das Bronchialsystem führt. Wächst die Metastase in die Pleura visceralis, Pleura parietalis oder die Thoraxwand ein, kann ein Pneumothorax oder Hämopneumothorax entstehen.

Schmerzen erklären sich aus einer Infiltration der Pleura parietalis, des Rippenperiosts oder tieferer Thoraxwandschichten.

### Diagnostik

#### *Radiologische Diagnostik pulmonaler Metastasen und Lymphknoten*

Im Mittelpunkt der Diagnostik unklarer pulmonaler Rundherde steht die hochauflösende Computertomografie (CT). Diese muss neben der Anzahl und Lage der Metastasen eine mögliche Beteiligung hilärer und mediastinaler Lymphknoten (LK) sowie eine extrathorakale Tumormanifestation aufzeigen. Simultane extrathorakale solitäre Organ- oder Lymphknotenmetastasen stellen nach heutiger Auffassung keine Kontraindikation zu lungenresezierenden Eingriffen dar.

Trotz der Fortschritte in der CT-Technologie in den letzten Jahren liegt die Sensitivität in der Auffindung von pulmonalen Metastasen nur bei 78 %.

Die Sensitivität ist abhängig von der Größe des Rundherdes. Bei Metastasen mit einer Größe kleiner als 6 mm liegt sie nur zwischen 50 % und 70 % [7]. Bei 22 % der Patienten finden sich durch Palpation des Lungenparenchyms Metastasen, die im CT nicht aufgedeckt wurden. Durch manuelle Palpation können Lungenherde bis zu einer Größe von 3 mm identifiziert werden [8].

Auch die Detektion von Lymphknotenmetastasen ist problematisch. Grundsätzlich wird eine potenzielle Lymphknotenmetastase anhand eines Lymphknotendurchmessers von mehr als 10 mm identifiziert. Da jedoch bis zu 20 % aller LK, die kleiner als 6 mm

sind, Metastasen enthalten können und im Gegensatz dazu LK, die größer als 10 mm sind, im Rahmen von Begleitentzündungen vergrößert sein können, ist die Sensitivität der Auffindung von LK-Metastasen nach wie vor eingeschränkt [9]. Insbesondere die Identifizierung von hilären Lymphknotenmetastasen ist mit einer Sensitivität von nur 66,7 % deutlich schlechter als die Identifizierung mediastinaler LK mit einer Sensitivität von 93,3 % [10].

Die FDG-Positronenemissionstomografie hat sich in den letzten Jahren fest im Rahmen der präoperativen Diagnostik des malignen Melanoms etabliert. Sowohl pulmonale Metastasen als auch mediastinale und hiläre LK können mit höherer Spezifität und Sensitivität als bei der CT-Diagnostik nachgewiesen werden. Die Sensitivität für den Nachweis mediastinaler LK ist mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 97 % sehr hoch. Der Nachweis hilärer Lymphknoten ist jedoch nur mit einer Spezifität von 85 % und einer Sensitivität von 90 % möglich [11].

Die Magnetresonanztomografie kann hilfreich zur Abklärung der Lagebeziehung der Metastase zu großen Gefäßen, dem Herzen, der Thoraxwand, dem Ösophagus und der Wirbelsäule sein, insbesondere bei Verdacht auf eine Beteiligung des Spinalkanals.

Zum Ausschluss eines endoluminalen Tumorwachstums, zur histologischen Sicherung und zur Lokalisationsdiagnostik zentraler Metastasen ist die Bronchoskopie ein wichtiger Bestandteil der präoperativen Diagnostik.

### *Funktionelle Diagnostik*

Vor einem geplanten resezierenden Eingriff an der Lunge muss unbedingt die funktionelle Operabilität, das heißt die pulmonale und kardiale Leistungsfähigkeit des Patienten abgeklärt werden. Ziel der präoperativen Funktionsdiagnostik muss es sein, die Hochrisikopatienten zu erfassen, bei denen eine Lungenresektion absolut kontraindiziert wäre, andererseits aber Patienten mit kalkulierbaren, gegebenenfalls behebbaren Risiken nicht von der Operation auszuschließen.

Die präoperative Evaluation von Patienten beinhaltet die Messung von Lungenfunktionsparametern, Parametern des pulmonalen Gasaustausches sowie die Berechnung der postoperativ zu erwartenden

Lungenfunktion mithilfe der Perfusionszintigrafie. Die Interpretation der Messwerte und deren Wertigkeit in Bezug auf die Risikostratifikation sind in den aktuellen ETS/ESTS-Guidelines überarbeitet und von Brunelli et al. vorgestellt worden [12, 13]. Basierend auf der Messung der FEV<sub>1</sub> und DL<sub>CO</sub> wird 70 % des altersentsprechenden Sollwertes als unterer Grenzwert gefordert. Werden diese Werte vom Patienten nicht erfüllt, so folgt zur weiterführenden Einschätzung des perioperativen Risikos die Durchführung einer Ergospirometrie mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Die gemessene maximale Sauerstoffaufnahme stellt einen sehr verlässlichen Parameter dar, der sehr gut mit der postoperativen Letalität korreliert. Patienten mit einer ppo V<sub>O<sub>2</sub>max</sub> von > 20 ml/kg/min oder > 75 % vom Sollwert haben kein erhöhtes perioperatives Risiko. Bei ihnen kann ein thoraxchirurgischer Eingriff bis hin zu einer Pneumonektomie mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden. Werden bei der Ergospirometrie Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme zwischen 35–75 % des altersentsprechenden Sollwertes beziehungsweise 10–20 ml/kg/min ermittelt, so muss zur weiteren Berechnung der zu erwartenden postoperativen Werte der FeV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> und der maximalen Sauerstoffaufnahme eine Perfusionszintigrafie durchgeführt werden. Mithilfe dieser Untersuchung können die prädiktiven postoperativen Werte der FeV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> und Sauerstoffaufnahme (ppo FeV<sub>1</sub>, ppo DL<sub>CO</sub>, ppo peakV<sub>O<sub>2</sub></sub>) durch Subtraktion des prozentualen Anteils des zu resezierenden Lungenvolumens vom ermittelten Gesamtwert bestimmt werden. Ergeben sich hierbei für die ppo FeV<sub>1</sub> und die ppo DL<sub>CO</sub> Werte von > 30 % der altersentsprechenden Norm, so kann der Patient mit vertretbarem Risiko einem lungenresezierenden Eingriff unterzogen werden. Liegt einer der Werte unterhalb von 30 % der altersentsprechenden Norm, so muss die ppo V<sub>O<sub>2</sub>max</sub> errechnet werden. Patienten mit einer ppo V<sub>O<sub>2</sub>max</sub> < 10 ml/kg/min oder < 35 % vom altersentsprechenden Sollwert gelten als Hochrisikopatienten, bei denen man von einer Operation an der Lunge absehen muss und stattdessen alternative Behandlungsstrategien interdisziplinär in Erwägung ziehen sollte. Alternativ kann ein einfacher „Treppensteigetest“ durchgeführt werden, bei dem der Patient 3–5 Stockwerke ohne Unterbrechung aufsteigen muss. Hierbei ist jedoch bei unterschiedlicher Stockwerkhöhe und unterschiedlicher Geschwindigkeit die einheitliche Beurteilung schwierig.

Die kardiale Leistungsfähigkeit wird mittels anamnestischer Daten, dem EKG sowie der Ergometrie abgeschätzt. Anerkannte kardiale Risikofaktoren, die die kardial bedingte perioperative Mortalität erhöhen, sind eine koronare Herzkrankheit (KHK) mit einer EF < 40 %, ein Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, Vorhofflimmern und Klappenvitien. Bei Verdacht auf eine KHK sollten ein Belastungs-EKG, eine Myokardszintigrafie und gegebenenfalls eine Koronarangiografie durchgeführt werden, um relevante Stenosen beispielsweise durch eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent behandeln zu können.

### Zugangswege

Verschiedene Zugangswege stehen zur Entfernung pulmonaler Metastasen zur Verfügung:

- die laterale Thorakotomie (anterolateral, posterolateral)
- die mediane Sternotomie
- die Clamshell-Inzision
- die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS)

Die antero-laterale Inzision im 4. oder 5. Interkostalraum ist der Standardzugang im Rahmen einer geplanten pulmonalen Metastasektomie. Er ermöglicht einen guten Zugang zu der Lunge und den mediasti-

nalen und hilären Lymphknoten. Im Falle einer bilateralen Metastasierung besteht die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffs auf der kontralateralen Seite, da über die anterolaterale Thorakotomie ausschließlich eine Lungenseite exploriert werden kann (Abb. 1).

Die mediane Sternotomie und die Clamshell-Inzision erlauben einen Zugang zu beiden Lungenflügeln im Rahmen desselben Eingriffs. Sie haben aber den Nachteil, dass bei diesem Zugangsweg die posterioren und zentralen Abschnitte der Lunge und die Lymphknoten nur schwer zugänglich sind. Darüber hinaus müssen bei diesen Zugängen das Sternum und die Arteriae mammae durchtrennt werden. Dieses könnte bei Patienten mit einer KHK und nach Anlage eines koronaren Gefäßbypasses ein Problem darstellen.

Die videoassistierte Chirurgie hat nur einen geringen Stellenwert im Rahmen der Metastasen Chirurgie. Da das Lungengewebe bei diesem Verfahren nur sehr eingeschränkt einer Palpation zugänglich ist, sollten minimalinvasive Operationsverfahren nur zur diagnostischen Abklärung unklarer, peripher gelegener, solitärer Lungenherde eingesetzt werden, um das Vorliegen einer benignen Lungenerkrankung oder eines primären Bronchialkarzinoms auszuschließen. Da in fast allen Studien die Radikalität der Metastasektomie einen der wichtigsten Prognosefaktoren für ein verlängertes Überleben darstellt, kann die mini-

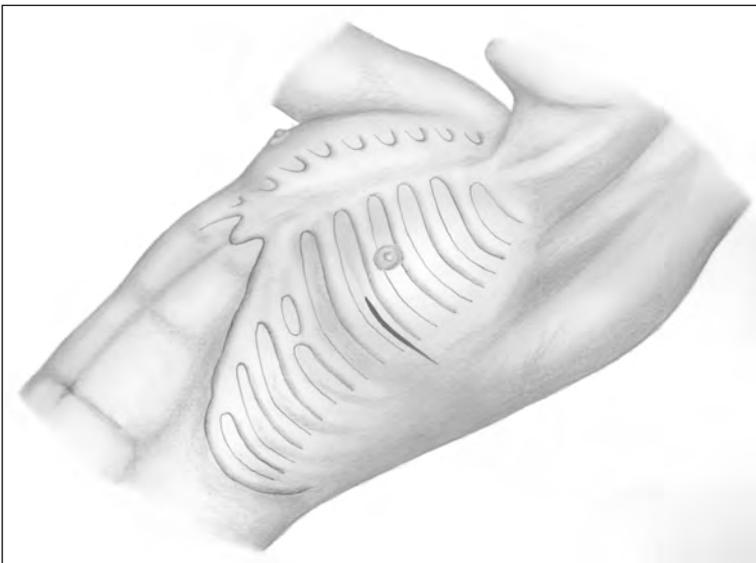


Abbildung 1. Anterolaterale Thorakotomie.

malinvasive videoassistierte Operationstechnik unter dem Aspekt einer kurativen, radikalen Resektion pulmonaler Metastasen nicht empfohlen werden.

### Operationstechnik

Die meisten Herde lassen sich mittels extraanatomischer, sogenannter atypischer Resektion parenchymsparend und zuverlässig entfernen (Abb. 2). Dieses kann mithilfe von Klammernahtgeräten erreicht werden oder mit einem Elektrokauter, Argon- oder Neodym-Yag-Laser. In etwa 20 % der Fälle ist die anatomische Resektion von Segmenten oder Lappen erforderlich.

Eine parenchymsparende Resektion sollte unbedingt angestrebt werden, da wiederholte Eingriffe an der Lunge durchaus mit einem guten Langzeitüberleben korrelieren.

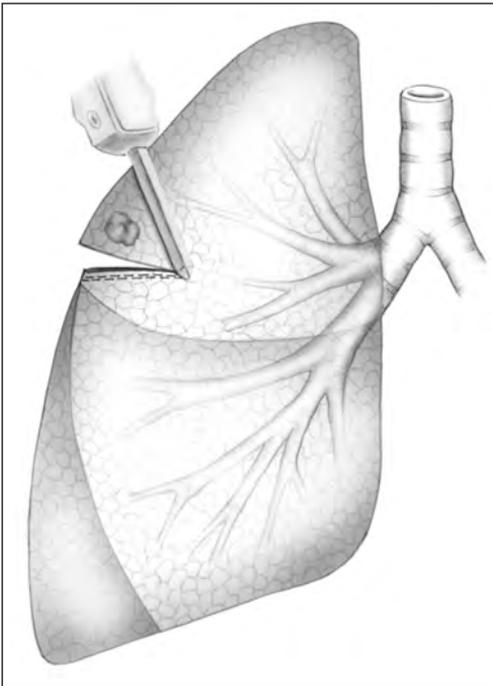


Abbildung 2. Atypische Resektion an der Lunge mit einem Klammernahtgerät.

### Bedeutung der systematischen mediastinalen und hilären Lymphknotendisektion

In einer großen Autopsiestudie bei Patienten mit pulmonalen Metastasen extrapulmonaler Primärtumoren fanden sich mediastinale Lymphknotenmetastasen bei 33 % der Untersuchten [14] (Abb. 3). Tumorinfiltrierte Lymphknoten stellen ein potenzielles Reservoir für ein Tumorrezidiv dar. Ein metastatischer Befall bronchopulmonaler und mediastinaler Lymphknoten ist prognostisch ungünstig und in der Regel mit einem kurativen Therapieansatz nicht vereinbar. In einigen Studien konnte unabhängig voneinander gezeigt werden, dass tumorbefallene mediastinale/hiläre Lymphknoten mit einer schlechten Prognose assoziiert sind und einen unabhängigen negativen prognostischen Marker bei Patienten mit pulmonalen Metastasen darstellen [15–18]. Basierend auf diesen Studien sollte die systematische mediastinale und hiläre Lymphknotendisektion heute ein integraler Bestandteil der chirurgischen Therapie von pulmonalen Metastasen sein. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die systematische Lymphknotendisektion zu einem verlängerten Überleben von Patienten mit pulmonalen Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren führt [15]. Bei Nachweis von tumorbefallenen Lymphknoten sollten die Patienten, auch nach kompletter (R0-)Resektion der pulmonalen Metastasen, einer adjuvanten Therapie zugeführt werden.

### Prognosefaktoren

Für Lungenmetastasen bei Patienten mit malignem Melanom wurden in retrospektiven Studien Prognosefaktoren ermittelt, mit deren Hilfe die Überlebenschancen für einzelne Patientengruppen präzisiert werden kann [1–6]. Zu diesen Faktoren zählen u. a.

- die Radikalität des Eingriffs,
- die Anzahl pulmonaler Metastasen,
- das metastasenfreie oder krankheitsfreie Zeitintervall,
- das Tumorstadium des Primärtumors und
- der Tumorbefall mediastinaler und/oder hilärer Lymphknoten.

Das mittlere Überleben von Patienten mit Fernmetastasen eines malignen Melanoms beträgt 7,5 Mo-

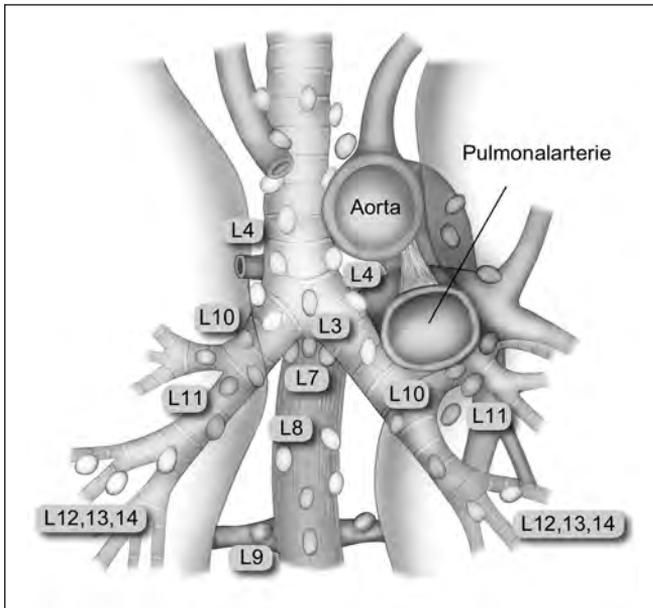


Abbildung 3.  
Lymphknoten mediastinal und hilär.

nate. Das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten liegt bei 6 %. Nach chirurgischer Therapie pulmonaler Metastasen konnte ein 5-Jahres-Überleben von 18–39 % erreicht werden [1–6]. Patienten mit kutanen, nodalen oder gastrointestinalen Metastasen weisen in einer Studie von Barth et al. ein medianes Überleben von 12,5 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 14 % auf. Bei Leber-, Hirn- oder Knochenmetastasen besteht ein medianes Überleben von 4,4 Monaten (5-Jahres-Überleben 3 %). Die 30-Tage-Letalität beläuft sich unter Einschluss von Palliativeingriffen auf 2,2 %. Werden simultan an verschiedenen Organen Metastasen diagnostiziert, so besteht eine schlechte Prognose und ein operativer Eingriff sollte nur aus palliativen Gründen erwogen werden. Ganz im Vordergrund postoperativer Probleme stehen Störungen der Bronchialtoilette mit konsekutiver Sekretretention, Atelektase und Pneumonie. Durch schonende Operationstechnik, konsequente Schmerzausschaltung und krankengymnastische Trainingsprogramme lassen sich diese Komplikationen am ehesten vorbeugen und möglicherweise vermeiden.

## Literatur

- 1 Petersen RP, Hanish SI, Haney JC et al (2007) Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 104–110
- 2 Oliaro A, Filosso PL, Bruna MC et al (2010) Pulmonary metastasectomy for melanoma. *J Thorac Oncol* 5: S187–S191
- 3 Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I et al (2010) Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 102: 187–195
- 4 Barth A, Wanek LA, Morton DL (1995) Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181: 193–201
- 5 Leo F, Cagini L, Rocmans P et al (2000) Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 83: 569–572
- 6 Lewis CW Jr, Harpole D (2002) Pulmonary metastasectomy for metastatic malignant melanoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 14: 45–48
- 7 Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA (2004) Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 78: 1910–1916
- 8 Pfannschmidt J, Bischoff M, Muley T et al (2008) Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques. *Thorac Cardiovasc Surg* 56: 471–475

- 9 Toloza EM, Harpole L, McCrory DC (2003) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123: 137S–146S
- 10 Winter H, Meimarakis G, Angele MK et al (2010) Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 184: 1888–1894
- 11 Kang DE, White RL Jr, Zuger JH et al (2004) Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 171: 1806–1809
- 12 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemoradiotherapy). *Eur Respir J* 34: 17–41
- 13 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al (2009) The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 36: 181–184
- 14 Abrams HL, Spiro R, Goldstein N (1950) Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 3: 74–85
- 15 Meimarakis G, Angele MK, Schneider C et al (2010) Impact of systematic lymph node dissection in the resection of pulmonary metastases of solid extrapulmonary tumours. *Zentralbl Chir* 135: 556–563
- 16 Pfannschmidt J, Klode J, Muley T et al (2006) Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 81: 448–454
- 17 Loehe F, Kobinger S, Hatz RA et al (2001) Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 72: 225–229
- 18 Ercan S, Nichols FC III, Trastek VF et al (2004) Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 77: 1786–1791

## Chirurgische Therapie zerebraler Melanometastasen

*A. Peraud, J.-C. Tonn*

Zerebrale Metastasen sind die häufigsten intrakraniellen Neoplasien im Erwachsenenalter. Studien belegen, dass 8–10 % der Krebspatienten zu Lebzeiten symptomatische Metastasen des Gehirns entwickeln. Die häufigsten Primärtumoren sind das Lungenkarzinom (40–50 %), der Brustkrebs (15–25 %) und das maligne Melanom (5–20 %) [1]. Die Wahrscheinlichkeit einer zerebralen Metastasierung ist beim malignen Melanom am höchsten (50 % bei Patienten im Finalstadium und über 90 % bei Autopsie) [1, 2]. Die steigende Inzidenz zerebraler Metastasen ist wohl einerseits auf eine verbesserte radiologische Diagnostik, aber auch auf längere Überlebenszeiten aufgrund effektiverer Primärtherapien zurückzuführen. In 95 % der Patienten führen die Hirnmetastasen des Melanoms zum Tod. Primär multiple intrakranielle Foliae sind typisch, bei anderen Primärtumoren ist die Rate singulärer Metastasen höher. Bevorzugt finden sich Melanometastasen subkortikal im Großhirn (80 %) sowie im Kleinhirn (15 %). Aber auch ungewöhnliche Lokalisationen wurden beschrieben wie die Hypophyse, der Hirnstamm, der Kleinhirnbrückenwinkel und das Rückenmark [3].

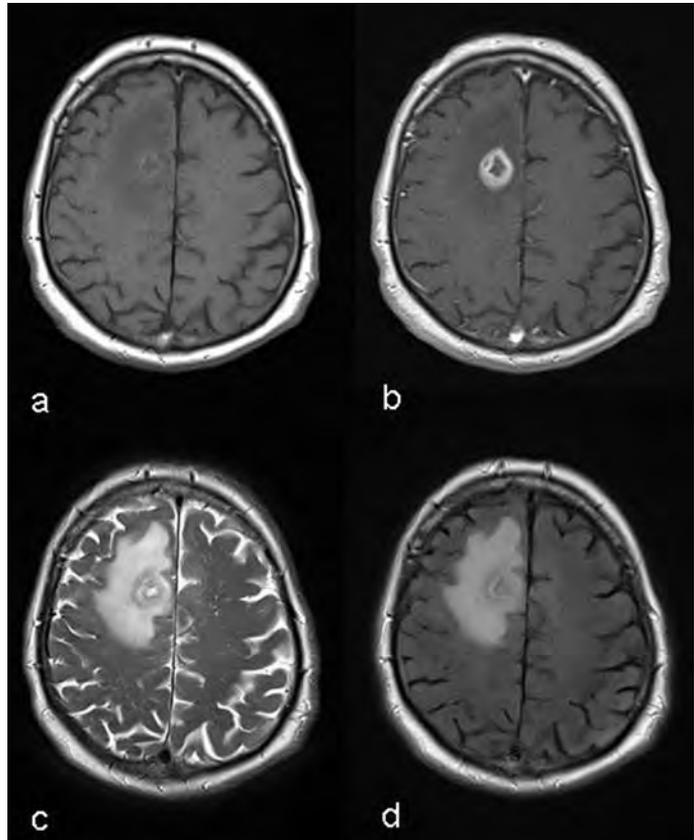
### Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome, die zur diagnostischen Abklärung führen, sind im Wesentlichen von der Metastasenlokalisierung abhängig [1, 4]. Fokale neurologische Defizite wie Lähmungen, Gefühlsstörungen, Sprach- oder Sehstörungen können Hinweise geben auf die betroffenen Hirnareale. Epileptische Anfälle werden nicht selten durch kortextnahe Metastasen hervorgerufen. Kopfschmerzen rühren von der lokalen Raumforderung der Metastase und des umgebenden Hirnödems oder von einer Liquorab-

flussbehinderung durch Verlegung des IV. Ventrikels bei Kleinhirnlokalisation. Da die Metastasen eines malignen Melanoms häufig sehr stark vaskularisiert sind und nicht selten durch eine Einblutung eine rasche Größenzunahme erfahren, setzen die Symptome bisweilen auch relativ abrupt ein. Der letale Ausgang bei Hirnfoliae des Melanoms wird nicht selten durch eine akute intrazerebrale oder subarachnoidale Einblutung hervorgerufen [3].

### Diagnostik

Obwohl die Computertomografie in der Akutdiagnostik immer noch einen sehr hohen Stellenwert hat und vor allem Einblutungen eindeutig sichtbar sind, stellt die Magnetresonanztomografie (MRT) den Goldstandard in der Diagnostik intrakranieller Metastasen dar [4] (Abb. 1). Durch hochauflösende kontrastverstärkte T1-Sequenzen können mit der MRT auch winzige Absiedelungen sichtbar gemacht werden. Darüber hinaus kann mit der kontrastverstärkten MRT auch eine nicht selten begleitend vorliegende meningeale Aussaat (Meningiosis carcinomatosa) dargestellt werden. Das Ausmaß des perifokalen Ödems ist in der T2-gewichteten Sequenz oder Flair-Sequenz gut erkennbar. Neben den Einblutungen fallen vor allem die melaninpigmentveränderten Regionen in der nativen T1-Sequenz ins Auge (Abb. 1). In der Verlaufsdiagnostik spielen zunehmend auch nuklearmedizinische Verfahren eine Rolle. So kann die metabolische Aktivität von zerebralen Metastasen in der FDG-PET-Untersuchung evaluiert werden [4].



*Abbildung 1.* MRT-morphologische Darstellung einer rechts frontalen Melanometastase. Bereits primär zeigt sich die Metastase im nativen T1-Bild hyperintens (a) und reichert nach Kontrastmittelgabe stark an (b). Das perifokale Ödem wird sowohl in der T2-gewichteten (c) als auch in der Flair-Sequenz (d) deutlich.

### **Therapeutische Optionen – chirurgische Therapie**

Für die Behandlung zerebraler Melanometastasen stehen die mikrochirurgische Operation, die Radiochirurgie, die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie und die Chemotherapie zur Verfügung [1, 3–6].

Eine Indikation zur operativen Entfernung der Metastase besteht bei oberflächlich gelegenen, großen Tumoren mit deutlich raumforderndem Effekt und progredienten neurologischen Symptomen. Die operative Entfernung der Metastase führt dabei nicht nur zur Diagnosesicherung, sondern hat auch das Ziel, neurologische Ausfallerscheinungen zu verbessern. Die operationsassoziierte Morbidität muss dabei unbedingt sehr niedrig gehalten werden, um nachfolgende adjuvante Therapien nicht zu verzögern oder gar zu verhindern. Für die Entscheidung

zur mikrochirurgischen Therapie sind der klinische Zustand und das Alter des Patienten, die Kontrolle des Primärtumors, die voraussichtliche Lebenserwartung (> 3 Monate) und das Ausmaß der Metastasierung entscheidend. Patienten mit gutem klinischen Score (Selbstversorger, Karnofsky-Status > 70, RTOG Klasse 1 und 2) können nach operativer Entfernung der Metastase und nachfolgender Bestrahlung profitieren. Eine Liquoraussaat (Meningeosis carcinomatosa) muss zumindest mittels MRT ausgeschlossen sein.

Metastasen in der hinteren Schädelgrube können aufgrund ihrer Größe und/oder des ausgeprägten perifokalen Ödems zu einer Herniation des Kleinhirns oder einem Hydrocephalus occlusus führen mit unter Umständen sehr rascher Entwicklung einer lebensbedrohlichen Hirndrucksteigerung. Eine Entfernung der Metastase ist dann dringlich angezeigt.

Sofern multiple Raumforderungen vorliegen und der *Primärtumor bislang nicht bekannt* ist, muss die histologische Diagnose durch eine stereotaktische Biopsie geklärt werden. Ist ein malignes Melanom schon bekannt und werden multiple, metastasentypische Herde im kontrastmittelunterstützten MRT nachgewiesen, so ist eine weitere histologische Sicherung in der Regel nicht erforderlich. Eine operative Entfernung einer oder mehrerer Metastasen bei multipel metastasiertem Tumorbefund ist nur für deutlich raumfordernde Herde sinnvoll, wenn hierdurch noch eine aussichtsreiche Weiterbehandlung bei einem Patienten mit gutem klinischem Zustand ermöglicht wird.

### Prognose

Nach wie vor ist die Prognose von Patienten mit zerebralen Metastasen eines malignen Melanoms sehr schlecht. Das mediane Überleben liegt bei 2 bis 10 Monaten. Nur 10 % der Patienten leben länger als ein Jahr nach Diagnosestellung. Die mikrochirurgische Entfernung kann im Einzelfall, insbesondere bei singulären Herden, mit entsprechender Nachbehandlung eine zusätzliche Behandlungsoption sein.

### Literatur

- 1 Eichler AF, Loeffler JS (2007) Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 12(7): 884–898
- 2 Martinez SR, Young SE (2008) A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev* 34(7): 614–620
- 3 Guzel A, Maciaczyk J, Dohmen-Scheufler H et al (2009). Multiple intracranial melanoma metastases: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 93(3): 413–420
- 4 McWilliams RR, Rao RD, Buckner JC et al (2008) Melanoma-induced brain metastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 8(5): 743–755
- 5 Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB (2009) Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* 16(3): 248–255
- 6 Peacock KH, Lesser GJ (2006) Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 7(6): 479–489

## Therapie von kutanen und subkutanen Melanommetastasen

*A. Konstantinow, B. Belloni*

Hautmetastasen treten sowohl kutan als auch subkutan auf im Rahmen einer Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphgefäße. Eine regionäre Metastasierung kann sich manifestieren mit

- Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor),
- In-transit-Metastasen (mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, bis zur ersten Lymphknotenstation),
- kutanen Fernmetastasen.

Hautmetastasen stellen ein fortgeschrittenes Stadium einer lokoregionären Metastasierung dar und gehen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 25–30 % einher.

Hautmetastasen sind auch bei großer Ausdehnung selten lebensbedrohlich, können aber ernste Komplikationen wie Blutungen, lokale und systemische Infektionen, starke Schmerzen und Ödeme verursachen. Die Metastasen stellen naturgemäß einen weiteren möglichen Ausgangspunkt von Organmetastasen dar. Da die Metastasen in der Regel gut sichtbar sind, stehen sie für die betroffenen Patienten auch bei gleichzeitig vorhandenen Organmetastasen häufig im Vordergrund als sichtbares Zeichen für das Fortschreiten des Tumorleidens und können somit eine starke psychische Beeinträchtigung bedingen.

Aus dem oben Gesagten folgt für die Hautmetastasen eine dringende Behandlungsindikation – wenn auch unter palliativer Zielsetzung.

Bei der Therapieentscheidung müssen die Lokalisation, Anzahl, Größe und Verteilung der (sub)kutanen Metastasen, Beteiligung weiterer Organe sowie der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt

werden. Grundsätzlich scheinen lokale Therapieformen wie Exzision, Bestrahlung, topische Chemotherapie und lokale Hyperthermie systemischen Therapieformen überlegen zu sein.

Die nachfolgend aufgeführten Verfahren können miteinander kombiniert werden.

### Operative Entfernung (Exzision)

Bei solitären Metastasen sowie bei kleineren Arealen mit jeweils wenigen Metastasen wird die makroskopisch komplette Exzision (minimaler Sicherheitsabstand) als Therapie der Wahl angesehen. In den meisten Fällen kann die Exzision in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Bei Rezidiven oder weiterer Metastasierung besteht die Möglichkeit einer erneuten Exzision.

### Bestrahlung

Grundsätzlich kommen Bestrahlungen mit der Röntgenröhre (therapeutische Eindringtiefen bis 1 cm) und dem Linearbeschleuniger (schnelle Elektronen, therapeutische Eindringtiefe 2–5 cm) infrage. Die lokale Tumorkontrolle ist der chirurgischen Entfernung unterlegen. Die Behandlung ist deshalb in Fällen indiziert, die eine operative Intervention nicht erlauben. Aufgrund der größeren Eindringtiefe werden schnelle Elektronen mit einer Grenzenergie zwischen 6 und 8 MeV Photonen eingesetzt. Als Gesamtdosis sollten bei konventioneller Fraktionierung zwischen 50 und 60 Gy angestrebt werden. Die mitgeteilten Ansprechraten hängen im Wesentlichen von der Metastasengröße ab: bei einem Durchmes-

ser < 3 cm bis ca. 70 % vollständige Remission, bei Patienten mit einer Läsion > 5 cm aber nur ca. 20 %.

### **Intra- und periläsionale Therapie mit Zytokinen, Zytostatika oder Elektrochemotherapie**

Aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsprofils als bei der systemischen Therapie sind intra- und peritumoral verabreichte Medikamente (hohe lokale Konzentration, geringe Gesamtmenge) eine gute Alternative bei multiplen und operativ schwierig zu erreichenden Metastasen. Zur Anwendung kommen Zytokine und Chemotherapeutika.

#### *Zytokine*

IFN- $\beta$  zeigt höhere Ansprechraten als IFN- $\alpha$  (bis zu 50 % vs. 20–30 %). Remissionen wurden unter läsionaler Gabe von 1–6 Mio. IE IFN- $\beta$  (z. B. 5 Mio. IE 3  $\times$ /Woche über 2 Wochen) beobachtet.

Interleukin-2 (IL-2) wurde in Deutschland lokal bisher nur in Studien oder im Off Label Use eingesetzt. Die beobachteten Ansprechraten sind in der Regel nicht höher als bei der Anwendung von Interferonen.

In einer kürzlich publizierten, prospektiven klinischen Studie bei Melanompatienten im Stadium III und IV wurde IL-2 intratumoral (0,3–6,0 MIU pro Knoten pro Behandlung, 3  $\times$ /Woche) über 4–6 Wochen appliziert, wobei pro Tumorknoten IL-2-Gesamtdosen von 13,5–548,1 MIU (Median: 68,5 MIU) erreicht wurden. Abhängig von Tumorstadium und anatomischer Lokalisation ergaben sich unterschiedliche Ansprechraten (nachfolgend sind nur die vollständigen Remissionen (CR) wiedergegeben):

dermale Metastasen bei Stad. III:	97 % CR
subkutane Metastasen bei Stad. III:	90 % CR
dermale Metastasen bei Stad. IV:	57 % CR
subkutane Metastasen bei Stad. IV:	34 % CR

#### *Chemotherapeutika*

Zur intra- und peritumoralen Injektion kommen verschiedene Chemotherapeutika zur Anwendung:

Cisplatin (intraläsional 1–6 ml/cm<sup>3</sup> Tumolvolumen, bis zu 6  $\times$ /Woche über 8 Wochen: ca. 50 % komplette Remission), sowie u. a. Bleomycin (0,5–4 IE pro Läsion) und Fotemustin. Die Wirkung der Prä-

parate kann durch lokale Anwendung von elektrischen Impulsen (Elektrochemotherapie, siehe nachfolgend) erhöht werden.

#### *Elektrochemotherapie*

Hierbei werden die Chemotherapeutika (zumeist Bleomycin oder Cisplatin) intratumoral oder intravenös appliziert und gleichzeitig elektrische Impulse über Elektroden in verschiedenen geometrischen Anordnungen (parallel oder hexagonal) in die betroffenen Areale geleitet. Die Elektroden sind mit einem sogenannten Elektroporator (z. B. Cliniporator<sup>®</sup>/IGEA, Modena) verbunden. Durch die Pulse werden kurzzeitig elektrische Felder im Tumorknoten erzeugt, die die Zellmembranen kurzzeitig desintegrieren und dadurch die Penetration der Chemotherapeutika deutlich erhöhen. Die Ansprechraten liegen je nach Literatur zwischen 50–90 %.

Die Elektrochemotherapie wird derzeit noch in wenigen Zentren eingesetzt.

### **Epifokale Immuntherapie mit Kontaktsensibilisatoren in Kombination mit systemischer Chemotherapie**

Die unspezifische epifokale Immuntherapie mit Kontaktsensibilisatoren (Dinitrochlorbenzol (DNCB), Dicyclopropenon (DCP) und Quadratsäuredibutylester) scheint durch eine Induktion einer Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion (Th1-Reaktion) zu funktionieren. Darüber hinaus wird eine unspezifische Entzündung mit vorwiegend CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten diskutiert. Der obligate Kontaktsensibilisator DNCB ist stark toxisch und führt zu sehr heftigen Entzündungsreaktionen. Deshalb sollten – bei vergleichbarer Wirksamkeit – weniger toxische Kontaktsensibilisatoren bzw. Immunmodulatoren wie DCP, Imiquimod und Dithranol eingesetzt werden. In der Regel wird die topische Applikation der genannten Substanzen mit einer systemischen Zytostatikaapplikation (meist Dacarbazin) kombiniert, wobei nicht selten langanhaltende vollständige Remissionen auch größerer Metastasenareale beobachtet wurden.

Die unspezifische epifokale Immuntherapie in Kombination mit Dacarbazin ist eine palliative, wenig belastende Alternative beim Vorliegen multipler Hautfiliae, wenn eine operative Sanierung eine zu große Belastung darstellt.

Der Toll-like-Rezeptor-Agonist Imiquimod hat auf Melanomzellen möglicherweise eine lediglich lokale Wirkung. Imiquimod stimuliert die lokale Produktion von Interferonen und TNF- $\alpha$  und aktiviert verschiedene Zelltypen des Immunsystems (z. B. dendritische Zellen, Makrophagen, Monozyten). Mehrere Therapieschemata (z. B. Imiquimod 3 % 3  $\times$ /Woche über Nacht okklusiv für mindestens 4 Wochen) führten in Einzelfällen zu kompletten Remissionen der Hautfiliae. Die topische Applikation von Imiquimod kann durch intraläsionale Gabe von IFN- $\alpha$  und/oder IL-2 ergänzt werden und zu einem besseren Ansprechen führen.

Eine weitere Option ist topische Applikation von Miltefosin, ein Phospholipidderivat, welches möglicherweise in die Biosynthese von Proteinkinase C und Phospholipase C eingreift und so die Zellteilung behindert. Ursprünglich wurde Miltefosin zur Behandlung von Hautmetastasen des Mammakarzinoms eingesetzt. Miltefosin sollte über einen Zeitraum von mehreren Monaten täglich aufgetragen werden. Es sind nur wenige Kasuistiken bekannt.

### **Regionale Chemotherapie: Die isolierte hypertherme Zytostatikaperfusion der Extremitäten**

Die Applikation des Chemotherapeutikums in die befallene Extremität erfolgt durch einen extrakorporalen Bypass. Durch eine gleichzeitig durchgeführte Erwärmung des tumortragenden Areals auf etwa 41 °C (oberflächliche bzw. tiefe regionale Hyperthermie) wird die Sensitivität der Tumorzellen auf das Zytostatikum erhöht und zugleich durch die gesteigerte Durchblutung eine bessere Gewebspenetration erzielt. Es werden Ansprechraten von 50 % und mehr angegeben. Eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Therapeutikum der Wahl ist Melphalan. Andere Zytostatika wie Dacarbazin, Carboplatin und Cisplatin haben sich als etwas weniger effektiv erwiesen. Bei einer Kombination von Chemotherapie/Hyperthermie mit einer Strahlentherapie (schnelle Elektronen, Gesamtdosis 32–42 Gy) werden sogar Remissionsraten von bis 80 % beobachtet.

Das Verfahren ist besonders geeignet bei multiplen und/oder wegen der Ausdehnung nicht operablen Hautmetastasen der unteren Extremität. Die Standarddosierung von Melphalan beträgt 10 mg/L pro perfundiertem Bein (Zirkulationszeit: 60–90 Min.).

Als lokale Nebenwirkungen werden Erytheme bis hin zur ausgedehnten Epidermolyse, tiefe Gewebnekrosen, Lymphödem, Neuropathie und chronische Schmerzen beschrieben. Als unerwünschte systemische Reaktionen können Hypotonie und Myelodepression auftreten.

Bei der Kombination Chemotherapie/Hyperthermie/Radiatio treten die Nebenwirkungen häufiger auf und sind ausgeprägter (bei ca. 60 % der Patienten wurden Tumorzerfall, lokale Infektionen und eine Radiodermatitis beobachtet).

Nur relativ wenige Behandlungszentren im deutschsprachigen Raum bieten dieses Therapieverfahren an.

### **Lasertherapie**

Die Laserablation bietet sich vor allem bei In-transit-Metastasen mit kleinem Durchmesser ( $\leq 1$  cm) an, die zu zahlreich sind, um operativ abgetragen zu werden. Die Behandlung erfolgt in der Regel in Lokalanästhesie. Geeignet sind CO<sub>2</sub>- und Nd:YAG-Laser. Nachteilig ist eine oft merklich verzögerte Wundheilung (per secundam intentionem), wobei die Mehrzahl der Wunden innerhalb von 6 Wochen abheilt.

### **Kryotherapie**

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff kann supportiv zur Behandlung von multiplen, kleinen kutanen Metastasen, nicht jedoch von subkutanen Metastasen eingesetzt werden. In der Technik des „contact freezing“ werden in Lokalanästhesie 2–3 Gefrier-Auftau-Zyklen durchgeführt. Nach dem Eingriff können stärkere Schmerzen auftreten. Die Wundheilung erfolgt sekundär. Es kommt in der Regel zu einer kurz währenden Remission.

## Literatur

- 1 Bong AB, Bonnekoh B, Franke I et al (2002) Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatol* 205: 135–138
- 2 Campana L, Mocellin S, Basso M et al (2009) Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 16: 191–199
- 3 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al (2008) Kurzleitlinie – Malignes Melanom der Haut. *JDDG Supplement* 1; 6: 9–15
- 4 Gummer M, Geier-Noehl M, Doll T et al (1996) Unspezifische epifokale Immuntherapie eines disseminiert kutan metastasierenden Melanoms mit Cignolin – anhaltender Therapieerfolg seit 2 Jahren. *Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten* 168: 28
- 5 Möller M, Salwa S, Soden D et al (2009) Review: Electrochemotherapy as an adjunct or alternative to other treatments for unresectable or in-transit melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 9: 1611–1630
- 6 Rapprich H, Hagedorn M (2006) Intraläsionäre Behandlung mit Interferon- $\beta$  beim metastasierten Melanom. *JDDG* 4: 743–746
- 7 Rehberger P, Eppinger S, Stein A et al (2006) Therapie von Hautmetastasen beim malignen Melanom. *Hautarzt* 57: 1143–1153
- 8 Richtig E, Hoff M, Rehak P et al (2003) Efficacy of superficial and deep regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy and radiotherapy in metastatic melanoma. *JDDG* 1: 635–642
- 9 Schlag M, Tunn PJ (2007) Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNF- $\alpha$  und Mephalan. *Deutsches Ärzteblatt* 33: 2268–2273
- 10 Stevens G, McKay MJ (2006) Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 7: 575–583
- 11 Testori A, Tosti G, Martinoli C et al (2010) Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach. *Dermatol Therapy* 23: 651–661
- 12 Trurnit S, Konstantinow A, Mempel M (2005) Disseminierte kutane in-transit Metastasen eines malignen Melanoms: Kombination von epifokaler Immuntherapie mit 2,3-Diphenylcyclopropenon-1 (DCP) und Dacarbacin bzw. Temozolomid. *MDG Frühjahrstagung* 2005
- 13 Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A (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

## Medikamentöse Therapie bei Fernmetastasierung

*H. Krönig, C. Berking, U. Keller*

Für das fortgeschrittene maligne Melanom im Stadium der Fernmetastasierung zeigt sich eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von 11 % und eine mediane Überlebenszeit von 6–12 Monaten, in Abhängigkeit von der Zahl der befallenen Organe [1–3]. Die Therapiemöglichkeiten im Stadium der Fernmetastasierung haben sich in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert, wobei sich aktuell das Feld merklich bewegt und neue Substanzen begründete Aussicht auf eine FDA-Zulassung haben (siehe unten und Kapitel zur Experimentellen Therapie). Allerdings ist derzeit eine kurative Therapie nicht möglich.

Eine chirurgische Therapie mit dem Ziel einer kompletten Resektion sollte im Stadium der Fernmetastasierung bei prinzipiell resektabler Erkrankung stets erwogen werden. Hierbei sind auch wiederholte Tumorsektionen als potenziell sinnvoll zu erachten. In Einzelfällen kann eine chirurgische Reduktion der Tumormasse erwogen werden. Des Weiteren kann, wie in anderen Kapiteln dargestellt, eine palliative Radiatio zum Einsatz kommen.

Aufgrund der Multiplizität der Metastasen und auch der häufig schweren Zugänglichkeit für chirurgische Resektionen ist jedoch bei vielen Patienten mit metastasiertem Melanom eine systemische Chemotherapie, Immuntherapie oder kombinierte Immunchemotherapie zu erwägen. Die Remissionsraten sind jedoch niedrig, ebenso wie die Vorteile hinsichtlich einer Überlebensverbesserung. Dabei gilt allgemein, dass Metastasen der Haut, Weichteile, Lymphknoten und Lunge besser auf eine systemische Chemotherapie ansprechen als viszerale, Skelett- oder Hirnmetastasen [2].

Bei anhaltend schlechten Ergebnissen der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sollten möglichst

viele Patienten in klinische Therapiestudien mit experimentellen Ansätzen eingebracht werden. Durch die Inhibition von tumorspezifisch veränderten und überaktivierten Zielmolekülen innerhalb der Melanomzelle, im Tumorstroma sowie löslichen intravasalen Faktoren stehen für experimentelle Ansätze Substanzen zur Beeinflussung der Wachstumsregulation, Apoptoseresistenz sowie der Angiogenese zur Verfügung.

### Monotherapien des metastasierten malignen Melanoms

In der Erstlinientherapie wird bevorzugt Dacarbazin (DTIC) aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils eingesetzt. Die Ansprechrate ist niedrig (8–20 %, v. a. partielle Remissionen), die mediane Ansprechdauer liegt bei 4–6 Monaten. Das mediane Überleben beträgt rund 9 Monate im Stadium IV. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 5–10 % [3]. Patienten mit kutanen, subkutanen und Lymphknotenmetastasen sprechen häufiger an als Patienten mit viszeralen Metastasen.

Dacarbazin ist ein Prodrug und wird erst durch oxidative N-Demethylierung in der Leber aktiviert. Neben Myelo- und Hepatotoxizität ist bei der Anwendung auf die emetogene Potenz der Substanz (unter 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten gut beherrschbar) sowie auf Blutdruckabfall und Lichtüberempfindlichkeit der Substanz zu achten. Die empfohlene Dosierung in der Monotherapie ist in Tabelle 1 dargestellt.

Da Dacarbazin kaum liquörgängig ist, ist eine Wirkung auf Hirnmetastasen von dieser Substanz nicht zu erwarten. Temozolomid ist ein orales Alkylans der zweiten Generation und wird *in vivo* zu Mitozolomid konvertiert, dem gleichen aktiven Metaboliten

wie Dacarbazin. Temozolomid ist liquorgängig und kann oral in Form von Kapseln appliziert werden. Die Wirksamkeit entspricht der von Dacarbazin bei geringerer hepatischer Toxizität. In einer Phase-III-Studie konnte im Vergleich mit Dacarbazin keine statistische Signifikanz für ein verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben erreicht werden [4]. Auch die Ergebnisse der EORTC-18032-Studie, in der Temozolomid (150 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–7, Wdh. Tag 14) mit einer Dacarbazinmonotherapie verglichen wurde, konnte keinen Vorteil hinsichtlich progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens zeigen [5]. Bei der Gabe von Temozolomid ist insbesondere eine ausgeprägte Myelosuppression zu beachten mit einem Nadir zwischen dem 21. und 28. Tag. Anzeichen einer kumulativen Myelosuppression wurden nicht beobachtet. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Temozolomid kann diese Substanz vermutlich auch bei Patienten mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen angewendet werden (siehe Fachinformation). Da eine emetogene Potenz ähnlich wie bei DTIC gegeben ist, ist auf eine ausreichende antiemetische Therapie zu achten.

Eine weitere medikamentöse Therapie des metastasierten malignen Melanoms mit Hirnmetastasen ist durch das liquorgängige Nitrosoharnstoff-Derivat Fotemustin (Muphoran) gegeben (Tab. 1), mit dem bei bis zu 28 % der Patienten ein Ansprechen erreicht wurde [6]. Aufgrund seiner Verwandtschaft zu den Nitrosoharnstoff-Derivaten ist neben Übelkeit und Erbrechen insbesondere die verzögert (nach drei bis sechs Wochen) auftretende und kumulative Knochenmarksuppression als dosislimitierende Toxizität zu beachten.

Die Wirksamkeit von Paclitaxel als Monosubstanz ist gering, ebenso von Vinblastin bzw. Vindesin. Spindelgifte kommen aber in der Kombinationstherapie zum Einsatz (s. u.).

CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) oder CD152 ist ein Suppressormolekül, das an der Oberfläche von T-Helfer-Zellen exprimiert wird und zur Inhibition induzierter T-Zellantworten führt, indem es mit hoher Affinität an kostimulatorische B7-Moleküle bindet. Die Blockade von CTLA-4 führt zu einer verstärkten Immunantwort und bewirkt eine Aktivierung von T-Zellen. Ipilimumab/MDX010 (IgG1) und Tremelimumab (IgG2) sind humane monoklonale IgG-Antikörper spezifisch gegen CTLA-4. In einer kürzlich abgeschlossenen Phase-III-Studie wurden 676 HLA-A2-positive Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom Stadium III oder IV mit Ipilimumab mit oder ohne gp100-Peptidvaccine oder gp100 alleine behandelt. Ipilimumab alleine zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 10,1 Monaten gegenüber 10 Monaten mit Ipilimumab plus gp100-Vaccine und 6,4 Monaten mit gp100-Vaccine allein, ebenfalls waren das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben in den ipilimumabhaltigen Therapiearmen signifikant verlängert [7]. Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte am 25.03.2011 eine Zulassung durch die FDA in den USA und eine Zulassung in Europa wird in Kürze erwartet. In einer im Juni 2011 veröffentlichten Phase-III-Studie zeigte Ipilimumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG in Kombination mit DTIC ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu DTIC plus Placebo [8].

Eine Immuntherapie mit Interleukin-2 als Monotherapie erzielt Remissionsraten von ca. 13 % und ist damit hinsichtlich der Wirksamkeit vergleichbar mit

Tabelle 1. Monotherapie des metastasierten malignen Melanoms.

Medikamente	Dosierung			
Dacarbazin	250 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1–5	alle 3–4 Wochen
Dacarbazin	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1	alle 3–4 Wochen
Temozolomid	150–200 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	Tag 1–5	alle 4 Wochen
Interleukin-2	2,4 Mio IU/m <sup>2</sup>	i.v.	2 × tägl., Tag 15–19 und 22–26	Wdh. Tag 29
Fotemustin	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1, 8, 15	
nach 4–6 Wochen Pause:				
Fotemustin	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.		alle 3 Wochen

Tabelle 2. Polychemotherapie des malignen Melanoms.

Medikamente/Schema	Dosierung		
Cisplatin-DTIC	Cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> DTIC 850 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 Tag 1	alle 4 Wochen
Carboplatin- Paclitaxel	Carboplatin AUC 5–6 i.v.  Paclitaxel 175–225 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1, nach 4 Zykl. Reduktion AUC 4 Tag 1	alle 3–4 Wochen
GemTreo-Schema	Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tremosulfan 3500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1 und 8 Tag 1 und 8	Wdh. Tag 29

Chemotherapie. Patienten, die mit IL-2 eine Remission erreichen, zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber Non-Respondern [9]. Hirnmetastasen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden bzw. ausreichend behandelt sein (siehe Fachinformation).

### Polychemotherapien des metastasierten malignen Melanoms

Eine objektive Steigerung der Ansprechrate kann mit Kombinationstherapien erreicht werden, die jedoch mit einer höheren Toxizität und häufig auch mit längeren Zeiten einer Hospitalisierung erkaufte werden. Trotz objektivierbarer Remissionen durch Polychemotherapien bei einzelnen Patienten konnten randomisierte Multicenter-Phase-III-Studien keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit einer Dacarbazinmonotherapie zeigen [10]. Die Indikation einer Polychemotherapie ist daher sorgfältig abzuwägen. Insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie einer Polychemotherapie vorgezogen werden.

Der beim malignen Melanom bislang am besten untersuchte Multikinaseinhibitor Sorafenib inhibiert neben dem RAS-RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweg in der Melanomzelle u. a. auch VEGFR-1/2/3 und PDGFR- $\alpha/\beta$  und erzielt so neben den antiproliferativen auch antiangiogene Effekte. Für Sorafenib, das präferenziell Wildtyp-RAF bindet, konnte für Melanompatienten als Monotherapie bislang keine sichere Wirkung gezeigt werden. Auch kombiniert mit Carboplatin und Paclitaxel sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinien-Therapie konnte in einer Phase-III-Studie kein signifikanter

Überlebensvorteil für Sorafenib nachgewiesen werden [11]. Allerdings zeigte sich in dieser Studie eine erstaunlich gute Ansprechrate für die kombinierte Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel). Mögliche Kombinationschemotherapien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die zunächst enttäuschenden Ergebnisse von Sorafenib könnten an einer zu geringen Spezifität von Sorafenib gegenüber mutiertem BRAF und an einem unselektierten Patienteneinschluss unabhängig vom Mutationsstatus liegen.

In einer Phase-II-Studie mit der Substanz PLX4062, einem neueren hochaffinen spezifischen Inhibitor gegen mutiertes V600E-BRAF, zeigten ~80 % der mutationspositiven Patienten ein klinisches Ansprechen [12]. Derzeit laufen Phase-III-Studien mit diesem und einem anderen BRAF-Inhibitor als Monotherapie oder Kombinationstherapie, die als Einschlusskriterien das Vorliegen der V600E-Mutation zur Voraussetzung haben.

### Chemotherapie des metastasierten malignen Melanoms

Zytokine, insbesondere Interferon- $\alpha$  und IL-2, haben in der Monotherapie des metastasierten malignen Melanoms weitgehend enttäuscht. Höhere Ansprechraten als jene, die mit einer Dacarbazinmonotherapie erzielt wurden, konnten nicht erreicht werden. Möglicherweise kann die kombinierte Applikation von Zytostatika und Zytokinen bei einzelnen Patienten zu verbesserten Ergebnissen und längeren Remissionszeiten führen. In einer initialen Phase-II-Studie zeigte die Kombination aus Cisplatin, Vinblastin, Dacarbacin (CVD), IFN- $\alpha$  und IL-2 (Eton-Schema) eine Gesamtansprechrate von 64 %

Tabelle 3. Immuntherapie/ Chemo-Immuntherapie des metastasierten malignen Melanoms.

Medikamente/Schema	Dosierung	
Eton-Schema	DTIC 800 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 + 22 Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> Tag 1–4 und Tag 22–25 Vinblastin 1,5 mg/m <sup>2</sup> Tag 1–4 und Tag 22–25 IFN- $\alpha$ 5 Mio. IE/m <sup>2</sup> s.c. Tag 5–9, 17–21, 26–30 IL-2 9 Mio. IE/m <sup>2</sup> s.c. Tag 5–8, 17–20, 26–29	Wdh. Tag 43

mit einer kompletten Ansprechrate von 21 % bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom [13]. Eine randomisierte Phase-III-Studie zeigte bei der Kombination von CVD mit IFN- $\alpha$  und IL-2 eine Ansprechrate von 48 % gegenüber 25 % mit CVD allein. Das mediane Überleben für Patienten, die mittels Biochemotherapie behandelt wurden, lag bei 11,9 Monaten gegenüber 9,2 Monaten mit CVD allein [14]. Eine 2008 veröffentlichte Metaanalyse von 18 Therapiestudien, die Chemotherapie mit Immunchemotherapie ( $n = 11 \pm \text{IFN}\alpha$ ,  $n = 7 \pm \text{IFN}\alpha/\text{IL-2}$ ) an insgesamt 2621 Patienten verglichen haben, zeigte zwar eine erhöhte Ansprechrate für die Immunchemotherapie (beide Kombinationen), allerdings konnte kein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden [15]. Aufgrund der bei diesen Protokollen höheren Toxizitäten durch die Substanzen Interferon- $\alpha$  (unter anderem Fieber, Müdigkeit, Hepato- und Kardiotoxizität) und IL-2 (unter anderem Flüssigkeitsretention, Hypotension, Lungenödem, Capillary-Leak-Syndrom) sollte diese Kombinationstherapie nur bei jungen Patienten bzw. Patienten mit exzellentem Allgemeinzustand eingesetzt werden.

Einen Sonderfall stellt die Behandlung des hepatisch metastasierten Aderhautmelanoms dar. Die in diesem Artikel aufgeführten systemischen Therapien zeigen hier eine Ansprechrate von lediglich 1 % und keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ein verbessertes Ansprechen zeigt die hepatisch arterielle Chemoembolisation (HACE) mit cisplatinhaltigen Protokollen. *Mavligit* et al. konnten mit einer intrahepatischen Chemoembolisation bei 30 Patienten eine Gesamtansprechrate von 46 % mit einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten erzielen [16]. Dieses wurde durch eine retrospektive Studie an 201 Patienten mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom am M.D. Anderson Cancer Center bestätigt, in der nur die Chemoembolisation mit cisplatinhaltigen Protokollen eine den anderen

Protokollen überlegene Ansprechrate von 36 % zeigte [17]. Bei Patienten, die für eine lokale Therapie nicht infrage kommen, kann eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Treosulfan erwogen werden. In einer Phase-II-Studie wurde ein medianes PFS von 3 Monaten berichtet bei 17,9 % 1-Jahres-PFS [18].

## Literatur

- Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds) (1998) Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing, St. Louis
- Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W (1995) Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg) Onkologie. Ecomed, Erlangen
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al (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
- Middleton MR, Gore M, Tilgen W et al (1999) A randomized phase III study of temozolomide (TMZ) versus dacarbazine (DTIC) in the treatment of patients with advanced metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 2069
- Patel PM (2008) Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV malignant melanoma, final results of the randomized phase III study EORTC 18032. ESMO 2008 Proffered Paper Session – Melanoma
- Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM et al (1995) Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 13: 910–913
- Hodi FS, O'Day AJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 19;363(8): 711–723
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 Jun 5 [Epub ahead of print]
- Smith FO, Downey SG, Klapper JA et al (2008) Treatment of metastatic melanoma using interleu-

- kin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res.* 2008 Sep 1;14(17): 5610–5618
- 10 Chapman, PB, Einhorn, LH, Meyers, ML et al (1998) Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 16: 1743
  - 11 Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U et al (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.* Jun 10;27(17): 2823–2830
  - 12 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* Aug 26;363(9): 809–819
  - 13 Legha SS, Ring S, Eton O et al (1998) Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 16: 1752–1759
  - 14 Eton O, Legha SS, Bedikian AY et al (2002) Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* Apr 15;20(8): 2045–2052
  - 15 Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P et al (2007) Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol.* Dec 1;25(34): 5426–5434
  - 16 Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH et al (1988) Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolisation with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA* 260: 974–976
  - 17 Bedikian AY, Legha SS, Mavligit GM et al (1995) Treatment of Uveal Melanoma Metastatic to the Liver. *Cancer* 76: 1665–1670
  - 18 Schmittl A, Schmidt-Hieber M, Martus P et al (2006). A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol.* 17: 1826–1829

## Experimentelle Therapie beim metastasierten malignen Melanom

H. Krönig, U. Keller, C. Berking

Trotz der Ausweitung der Standardtherapie des fortgeschrittenen, metastasierten Melanoms auf neue Chemotherapeutika, die Kombination dieser zur Polychemotherapie, sowie die Kombination von Chemotherapie und unspezifischer Immuntherapie, wie Interleukin-2 und Interferon- $\alpha$ , sind die Ansprechraten noch immer enttäuschend und haben keine verbesserte Überlebenszeit gegenüber den zugelassenen Substanzen Dacarbazin (DTIC), Vindesin und Cisplatin als Monotherapie zeigen können.

Allerdings lassen sich aktuell enorme Fortschritte im Bereich der experimentellen Therapieansätze verzeichnen, die auf eine Verbesserung der Behandlungsaussichten hoffen lassen, zumal von einigen dieser Substanzen bereits die Zulassung in Aussicht steht.

Hierzu gehören die CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und Tremelimumab, die über die Beeinflussung von kostimulatorischen Molekülen zur Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort führen. Außerdem sind besonders spannend die sogenannten zielgerichteten Therapien (*targeted therapies*), also der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren beispielsweise gegen BRAF oder c-kit, die jeweils in verschiedenen Subgruppen der Melanome mutiert sind.

Einen weiteren experimentellen Ansatz stellt aufgrund der relativ häufig beobachteten Immunphänomene beim Melanom wie spontane Regression im Primärtumor bis hin zur spontanen Vollremission die spezifische Immunaktivierung gegen bereits bekannte Tumorantigene dar.

Darüber hinaus sind Substanzen in Kombination mit Chemotherapie in klinischen Phase-III-Studien getestet worden, die proapoptotisch wirken, beispielsweise über Hemmung des antiapoptotischen Prote-

ins Bcl2 (Oblimersen) oder durch Auslösung von oxidativem Stress (Elesclomol).

Im Folgenden soll auf diese neuen Entwicklungen näher eingegangen werden.

### Vakzinierung

Bei den Vakzinierungstherapien wird generell zwischen undefinierten Antigenen wie Tumorzellpräparationen oder mit Tumorzellderivaten beladenen dendritischen Zellen und definierten Antigenen wie Tumorpeptiden, antigenkodierenden modifizierten Viren oder Gangliosiden unterschieden. Leider hat sich bei den Studien herauskristallisiert, dass zwischen einer gemessenen induzierten Immunantwort und einem klinischen Ansprechen häufig keine Korrelation besteht. Auch das Monitoring der T-Zellantwort hat sich nicht als hilfreicher Surrogatmarker für die klinische Wirksamkeit erwiesen [1, 2].

Als immunogene Peptidepitope, die von Melanomzellen exprimiert werden, sind inzwischen MelanA/MART-1, gp100, Tyrosinase, gp75, MAGE-1 und MAGE-3 gut charakterisiert [3]. *Rosenberg* et al. identifizierten die immunologisch dominanten Anteile des gp100-Proteins und impften metastasierte Melanompatienten, die das HLA-A2-Antigen trugen, mit einem synthetischen Peptid des gp100 (g209-2M), das eine hohe Affinität zum HLA-A2-Molekül besitzt. In 13 von 31 Patienten (42%), die die Peptid-Vakzine plus IL-2 erhielten, wurde ein Ansprechen der Tumormetastasen beobachtet [4].

In verschiedenen Phase-I-Studien an Patienten mit Melanomen im Stadium IV wurden zunächst Tumorpeptide allein, dann Tumorpeptide unter Zusatz von verschiedenen Adjuvantien, vornehmlich GM-

CSF, eingesetzt. Hierbei konnten klinische Ansprechraten um 20 % erzielt werden [2]. Zudem zeigte sich, dass Komplettremissionen zwar selten erreicht wurden, diese aber im Gegensatz zu chemotherapieinduzierten Remissionen häufig länger ohne Rezidive bestehen blieben [2, 5]. In einer erst kürzlich abgeschlossenen Phase-II-Studie wurden 54 Patienten mit metastasiertem malignem Melanom mit dendritischen Zellen, beladen mit bestrahlten autologen Tumorzellen, zusammen mit GM-CSF behandelt. Es konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 54 % nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4,5 Jahren für die 30 überlebenden Patienten erzielt werden [6].

In einer vor Kurzem abgeschlossenen randomisierten Phase-III-Studie an 98 metastasierten Melanompatienten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen DTIC und der Vakzinierung mit autologen, peptidbeladenen dendritischen Zellen festgestellt [7]. Allerdings zeigte sich auch hier ein signifikant längeres Überleben der vakzinierten Patienten in der HLA-A2<sup>+</sup>-Subgruppe, sodass der HLA-Haplotyp als Parameter für eine Patientenstratifizierung in zukünftigen Vakzinierungsstudien berücksichtigt werden sollte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die meisten experimentellen Vakzinierungsansätze bisher vornehmlich bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorstadien zum Einsatz kamen. Es bleibt zu hoffen, dass diese neuen Ansätze in der adjuvanten Therapiesituation höhere klinische Effizienz zeigen.

### Adoptiver T-Zelltransfer

Neue immunologische Methoden erlauben es, antigenspezifische T-Zellen in relativ geringen Mengen Blut oder in Gewebeschnitten von Primärtumoren/Metastasen oder Lymphknoten darzustellen. Allerdings zeigen diese T-Zellen, vor allem bei progressivem Krankheitsverlauf, häufig funktionelle Einschränkungen als Antwort auf die Tumorumgebung, welche die Erlangung des Effektorstatus beeinträchtigt. Die Rationale für den adoptiven T-Zelltransfer basiert auf der Hypothese, die bestehenden Toleranzmechanismen dadurch zu umgehen, dass potenziell tumorreaktive T-Zellen außerhalb des toleranzinduzierenden Milieus aktiviert werden können. Die ersten klinischen Phase-I-Studien zur adoptiven Immuntherapie nutzten sogenannte tumorinfiltrierende

Lymphozyten (TILs) von Melanompatienten, die *ex vivo* unter hohen Dosen IL-2 expandiert wurden [8]. In einer weiteren Phase-I-Studie erhielten HLA-A2-positive Patienten Melan-A-spezifische T-Zellinfusionen in zweiwöchigen Abständen in Kombination mit niedrig dosiertem IL-2 [9]. Hierbei konnte ein Überleben der transferierten T-Zellen im Patienten für mehr als zwei Wochen sowie ein Homing der Zellen nach ca. 48 Stunden im Tumor gezeigt werden. In einer Studie mit CD8<sup>+</sup>-T-Zellklonen gegen Melan-A und gp100 zusammen mit niedrig dosiertem IL-2 konnte bei 8 von 10 metastasierten Melanompatienten ein Ansprechen von bis zu 21 Monaten gezeigt werden [10]. Eine weitere Studie untersuchte die adoptive Immuntherapie in Kombination mit hochdosiertem IL-2 im Anschluss an eine Lymphozyten depletierende Therapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin bei 35 chemotherapie-refraktären Patienten [11]. Hierbei konnte bei 3 Patienten eine komplette Remission und bei 15 Patienten eine partielle Remissionen von  $11,5 \pm 2,2$  Monaten gezeigt werden. Die verstärkte und lang anhaltende Wirkung nach einer vorangegangenen Lymphozyten depletierenden Chemotherapie könnte zum einen auf die erleichterte Ausbreitung der übertragenen T-Zellen zurückzuführen sein und zum anderen auf die Depletion von regulatorischen T-Zellen [12].

In einer 2006 veröffentlichten Phase-I-Studie an 15 Patienten mit metastasierten Melanomen [13] wurde die allogene CTL-Zelllinie C Cure 709 zusammen mit einem transduzierten HLA-A2-spezifischen MART-1-T-Zellrezeptor intratumoral injiziert. Ein Patient zeigte eine partielle Remission über 4 Monate. Interessanterweise zeigte sich die Tumorregression nicht nur im Bereich der intratumoralen Injektion, sondern auch in entfernten Tumormanifestationen.

### CTLA-4

CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) oder CD152 ist ein Suppressormolekül, welches an der Oberfläche von T-Helfer-Zellen exprimiert wird und zur Inhibition induzierter T-Zellantworten führt, indem es mit hoher Affinität an kostimulatorische B7-Moleküle bindet. Die Blockade von CTLA4 führt zu einer verstärkten Immunantwort und bewirkt eine Aktivierung der T-Zellen. Ipilimumab/MDX010 (IgG1) und Tremelimumab (IgG2) sind humane monoklonale IgG-Antikörper spezifisch gegen

CTLA-4. In einer Phase-I-Studie an 14 HLA-A2-positiven metastasierten Melanompatienten kam es unter Ipilimumab in Kombination mit zwei modifizierten gp100-Peptiden bei 6 Patienten (43 %) zu Grad III/IV-Autoimmunmanifestationen wie Dermatitis, Enterokolitis, Hepatitis und Hypophysitis als Zeichen ausgeprägter Immunaktivierungen. Zwei Patienten zeigten lang anhaltende Komplettremissionen, ein Patient eine partielle Remission [14]. Eine anschließende Studie erbrachte bei 8 von 19 behandelten tumorfreien Stadium-III-/IV-Patienten ausgeprägte Autoimmunaktivierungen, wobei von diesen nur 3 Patienten einen Progress entwickelten, während 9 von 11 Patienten ohne Autoimmunphänomene progredient waren [15]. Objektive Ansprechraten bei CTLA4-Antikörper-behandelten Melanompatienten im Stadium IV lagen in verschiedenen Studien im Bereich von 5–20 %, allerdings dann häufig mit bis zu jahrelanger Rezidivfreiheit. In einer Phase-III-Studie wurden 676 HLA-A2-positive Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom Stadium III oder IV mit Ipilimumab mit oder ohne gp100-Peptidvaccine oder gp100 alleine behandelt. Ipilimumab alleine zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 10,1 Monaten gegenüber 10 Monaten mit Ipilimumab plus gp100-Vaccine und 6,4 Monaten mit gp100 Vaccine allein [16]. Aufgrund des signifikant verlängerten Gesamtüberlebens erfolgte im März 2011 die Zulassung in den USA. In einer weiteren Phase-III-Studie zeigte Ipilimumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG in Kombination mit DTIC ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu DTIC plus Placebo [17].

### **BRAF-Inhibitoren**

Die Entdeckung von BRAF-Mutationen in malignen Melanomen im Jahr 2002 markiert den Beginn einer großen neuen Forschungsrichtung der Melanomgenetik, die schließlich zu zielgerichteten Therapien (*targeted therapies*), beispielsweise durch Kinaseinhibitoren, führte. Die BRAF V600E-Mutation kommt in etwa 40–60 % aller kutanen Melanome vor und führt zu einer konstitutiven Aktivierung des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalwegs [18], der entscheidend ist für die Replikation und das Überleben der Melanomzellen [19]. Außer dieser BRAF-Mutation können in Melanomen auch aktivierende NRAS-Mutationen in 15–20 % vorkommen.

Kinaseinhibitoren sind kleine, biochemisch hergestellte Moleküle, die Signaltransduktionskaskaden und damit Tumorwachstum und Tumorüberleben blockieren können. Der erste im Melanom angewendete Inhibitor, der seit Ende 2006 für fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom zugelassen ist, ist Sorafenib (BAY 43-9006), ein oraler Multikinaseinhibitor, der nicht nur die BRAF-Aktivität hemmt, sondern auch Rezeptortyrosinkinasen wie VEGFR, PDGFR-beta und c-kit. Bislang konnte mit Sorafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie in Phase-I/II- und Phase-III-Studien jedoch kein signifikanter therapeutischer Vorteil gegenüber den Vergleichsarmen gezeigt werden [20]. Dieses zunächst enttäuschende Ergebnis könnte an einer zu geringen Spezifität von Sorafenib für mutiertes BRAF und an einem unselektierten Patienteneinschluss unabhängig vom Mutationsstatus liegen.

Große Hoffnung wird daher derzeit auf neuere spezifischere Inhibitoren gelegt, die gegen mutiertes BRAF V600E gerichtet sind. In einer Phase-II-Studie mit der Substanz Vemurafenib PLX4062, die hochaffin an mutiertes BRAF bindet, zeigten 80 % der mutationspositiven Patienten ein klinisches Ansprechen [21]. In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie konnte ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben von Patienten mit davor unbehandeltem metastasiertem Melanom mit der BRAF V600E-Mutation durch Vemurafenib als Monotherapie im Vergleich zu DTIC gezeigt werden [22].

### **c-Kit-Inhibitoren**

Das Mutationsprofil in Melanomen scheint mit der Lokalisation des Primärtumors und der jeweiligen Sonneneexposition (keine oder chronische versus akut intermittierende Exposition) assoziiert zu sein. So konnten somatische Aktivierungen von c-kit in akralen Melanomen, Schleimhautmelanomen und in Melanomen mit chronisch sonnengeschädigter Haut in 28–39 % nachgewiesen werden, nicht aber in den übrigen Melanomsotypen [23]. Für diese kleine Gruppe an Melanompatienten besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib mit Wirkung gegen c-kit. Imatinib ist unter anderem zur Behandlung von bestimmten Leukämieformen, gastrointestinalen Stromatumoren und Dermatofibrosarcoma protuberans zugelassen.

Derzeit wird die Wirkung von spezifischen c-kit-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Melanom mit nachgewiesener KIT-Mutation in klinischen Phase-III-Studien getestet.

### Elesclomol

Elesclomol (STA-4783) ist eine oral verfügbare kleinmolekulare Substanz, die Apoptose von Krebszellen auslösen kann über die Induktion von oxidativem Stress. In einer Phase-II-Studie konnte das progressionsfreie Überleben von Melanompatienten im Stadium IV verdoppelt werden und das mediane Gesamtüberleben um 4 Monate verlängert werden bei Hinzugabe von Elesclomol zu einer Paclitaxelchemotherapie im Vergleich zu Paclitaxel allein [24]. Jedoch wurde eine daran anschließende Phase-III-Studie an chemo-naiven metastasierten Melanompatienten nach dem Einschluss von über 650 Patienten vorzeitig beendet, da die Todesrate in der Gruppe mit Elesclomol deutlich höher war als in der Kontrollgruppe, obwohl das progressionsfreie Überleben länger war, aber nicht statistisch signifikant. Modifizierte klinische Studien sind geplant.

### Oblimersen

Oblimersen (G3139) ist ein Antisense-Oligonukleotid, das zur Inhibition des antiapoptotischen Proteins Bcl-2 führt, welches in Tumoren häufig überexprimiert wird und damit zur Resistenz von Chemo- oder Radiotherapie beiträgt. In einer Phase-III-Studie an über 750 metastasierten Melanompatienten konnte ein verbessertes rezidivfreies Überleben (2,6 versus 1,6 Monate) und Gesamtüberleben (9 versus 7,8 Monate) unter Oblimersen kombiniert mit DTIC im Vergleich zu DTIC allein erzielt werden, allerdings war der Unterschied im Gesamtüberleben nur in der Subgruppe der Patienten signifikant, die keine erhöhte LDH bei Einschluss in die Studie hatten [25].

### Weitere Substanzen

Es gibt viele weitere Substanzen beispielsweise mit Wirkung gegen Hitze-Schock-Protein 90 (Tanespimycin), mTOR (Everolimus, Deferolimus, Temsirolimus), VEGF (Bevacizumab) oder VEGFR (Axitinib), die in klinischen Studien früherer Phasen

getestet werden [26]. Es bleibt abzuwarten, ob und welche sich davon durchsetzen und den Zulassungsstatus erreichen werden.

### Literatur

- 1 Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ et al (1998) Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 4(3): 321–327
- 2 Marchand M, van Baren N, Weynants P et al (1999) Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer* 80(2): 219–230
- 3 Livingston P, Zhang S, Adluri S et al (1997) Tumor cell reactivity mediated by IgM antibodies in sera from melanoma patients vaccinated with GM2 ganglioside covalently linked to KLH is increased by IgG antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 43(6): 324–330
- 4 Rosenberg SA, Zhai Y, Yang JC et al (1998) Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. *J Natl Cancer Inst* 90(24): 1894–900
- 5 Wang RF (1999) Human tumor antigens: implications for cancer vaccine development. *J Mol Med* 77(9): 640–655
- 6 Dillman RO, Selvan SR, Schiltz PM et al (2009) Phase II trial of dendritic cells loaded with antigens from self-renewing, proliferating autologous tumor cells as patient-specific antitumor vaccines in patients with metastatic melanoma: final report. *Cancer Biother Radiopharm* 24(3): 311–319
- 7 Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B et al (2006) 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(4): 563–570
- 8 Rosenberg SA, Packard BS, Aebbersold PM et al (1988) Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 319(25): 1676–1680
- 9 Meidenbauer N, Marienhagen J, Laumer M et al (2003) Survival and tumor localization of adoptively transferred Melan-A-specific T cells in melanoma patients. *J Immunol* 170(4): 2161–2169
- 10 Yee C, Thompson JA, Byrd D et al (2002) Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(25): 16168–16173

- 11 Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC et al (2005) Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 23(10): 2346–2357
- 12 Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA et al (2005) Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 202(7): 907–912
- 13 Duval L, Schmidt H, Kaltoft K et al (2006) Adoptive transfer of allogeneic cytotoxic T lymphocytes equipped with a HLA-A2 restricted MART-1 T-cell receptor: a phase I trial in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 12(4): 1229–1236
- 14 Phan GQ, Yang JC, Sherry RM et al (2003) Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(14): 8372–8377
- 15 Sanderson K, Scotland R, Lee P et al (2005) Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. *J Clin Oncol* 23(4): 741–750
- 16 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(8): 711–723
- 17 Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 Jun 5 [Epub ahead of print]
- 18 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM et al (2004) Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 116(6): 855–867
- 19 Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT (2008) The MAPK pathway in melanoma. *Curr Opin Oncol* 20(2): 183–189
- 20 Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U et al (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(17): 2823–2830
- 21 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(9): 809–819
- 22 Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al; the BRIM-3 Study Group (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 5 [Epub ahead of print]
- 23 Curtin JA, Busam K, Pinkel D et al (2006) Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 24(26): 4340–4346
- 24 O'Day S, Gonzalez R, Lawson D et al (2009) Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 27(32): 5452–5458
- 25 Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H et al (2006) Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 24(29): 4738–4745
- 26 Hersey P, Bastholt L, Chiarion-Sileni V et al (2009) Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Ann Oncol* 20 Suppl 6: vi35–40

## Strahlentherapeutische Möglichkeiten

*B. Pöllinger, W. Reuschel, A. Siefert*

Strahlenbiologische und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Strahlenempfindlichkeit des malignen Melanoms mit einer breiten Streuung [1] etwa der eines mäßig empfindlichen Plattenepithelkarzinoms entspricht [2]. Charakteristisch für das Melanom ist die große Potenz zur Reparatur des subletalen Strahlenschadens der Tumorzellen. Dies ist bei der Auswahl eines geeigneten Fraktionierungsschemas zu berücksichtigen. In verschiedenen retrospektiven Analysen wurde berichtet, dass maligne Melanome mit einigen wenigen hohen Einzeldosen behandelt werden sollen. *Trott et al.* [3] sowie *Lobo et al.* [4] berichten über ähnliche Erfolgsraten bei der Verwendung hoher Einzeldosen im Vergleich zu konventioneller Fraktionierung. Von *Sause et al.* werden in der RTOG 83-05-Studie im Vergleich von hohen und konventionellen Einzeldosen ( $20 \times 2,5$  Gy versus  $4 \times 8$  Gy) ähnliche Erfolgsraten beschrieben. Allerdings wurden in der Gruppe mit  $4 \times 8$  Gy deutlich mehr schwere Spätschäden beobachtet als bei konventioneller Fraktionierung [5]. Bei der Wahl der Einzeldosen muss daher die Toleranz des gesunden Gewebes berücksichtigt werden. Hypofraktionierte Schemata mit hohen Einzeldosen werden bei Geweben, bei denen Spätschäden schwerwiegende Folgen haben können, wie dem zentralen Nervensystem oder abdominellen Organen, nicht empfohlen.

Der Effekt der Strahlentherapie hängt auch beim malignen Melanom, wie allgemein in der Strahlentherapie, vom Tumolvolumen, von der Gesamtdosis und von der Fraktionierung ab.

Der langfristige Erfolg kann erst im Verlauf anhand der Tumorregression und der lokalen Rezidivfreiheit beurteilt werden. Die Rückbildung maligner Melanome beziehungsweise ihrer Metastasen nach Strah-

lentherapie erfolgt typischerweise sehr langsam. Die erforderliche Bestrahlungstechnik richtet sich nach der Tumorlokalisation und dem Ausbreitungsmuster.

Das Zielvolumen sollte einen ausreichend großen Sicherheitssaum (3 cm) [6] umfassen, wobei in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation ultraharte Röntgenstrahlen, bei oberflächlichen Prozessen auch Elektronen beziehungsweise schnelle Neutronen zum Einsatz kommen sollten. Eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung wird empfohlen.

Die Auswahl der Bestrahlungsfelder hat der lokoregionalen Ausbreitungstendenz der Tumorzellen Rechnung zu tragen.

### Bestrahlungsindikationen

Eine primäre Strahlentherapie des malignen Melanoms ist nur in Einzelfällen indiziert, wenn eine Operation nicht möglich bzw. onkologisch oder funktionell nicht sinnvoll ist. Bei makroskopischem Tumor ist eine Gesamtdosis von 70 Gy mit einer Fraktionierung von  $5 \times 2,0$  Gy pro Woche anzustreben [6].

Nach R1-Resektion wird eine lokale Radiotherapie empfohlen [7]. Hier sollten Dosen von 60 Gy mit einer Fraktionierung von  $2,0$  Gy appliziert werden.

### *Adjuvante Strahlentherapie regionärer Lymphknotenstationen*

Eine adjuvante Strahlentherapie nach Lymphknotenresektion wird kontrovers diskutiert. Das Ergebnis der ANZMTG/TROG 02.01 Studie zur adjuvan-

ten Strahlentherapie liegt bislang nur als Abstract vor [8]. Es konnten 217 Patienten in dieser Inter-group-Studie ausgewertet werden. Patienten die  $\geq 1$  tumorbefallenen Parotis-LK,  $\geq 2$  Hals- oder Axilla-LK,  $\geq 3$  Leisten-LK, kapselüberschreitendes Lymphknotenwachstum, Hals- bzw. Axilla-LK größer 3 cm oder Leisten-LK größer 4 cm hatten, wurden postoperativ in eine Strahlentherapie- versus Beobachtungsgruppe randomisiert. Die Strahlentherapiegruppe hatte signifikant weniger Lokalrezidive. Andere retrospektive Untersuchungen zeigen auch, dass die lokalen Kontrollraten im Bereich des Halses, der axillären Lymphknotenregionen sowie der Leisten durch eine postoperative adjuvante Strahlentherapie bei besonderen Risikokonstellationen erhöht werden können [9, 10]. Solche Risikofaktoren sind Lymphknotenbefall  $> 3$  cm, mehr als drei befallene Lymphknoten und extrakapsuläres Tumorwachstum. Bei Einzeldosen von 2,0 Gy sollte eine Gesamtdosis von 50,0 Gy angestrebt werden. Die Prognose der Patienten mit bereits bestehender Lymphknotenmetastasierung wird durch die zu erwartende Fernmetastasierung bestimmt. Eine adjuvante Strahlentherapie sollte möglichst toxizitätsarm erfolgen.

Beim Rezidiv kann die Strahlentherapie die lokale Kontrollrate verbessern [11]. Nach neueren Analysen könnte die lokale Kontrolle bei Hochrisikokonstellationen einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben erreichen [12].

### *Hautmetastasen*

In-transit-Metastasen, die für einen chirurgischen Eingriff zu ausgedehnt sind, können effektiv durch eine alleinige Strahlentherapie kontrolliert werden. Zur Anwendung kommen Elektronen geeigneter Energie (konventionelle Fraktionierung, 60–66 Gy Gesamtdosis) [7].

Im Bereich des Tumorzentrums München steht am Forschungsreaktor in Garching zusätzlich die Bestrahlung mit schnellen Neutronen zur Verfügung, die als alleinige Therapie bei palliativem Ansatz mit  $5 \times 2$  Gy bis zu einer Gesamtdosis von 10 Gy Neutronen durchgeführt wird. Neutronen können auch in Kombination mit einer erneuten konventionellen perkutanen Strahlentherapie verwendet werden (z. B. 50 Gy konventionell perkutan plus  $3 \times 2$  Gy Neutronen, bei Vorbelastung 30 Gy konventionell

perkutan plus  $3 \times 2$  Gy Neutronen). Die gleichzeitige Anwendung von intraläsionalen Arzneimitteln und Strahlentherapie hat derzeit noch experimentellen Charakter. In Kombination mit Neutronen wird sie derzeit in München/Garching nicht durchgeführt.

### *Knochenmetastasen*

Bei schmerzhaften Knochenmetastasen kann durch Radiotherapie oft ein sehr befriedigender palliativer Erfolg erzielt werden. Eine Indikation zur Strahlentherapie besteht auch bei frakturgefährdeten metastatisch befallenen Knochenarealen. Knochenmetastasen der Wirbelsäule werden im Hinblick auf die Toleranz des Rückenmarkes mit  $5 \times 2,0$  Gy pro Woche mit einer Gesamtdosis von 40 Gy (alternativ 35–36 Gy à 2,5–3,0 Gy), bei langen Wirbelsäulenabschnitten mit 36 Gy bestrahlt. Knochenmetastasen anderer Lokalisationen werden ebenfalls mit einer Gesamtdosis von 30–40 Gy, Einzeldosis 2,0–3,0 Gy bestrahlt. Bei deutlich begrenzter Lebenserwartung und fehlender Statikgefährdung kann zur Schmerztherapie auch eine Einzeithherapie mit 8,0 Gy appliziert werden. Ein rascherer Wirkungseintritt erfolgt bei höherer Einzeldosis. Der palliative Effekt jedoch hält bei 30–40 Gy, fraktioniert in Einzeldosen von 2,0–3,0 Gy, länger an. Liegen begleitende Weichteiltumoren vor, sollten 45 Gy bei 2,5 Gy Einzeldosis angestrebt werden. Liegen Teile des Rückenmarks im Bestrahlungsfeld, sollte sich die Zielvolumendosis auf 35–40 Gy beschränken.

### *Hirnmetastasen*

Die oft schwere Hirndrucksymptomatik sowie neurologische Ausfälle können zeitlich limitiert gut durch verschiedene radiotherapeutische Verfahren beeinflusst werden (siehe Kapitel Strahlentherapie von Hirnmetastasen).

### *Lungen- und Mediastinalmetastasen*

Bei Inoperabilität und/oder endoluminalem Tumorbefall kann zur Prophylaxe einer Blutung oder zur Vermeidung einer Okklusion der Atemwege die Strahlentherapie endobronchial per Afterloading oder perkutan bei vorhandener oder drohender oberer Einflusstauung palliativ eingesetzt werden, evtl. in Kombination mit Einlage eines Stents. Bei der

oberen Einflussstauung wird perkutan 2- bis 4-mal mit höheren Einzeldosen von 3–4 Gy begonnen. Die Gesamtdosis sollte bei Fortführung in konventioneller Fraktionierung 60–66 Gy betragen. Der Einsatz von Photonen eines Beschleunigers erlaubt gute Hautschonung bei vorteilhaftem Tiefendosisverlauf.

## Literatur

- 1 Rofstad EK (1994) Fractionation sensitivity (a/b ratio) of human melanoma xenografts. *Radiotherapy and Oncology* 33: 133-138
- 2 Trott KR (1991) The optimal radiation dose per fraction for the treatment of malignant melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 905–907
- 3 Trott K R, von Lieven H, Kummermehr J et al (1981) The radiosensitivity of malignant melanomas part II: clinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 15–20
- 4 Lobo PA, Liebner EJ, Chao JJH et al (1981) Radiotherapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 21–26
- 5 Sause WT, Cooper JS, Ago CT, et al (1991) Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(3): 429–432
- 6 Leitlinie Malignes Melanom der Haut (ICD-10 C43), 09/2007 AWMF Leitlinien Register Nr 032/024
- 7 Cooper JS, Chang WS, Oratz R et al (2001) Elective radiation therapy for high risk malignant melanomas. *Cancer J* 7: 498–502
- 8 Burmeister M, Henderson J, Thompson J, Fisher R et al (2009) Adjuvant radiotherapy improves regional (lymph node field) control in melanoma patients after lymphadenektomie: results of an intergroup randomized trial (TROG 02.01/ANZMTG 01.02) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(3) Suppl S2
- 9 Ballo MT, Strom EA, Zagars GK et al (2002) Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 964–972
- 10 Guadagnolo BA, Zagars GK (2009) Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 10: 409–416
- 11 Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM et al (2000) Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 467–474
- 12 Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A et al (1999) Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 607–618

## Strahlentherapie primärer melanozytärer Tumoren der Haut

*B. Pöllinger, W. Reuschel, A. Siefert, M. Volkenandt*

Die Standardtherapie melanozytärer Hautveränderungen einschließlich der Lentigo maligna (LM) und des Lentigo-maligna-Melanoms (LMM) ist die chirurgische Behandlung. Bei älteren Patienten mit internistischen Vorerkrankungen bestehen für ein operatives Vorgehen manchmal Kontraindikationen. Bei der Mehrzahl der Patienten mit LM oder LMM ist dieses im Gesichtsbereich lokalisiert, was eine Exzision mit Sicherheitsabstand anatomisch limitiert. In diesen Fällen kommen alternative Therapiemodalitäten wie die fraktionierte Strahlentherapie zum Einsatz.

Die fraktionierte Strahlentherapie mit schnellen Elektronen oder Röntgenweichstrahltherapie kann als Primärtherapie der LM eingesetzt werden. Zudem kann eine Strahlentherapie postoperativ nach Exzision eines lentiginösen Anteils bei LMM eingesetzt werden, insbesondere, wenn eine vollständige Exzision nicht möglich ist oder mit erheblicher Morbidität verbunden wäre. Die klinischen Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen, die durch ein operatives Vorgehen erzielt werden.

Bei der perkutanen Bestrahlung wird eine konventionelle Fraktionierung mit Einzeldosen zwischen 2,0 oder 3,0 Gy und einer Gesamtdosis zwischen 50 und 60 Gy eingesetzt. Die kosmetischen und funktionellen Ergebnisse sind bei der Mehrzahl der Patienten sehr gut. Gegen Ende der Strahlentherapie tritt je nach Hauttyp eine mäßige bis starke Erosivreaktion (Hautrötung) im Bestrahlungsfeld auf, die in der Regel innerhalb weniger Wochen ohne Residuen abheilt. Gelegentlich kann es zu Hypo- oder Hyperpigmentierungen im Bestrahlungsareal kommen.

Ein wesentlicher Vorteil der Strahlentherapie gegenüber dem chirurgischen Vorgehen liegt in der Möglichkeit, den Sicherheitsabstand um die Pigmentierung herum größer zu wählen als bei chirurgischem Vorgehen. Daher sind nach Strahlentherapie Rezidive im Randbereich weniger häufig zu erwarten. Weiterhin können insbesondere bei älteren Patienten in bestimmten Situationen ausgedehnte Operationen vermieden werden.

### Literatur

- 1 Panizzon RG (1996) Primär- und Palliativtherapie von melanozytären Tumoren der Haut: Indikationen und Grenzen In: Peter RU, Plewig G (Hrsg) Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen. Blackwell, Berlin, pp 111–112
- 2 Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B et al (2000) Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 43;3: 477–482
- 3 Peter RU (1997) Röntgentherapie von Hauterkrankungen. In: Plewig G, Przybilla B (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer Heidelberg, pp 397–400
- 4 Arlette JP, Trotter MJ, Trotter Th et al (2004) Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: seminars in surgical oncology. *J Surg Oncol* 86: 179–186
- 5 Stevenson O, Ahmen I (2005) Lentigo maligna: prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 6(3): 151–164
- 6 Leitlinie: Malignes Melanom der Haut (ICD-10 C43) 09/07 AWMF Leitlinien Register Nr. 032/024

## Strahlentherapie von Hirnmetastasen

A. Siefert, B. Pöllinger, S. T. Astner

Fast die Hälfte aller Patienten mit malignem Melanom entwickeln im Laufe der Erkrankung Hirnmetastasen [1]. Ohne Therapie liegt die mediane Überlebenszeit bei Hirnmetastasen etwa bei einem Monat, mit alleiniger Kortisontherapie bei zwei Monaten. Der Strahlentherapie kommt eine wichtige Bedeutung bei der palliativen Behandlung dieser Patienten zu. Zur Entscheidung über das strahlentherapeutische Vorgehen ist die Kenntnis der Anzahl, Größe und Lage der Hirnmetastasen von herausragender Bedeutung.

In der Computertomografie des Schädels (CCT) stellen sich Hirnmetastasen eines malignen Melanoms als rundlich, gut abgrenzbare, Kontrastmittel aufnehmende Läsionen dar, die auf den Nativbildern oft eine hämorrhagische Imbibierung zeigen. Spontane intratumorale Blutungen sind häufig nachweisbar. Die Kernspintomografie (MRT) bietet gegenüber der CCT eine wesentlich bessere Auflösung, was von großem Vorteil ist, wenn die Anzahl der Hirnmetastasen für die Entscheidung der weiteren Therapie von Bedeutung ist. In diesen Fällen sollte immer eine MRT angefertigt werden. Zu beachten ist jedoch, dass sich melaninhaltige Metastasen bereits in der nativen T1-gewichteten Sequenz hyperintens darstellen. Dies kann wichtig sein, wenn sich die Frage nach einer Einblutung stellt.

Bei Patienten in gutem Zustand mit 1–3 Hirnmetastasen kann bei Herden unter 3–3,5 cm zunächst ein radiochirurgisches oder chirurgisches Vorgehen gewählt werden.

Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen (> 3) und/oder großen Herden (> 3,5 cm) ist eine Ganzhirnbestrahlung (WBI = whole brain irradiation) über zwei seitliche Gegenfelder die Methode der

Wahl. Eine Maskenfixierung ist obligat. Das Fraktionierungsschema richtet sich dabei nach dem Gesamtzustand des Patienten, der extrakraniellen Tumoraktivität und der vermuteten Lebenserwartung. Häufig werden  $10 \times 3,0$  Gy bis  $30,0$  Gy Gesamtdosis angewandt, aber auch  $14 \times 2,5$  Gy oder  $20 \times 2,0$  Gy sind üblich. Durch Verwendung kleiner Einzeldosen (bis 3 Gy) besteht die Möglichkeit, das Leukenzephalopathierisiko für Patienten mit guter Prognose zu reduzieren. In einer retrospektiven Analyse konnten Rades et al. ein signifikant verbessertes Überleben bei Dosen > 30 Gy nachweisen [2].

Nach WBI tritt immer eine komplette Alopezie auf, die aber nach einigen Monaten meist reversibel ist. Weitere mögliche Nebenwirkungen einer WBI sind Müdigkeit und Kopfschmerzen.

Die Anzahl der ZNS-Metastasen und das gleichzeitige Vorliegen extrazerebraler Tumormanifestationen zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung wurden als wichtigste prognostische Faktoren für die Überlebenszeit identifiziert. Nach WBI liegen die mediane Überlebenszeit bei 4 bis 5 Monaten und die Rate der lokalen Tumorkontrolle bei etwa 50 %.

Bei großen, günstig gelegenen solitären Hirnmetastasen stellte die neurochirurgische Entfernung die wichtigste Therapieoption dar. Durch randomisierte Studien [3, 4] konnte nachgewiesen werden, dass durch die Kombination von Operation und WBI die Tumorkontrolle und die mediane Überlebenszeit der Patienten signifikant verbessert werden: mediane Überlebenszeit 10–11 Monate nach Operation und WBI vs. 4–5 Monate nach WBI allein, lokale Tumorkontrolle 80 % nach Operation und WBI vs. 48 % nach WBI allein.

Die Radiochirurgie (stereotaktische Einzelzeitbestrahlung) stellt eine hocheffektive Behandlungsoption für bis zu 3 Herde dar, deren Durchmesser 3–3,5 cm allerdings nicht übersteigen sollte, da andernfalls mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate gerechnet werden muss. Eine radiochirurgische Behandlung wird heutzutage meist mit einem modifizierten Linearbeschleuniger (LINAC) durchgeführt. Es erfolgt in der Regel eine einmalige Behandlung mit einer Einzeldosis von 16 bis 20 Gy, bezogen auf 80–100 % Isodose am Tumorrand. Gleich gute Ergebnisse und Nebenwirkungsraten werden mit einem Gamma knife ( $^{60}\text{Co}$ ) erzielt. Bei dem Cyberknife handelt es sich um einen kleinen Linearbeschleuniger, der auf einen Industrieroboter montiert ist. Die biologische Wirkung und die Ergebnisse sind identisch zum modifizierten LINAC, allerdings entstehen deutlich höhere Kosten.

Die Tumorkontrolle nach Radiochirurgie ist von der Tumorphistologie unabhängig. Auch Hirnmetastasen von Tumoren, die als strahlenresistent gelten, weisen nach Radiochirurgie eine gute Tumorkontrollrate auf. Deshalb kann die Radiochirurgie auch beim malignen Melanom als gute Alternative zur Operation angesehen werden.

Die Ergebnisse der Einzelzeitbestrahlung bei solitären Hirnmetastasen sind mit den Ergebnissen des neurochirurgischen Eingriffs vergleichbar. In einer multizentrischen retrospektiven Studie [5] wurden die Ergebnisse der radiochirurgischen Behandlung und WBI mit den bekannten Ergebnissen der Operation und WBI [3, 4] verglichen. Von 533 Patienten mit solitären Hirnmetastasen erfüllten 122 (23 %) Patienten die Kriterien der bekannten randomisierten Studien von *Patchell et al.* und *Noordijk et al.* und wurden retrospektiv analysiert.

Die mediane Überlebenszeit nach Radiochirurgie und WBI lag bei 14 Monaten, die Tumorkontrolle bei 86 % (für Melanome bei 94 %). Die Ergebnisse waren vergleichbar mit Operation und WBI. Die Radiochirurgie hat im Vergleich zur Operation die Vorteile der Anwendungsmöglichkeit bei anatomisch kritisch lokalisierten Läsionen, der niedrigeren Morbidität durch Behandlungskomplikationen, der kurzen Behandlungszeit (Gesamttherapiezeit ca. 4 Stunden, auch unter ambulanten Bedingungen möglich, keine Narkose notwendig) und der reduzierten Behandlungskosten.

Die Ergebnisse der EORTC-22952-26001-Studie zeigen, dass eine zusätzlich zur Operation oder Radiochirurgie durchgeführte Ganzhirnbestrahlung das Risiko für einen intrazerebralen Progress signifikant senken kann. Dies hat allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [6].

Die wichtigste Nebenwirkung der Radiochirurgie ist die Strahlennekrose. Sie tritt typischerweise nach 6–12 Monaten auf und lässt sich in der MRT nicht von einem Tumorrezidiv beziehungsweise Progress abgrenzen. In der T1-Sequenz ist eine zunehmende, meist ringförmige KM-Aufnahme nachweisbar. Zudem kann ein ausgeprägtes perifokales Ödem mit einem starken Kompressionseffekt vorhanden sein, sodass oft eine Progression diagnostiziert wird. Zur weiteren Differenzierung kann eine Aminosäure-PET (Tyrosin oder Methionin) hilfreich sein. Das Risiko einer symptomatischen Strahlennekrose ist als gering einzustufen (unter 1 %). Unter Steroidtherapie bilden sich die Symptome und morphologischen Veränderungen oft zurück. Bei persistierender schwerer Symptomatik bleibt nur die operative Entfernung als therapeutische Option.

In der Rezidivsituation nach Radiochirurgie an anderer Lokalisation kann bei solitären und bei zwei bis maximal drei Läsionen die stereotaktische Einzelzeitbestrahlung wiederholt werden. Bei Auftreten einer multiplen Hirnmetastasierung (mehr als drei Läsionen) ist die WBI indiziert, wenn sie nicht bereits zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wurde.

Bei Progress bzw. Rezidiv nach WBI kann in Abhängigkeit von der Gesamtsituation eine Radiochirurgie einzelner Herde noch durchgeführt werden.

### **Meningeosis melanomatosa**

Bei der Meningeosis melanomatosa handelt es sich um eine metastatische Absiedlung von Tumorzellen in den Subarachnoidalraum. Ihr Verteilungsmuster kann solide oder nicht adhären sein. Sie tritt häufig in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auf, die Prognose ist schlecht. Ohne Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit einige Wochen, unter Therapie wenige Monate.

Klinisch typisch ist das Auftreten von Hirnnerven-, radikulären- oder Hirndruckzeichen. Die Diagnose steht beim Nachweis von malignen Zellen im Liquor

nach eventuell mehrfach (!) durchgeführten Punktionen oder beim Nachweis von Malignom in Kombination mit anderweitig nicht zu erklärender Fokal-neurologie sowie erhöhtem Liquoreiweiß. Oftmals können meningeale Knoten im MRT nachgewiesen werden.

Die Therapie unterscheidet sich nicht grundlegend von der bei Meningeosis carcinomatosa und erfolgt entsprechend dem Verteilungstyp und zusätzlicher Metastasierung. Bei Nachweis von adhärennten Tumorknoten ist eine Ganzhirnbestrahlung bis einschließlich C2 indiziert. Zusätzliche sollten spinale Manifestationen, die zu neurologischen Symptomen führen, lokal bestrahlt werden. Die Bestrahlung der gesamten kranio-spinalen Achse (Neuroachse) ist aufgrund der sehr schlechten Prognose bei ausgedehntem meningealen Befall und der zu erwartenden Toxizität in der Regel nicht indiziert. Die intrathekale Chemotherapie kann sequentiell erfolgen. Eine gleichzeitige intrathekale MTX-Gabe sollte während einer laufenden Radiotherapie aufgrund der möglichen erhöhten Neurotoxizität nicht durchgeführt werden. Bei ausschließlich nicht adhärenntem Verteilungsmuster kann in Abhängigkeit von der übrigen Erkrankungssituation auch eine alleinige intrathekale Chemotherapie durchgeführt werden. Eine intrathekale (i. th.) Therapie sollte, wenn irgend möglich, über ein intraventrikuläres Reservoirsystem (z. B. Ommaya, Rickham) erfolgen. Dadurch ist eine gleichmäßige Verteilung des Zytostatikums im Liquorraum und reduzierte lokale Toxizität zu erreichen. Typischerweise erhalten die Patienten 12–

15 mg Methotrexat i. th. (weniger verbreitet: 10 mg Thiothepa) zweimal wöchentlich für 2–3 Wochen beziehungsweise bis zur Liquorsanierung oder zusätzlicher Radiatio. Die Weiterbehandlung erfolgt individuell entsprechend Klinik und Liquorbefund. Nach intrathekaler Gabe von Methotrexat sollte ein Folinsäurerescue mit 15 mg p. o. alle 6 Stunden für 48 Stunden durchgeführt werden.

## Literatur

- 1 Morris SL, Low SH, A'Hern RP et al (2004) A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 91: 829–833
- 2 Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S et al (2010) Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 537–541
- 3 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al (1990) A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *NEJM* 322: 494–500
- 4 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H (1994) The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711–717
- 5 Aucter RM, Lamond JP, Alexander E III et al (1996) A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27–35
- 6 Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U et al (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 29: 134–141

## Malignes Melanom des Auges

*A. J. Mueller, M.M. Nentwich, A. Klingenstein, U.C. Schaller*

Primäre intraokulare Tumoren sind relativ selten. Sie sind jedoch klinisch von großer Bedeutung, da in diesem Krankheitsbild zwei der von den Patienten am meisten gefürchteten Erkrankungen vereint sind: ein bösartiger Tumor und die Blindheit. In Deutschland ist über alle Altersgruppen hinweg nur mit etwa 1000 Neuerkrankungen an primären intraokularen Tumoren pro Jahr zu rechnen.

Nach der Haut ist das Auge die häufigste Primärlokalisation eines malignen Melanoms. Dieses ist der häufigste primäre maligne Tumor im Auge des Menschen, tritt bevorzugt beim älteren Erwachsenen auf und kommt meist einseitig in der gefäß- und melanozytenreichen Uvea (Aderhaut, Ziliarkörper, Iris) vor. Viel seltener entsteht ein Melanom primär in der Bindehaut, noch seltener an den Lidern und extrem selten in der Orbita oder den ableitenden Tränenwegen.

### Das uveale Melanom

Etwa 85 % der Augenmelanome entstehen zunächst unsichtbar im hinteren Augenabschnitt und dort meist in der Aderhaut (Choroidea) oder seltener im Ziliarkörper und Iris (Tab. 1).

*Tabelle 1.* Tumorlokalisierung, mittleres Alter der Patienten und relative Häufigkeit intraokularer maligner Melanome.

Lokalisation	Mittleres Alter	Häufigkeit
Iris	48 Jahre	5 %
Ziliarkörper	56 Jahre	5–10 %
Aderhaut	55 Jahre	85 %

Ein Melanom kann sich prinzipiell aus allen melanozytenhaltigen Strukturen des Auges entwickeln, am häufigsten tritt es jedoch in der gefäß- und melanozytenreichen Uvea auf. Die stark vaskularisierte Aderhaut stellt den größten Teil der Uvea dar und ist der Manifestationsort für 80–90 % aller Aderhautmelanome.

Der Ziliarkörper und die Iris hingegen sind deutlich seltener betroffen.

Das uveale Melanom kann sowohl de novo als auch aus präexistierenden Nävi entstehen. Aufgrund fehlender verlässlicher populationsbasierter Daten kann das Risiko der malignen Transformation eines Aderhautnävus lediglich abgeschätzt werden. Unter der Annahme, dass alle uvealen Melanome aus Aderhautnävi entstehen, liegt das Risiko einer malignen Transformation bei 1 : 8845, wobei das Transformationsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt.

90 % der uvealen Melanome wachsen nodulär, 10 % flächig diffus oder schalenförmig. Eine anfänglich abwartend beobachtende Haltung führt bei kleinen melanomverdächtigen Tumoren (größter basaler Durchmesser < 10 mm, Prominenz < 2 mm) nicht zur Verschlechterung der Prognose.

### Differenzialdiagnosen des Aderhautmelanoms

Zur Differenzialdiagnose des Aderhautmelanoms gehören: Aderhautnävus, -hämangiom, -blutung, -metastase, intraokulares Hamartom, Melanozytom der Papille, Entzündungen wie die hintere Skleritis oder degenerative Veränderungen. In der Regel lassen sich jedoch alle differenzialdiagnostisch infrage kommenden Läsionen durch die Anamnese, das kli-

Tabelle 2. Differenzialdiagnostische Kriterien verschiedener Aderhautläsionen.

Diagnose	Patientenalter	Anamnese	Ophthalmoskopie	Echografie	Fluoreszenzangiografie
Melanom	älter	unspezifisch oder langsamer Visusverlust	pigmentiert oder amelanotisch, Lipofuszin und exsud. Ablatio diagnostisch wegweisend	niedriges Binnenecho	früh: gefleckte Hyperfluor, spät: Exsudation
Nävus	alle	asymptomatisch	pigmentiert, Drusen	hohes Binnenecho	stumm
Hämangiom	jünger	falls Visusverlust: massiv	amelanotisch	hohes Binnenecho	schnelle Anflutung und Exsudation
Aderhautblutung	meist älter	falls Visusverlust: plötzlich	scharf begrenzte Läsion, z. T. pigmentiert	hohes Binnenecho (falls frische Blutung: auch niedriges Binnenecho)	stumm
Hamartom	jünger	asymptomatisch	pigmentiert oder amelanotisch	hohes Binnenecho	unspezifisch
Metastase	wie Primärtumor	Primärtumor meist bekannt	amelanotisch	hohes Binnenecho unspezifisch	
Hintere Skleritis	unspezifisch	unspezifisch	amelanotisch	Skleraaufreibung	Exsudation
Degenerative Läsion	älter	asymptomatisch	scharf begrenzt, pigmentiert, Drusen	hohes Binnenecho	stumm

nische, echografische und/oder angiografische Bild ausschließen bzw. bestätigen (Tabelle 2).

Okuläre Metastasen vornehmlich des Mammakarzinoms und von Bronchialtumoren sind in der Summe weitaus häufiger als primäre intraokulare Tumoren und vorwiegend in der stark vaskularisierten Chorioidea zu finden. Die jährliche Frequenz okulärer Metastasen in den USA wird auf 20 000 geschätzt.

Während primäre intraokulare Tumoren in der Regel unilateral und unifokal auftreten, können Metastasen bilateral und multifokal auftreten. Beidseitige uveale Melanome sind extrem selten.

### Klinische Symptome

Etwa 40 % der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch, während der andere Teil der Patienten Verschwommensehen, „Blitze“ und Gesichtsfelddefekte beklagt. Das choroidale Melanom wird über eine Beeinträchtigung des über dem Tumor liegenden retinalen Pigmentepithels und der Netzhaut mit Gesichtsfelddefekten auffällig. Ziliarkörperme-

lanome bleiben lange asymptomatisch und führen in der Regel erst relativ spät zu einer Linsentrübung und vermehrtem Astigmatismus.

Iris melanome werden meist bereits als relativ kleine Tumoren mit einer Größe von 3–4 mm entdeckt und fallen häufig durch den sichtbaren Tumor selbst klinisch auf. Gelegentlich verursachen sie einen sekundären intraokularen Druckanstieg über eine Obstruktion des Trabekelmaschenwerks durch Tumorzellen und Debris.

Weit fortgeschrittene Tumoren, die aus dem Auge heraus proliferieren und als Exophthalmus wahrgenommen werden, sind in den Industrienationen selten geworden, in Entwicklungs- und Schwellenländern jedoch oft noch die Regel.

Zwischen der Tumorentstehung und der ersten klinischen Symptomatik liegt meist eine jahrelange Latenzzeit. Bei zunächst unklaren, kleinen, prominenten Aderhautveränderungen werden die Verlaufsdokumentationen mit ophthalmoskopischer oder sonografischer Prominenzmessung und die verglei-

chende Augenhintergrundsfotografie zum diagnostischen Hilfsmittel der Abschätzung des Tumorwachstums.

Eine CT, NMR oder Biopsie werden selten zur Diagnosestellung benötigt.

### *Diagnostik intraokularer uvealer Melanome*

Die Diagnose intraokularer maligner Melanome kann mittels klinischer Untersuchungen mit hoher Sicherheit gestellt werden (Tab. 3). Uveamelanome werden daher in der Regel ohne histologische Bestätigung behandelt.

*Tabelle 3.* Diagnostik intraokularer maligner Melanome.

1. direkte/indirekte Ophthalmoskopie
2. Sonografie im A-Bild und B-Bild beziehungsweise Ultraschallbiomikroskopie (UBM)
3. Fotodokumentation und -verlaufskontrolle
4. Intensivlichtdiaphanoskopie
5. Fluoreszenz- beziehungsweise Indocyaningrün-Angiografie
6. selten: CT, NMR, Biopsie

Den größten diagnostischen Wert haben die klinische Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop, Spaltlampe und der Ultraschall. Zusammen mit einer Fluoreszenzangiografie kann ein malignes Melanom der Aderhaut oder des Ziliarkörpers mit hoher Sicherheit diagnostiziert werden. Die falsch positive wie falsch negative Diagnoserate beträgt an großen Kliniken mit entsprechender technischer Ausstattung und klinischer Erfahrung weniger als etwa 3 %.

### *Sonografie*

Die Ultraschalluntersuchung des Auges im A- und B-Bild ist zur Diagnose größerer maligner Melanome der Aderhaut und des Ziliarkörpers unentbehrlich. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Einblick in das Auge durch Medientrüben der Hornhaut, der Linse oder des Glaskörpers erschwert wird. Im A-Bild zeigen Melanome typische Gewebsscharakteristika, im B-Bild kann extraokulares Wachstum und die Tumorfläche dargestellt werden. Die Echografie

hat bei kleinen Tumoren von weniger als 2–3 mm Prominenz die Grenze ihrer Auflösung erreicht.

### *Fluoreszenz- und Indocyaningrün-Angiografie (FLA und ICGA)*

Die fotografisch oder digital dokumentierbare Angiografie zeigt bei klaren Medien das Gefäßmuster des Tumors und seine Auswirkungen auf die Netzhaut-Aderhaut-Schranke am retinalen Pigmentepithel. In der ICGA darstellbare Mikrozirkulationsmuster im Tumor und das Farbstoffverhalten lassen nach neuesten Studien sogar individuelle prognostische Aussagen zu.

### *Computertomografie*

Obwohl größere maligne Melanome im Auge computertomografisch darstellbar sind, wird diese Untersuchung selten zur Diagnose eingesetzt. Die Ultraschalluntersuchung im A-Bild ergibt bessere Gewebsscharakteristika, die beispielsweise auch eine Differenzierung zwischen Blutung und malignem Melanom erleichtern. Am ehesten dient die Computertomografie zusammen mit dem Ultraschall-B-Bild der Diagnostik einer Optikus- oder Orbitainvasion bei flachen, diffus wachsenden malignen Melanomen.

### *Biopsie*

Eine diagnostische Biopsie intraokularer Melanome ist selten notwendig und wird wegen dem damit verbundenen potenziellen Metastasierungsrisiko nur in Einzelfällen angewandt. Dennoch stellt die Feinnadelbiopsie (FNAB) heutzutage in ausgewählten Fällen ein interessantes zusätzliches diagnostisches Instrument insbesondere zur Erhebung zytogenetischer Prognosefaktoren und zur Identifikation von Patienten mit einem sehr aggressiven Krankheitsverlauf dar. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass zytogenetische Faktoren wie Monosomie 3 oder eine Multiplikation von Chromosom 8q in uvealen Melanomen nachweisbar sind. Monosomie 3 gilt als zytogenetischer Risikofaktor aggressiver Melanomformen mit höherem Metastasierungs-potenzial.

Tabelle 4. TNM-Klassifikation uvealer Melanome (TNM 6<sup>th</sup>).

Stadium	Basaler Tumordurchmesser [mm]		Tumordicke [mm]	Extraokulares Wachstum
T1	≤ 10	und	≤ 2,5	egal
T2	10 bis ≤ 16	und/oder	2, 5 bis ≤ 10	egal
T3	> 16	und/oder	> 10	nein
T4	> 16	und/oder	> 10	ja

Zunehmend rücken beim Aderhautmelanom neben chromosomalen Veränderungen auch Genmutationen ins Rampenlicht. Eine GNAQ-Mutation wurde in der Hälfte aller untersuchten Aderhautmelanome gefunden und repräsentiert damit die häufigste onkogene Mutation dieses Tumors. Diese Mutation wurde in Aderhautmelanomen aller Stadien gefunden und könnte daher schon in einem frühen Stadium auftreten. GNA11 und GNAQ werden auch mit der Entstehung uvealer Melanome direkt in Verbindung gebracht.

#### Stadieneinteilung und Prognose intraokularer maligner Melanome

Im ophthalmologischen Sprachgebrauch werden choroidale Melanome in der Regel nach der Tumordicke in kleine (unter 3 mm), mittlere (3–8 mm) und große (über 8 mm) unterteilt.

Gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation lassen sich uveale Melanome folgendermaßen einteilen (Tab. 4).

Der Wert der Exenteratio orbitae bei Melanomen, die durch die Sklera in die Orbita vorgedrungen sind (T4) und damit erfahrungsgemäß eine schlechte Prognose haben, ist bisher nicht sicher nachgewiesen.

Jedes enukleierte Auge und Exenterationspräparat muss histopathologisch untersucht werden. Daraus ergeben sich weitere prognostisch wichtige zytologische Daten. Spindelzellige maligne Melanome haben eine günstigere Prognose als Tumoren aus großen epitheloiden Zellen.

Auch die Lokalisation hat einen Einfluss auf die Mortalität (Tab. 5)

Tabelle 5. Prognose intraokularer maligner Melanome.

Lokalisation	Prognose	Mortalität
Iris	sehr gut	um 1 %
Ziliarkörper	schlecht	bis 50 %
Aderhaut (abhängig von Größe und Zytologie)	mittel	um 25 %

#### Therapie uvealer Melanome

Über lange Zeit war die Enukleation des Auges die Therapie der Wahl bei Aderhautmelanomen. Es konnte jedoch in mehreren Studien (z. B. COMS-Studie) gezeigt werden, dass die Enukleation keinen statistisch signifikanten Vorteil für das Überleben der Patienten mit sich bringt. Kleine Melanome können daher bis zum Einsetzen eines Wachstums beobachtet werden, ohne die Prognose in nachweisbarem Maße zu verschlechtern. Kleine bis mittelgroße Melanome werden in der Regel mit einer Brachytherapie behandelt. Hier kommen spezielle Strahlenapplikatoren (Ru-106, I-125) zum Einsatz. Mittelgroße und große Tumoren können mit externen Bestrahlungsgeräten wie Protonen, Gammastrahlen (Gamma knife) und Photonen (z. B. Cyberknife, Linearbeschleuniger) stereotaktisch bestrahlt werden (Tab. 6).

Die Probleme der Strahlenapplikation am Auge liegen unter anderem in der hohen Strahlenempfindlichkeit der Linse und in reaktiven Spätkomplikationen durch strahleninduzierte Gefäßschäden sowie Strahlenoptikopathie und Strahlenmakulopathie.

#### Diagnostik und Therapie maligner Melanome der Iris

Maligne Melanome der Iris nehmen unter den intraokularen Melanomen eine Sonderstellung ein. Sie

**Tabelle 6.** Therapeutische Möglichkeiten bei intraokularen Melanomen entsprechend Tumorcharakteristika und Zugänglichkeit.

Lokalisation	Therapeutische Möglichkeiten
Iris	lokale Exzision
Ziliarkörper	lokale Exzision lokale Bestrahlung mit Applikator stereotaktische Bestrahlung (z. B. Cyberknife, Gamma knife) E nukleation
Aderhaut	lokale Bestrahlung mit Applikator (Brachytherapie mit Ru-106 oder I-125) Protonenbestrahlung mit 3-D-Darstellung stereotaktische Bestrahlung (z. B. Cyberknife, Gamma knife) transpupilläre Thermotherapie (TTT) lokale Resektion (Exo-/Endoresektion) E nukleation Exenteratio orbitae

sind von außen gut sichtbar und führen meist zur Entrundung der Pupille, wodurch sie frühzeitig erkannt werden. Sie sind vergleichsweise gutartig. Die Mortalität ist gering (etwa 1 %).

Iris melanome können mit der Spaltlampe bei hoher Vergrößerung gut beobachtet und ausgemessen werden. Neben der klinischen Beurteilung können hier auch fotografische Verlaufskontrollen zur Beurteilung des Wachstumsverhaltens beitragen.

Bei nachgewiesenem Wachstum (klinisch, Fotovergleich, UBM), größeren Tumoren oder drohender beziehungsweise erfolgter Infiltration in die Strukturen des Kammerwinkels wird eine Blockexzision als Iridektomie oder Iridozyklektomie durchgeführt.

#### Nachsorge

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines uveal Melanoms ist eine nachweisbare Fernmetastasierung relativ selten (< 0,5 %). Trotzdem sollten alle Patienten bei Diagnosestellung und vor einer Therapieeinleitung auf Fernmetastasen untersucht werden. In Einzelfällen kann die Primärtherapieentscheidung beeinflusst werden.

Eine interessante neue Screeningmethode ist die PET/CT, in der die im CT dargestellten anatomischen Strukturen mit den in der Positronemissionstomografie deutlich werdenden metabolischen Aspekten kombiniert dargestellt werden. Mittels PET/CT-Untersuchung können während eines Untersuchungsgangs sowohl hepatische als auch extra-

hepatische Metastasen mit hoher Sensitivität detektiert werden.

#### Das metastasierte Aderhautmelanom

Eine Fernmetastasierung erfolgt in Abhängigkeit von der Tumordicke, -basis, -lokalisierung und vom Chromosomenstatus mit unterschiedlicher Häufigkeit.

Wie bereits erwähnt besteht bei Tumoren mit Monosomie 3, Multiplikation von Chromosom 8q oder bei Ziliarkörperbeteiligung ein erhöhtes Metastasierungsrisiko.

Das höchste Risiko für das Auftreten von klinisch erfassbaren Fernmetastasen besteht im zweiten und dritten Jahr nach erfolgter Lokaltherapie. Prinzipiell können Metastasen jedoch auch viele Jahre später entstehen. Langzeituntersuchungen zeigten eine Metastasierung bei 8 % der Patienten nach 3 Jahren, 15 % nach 5 Jahren, 25 % nach 10 Jahren und in einer anderen Serie 45 % nach 15 Jahren sowie 49 % nach 25 Jahren.

Die Diagnose von Metastasen ist mit einer sehr schlechten Prognose *quoad vitam* mit einer medianen Überlebensrate von weniger als sechs Monaten verbunden. Im ersten Jahr nach dem Nachweis von Fernmetastasen beträgt die Mortalitätsrate bis zu 80 %, im zweiten Jahr bereits 92 %. Trotz aller medizinischen Fortschritte in der Diagnostik und Therapie hat sich an der Mortalität des Aderhautmelanoms in den letzten 25 Jahren kaum was verändert.

Aufgrund fehlender Lymphgefäße im Auge und der Orbita erfolgt die Metastasierung immer hämatogen. Das primäre Zielorgan ist die Leber (70–90 %). Bei der Hälfte der Patienten sind zusätzlich andere Organe wie Lunge, Knochen oder die Haut betroffen. Das ZNS ist selten (5 %), das Partnerauge so gut wie nie Manifestationsort von Fernmetastasen.

Bei der Metastasensuche sollten wenig invasive und kostengünstige Screeningmethoden wie Oberbauchsonografie und Bestimmung der Lebertransaminasen den Vorrang vor teuren und belastenden Untersuchungen wie PET/CT und NMR haben.

Melanoma inhibitory activity (MIA) und Osteopontin (OPN) scheinen die ersten verlässlichen serologischen Tumormarker für das uveale Melanom zu sein. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom wurden im Vergleich zu jenen mit nicht metastasierten Tumoren signifikant höhere Plasmaspiegel von MIA und OPN gefunden.

Bei der Tumornachsorge sollte allerdings auch immer gezielt nach anderen Malignomen gesucht werden, da 7,7 % der Patienten nach der Diagnose eines uvealen Melanoms unabhängig einen Zweittumor (Prostata, Mamma etc.) entwickeln können.

In der Behandlung des metastasierten uvealen Melanoms wurden zumeist in Fallserien an wenigen Patienten oder in Phase-I-Studien verschiedene Verfahren untersucht.

Metastasen des uvealen Melanoms sprechen auf die verwendeten Chemotherapieprotokolle deutlich schlechter an als jene des kutanen Melanoms. Berichte über die intraarterielle hepatische Chemotherapie von Lebermetastasen zeigten ein medianes Überleben von 12–14 Monaten. Eine Erfolg versprechende Therapie scheint die komplette Resektion von solitären hepatischen Metastasen zu sein (medianes Überleben 22 Monate), gegebenenfalls gefolgt von einer intraarteriellen hepatischen Chemotherapie (Fotemustin und/oder Dacarbazin und Cisplatin).

Die derzeit am Erfolg versprechendste systemische Therapie ist die Kombination von Gemcitabin und Treosulfan.

Eine weitere Methode stellt die transarterielle Chemoembolisation dar.

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) könnte eine weitere interessante Methode zur Behandlung von Lebermetastasen des metastasierten uvealen Melanoms darstellen.

### Seltene extrabulbäre maligne Melanome im Augenbereich

#### *Das maligne Melanom der Bindehaut*

Maligne Melanome der Schleimhaut des äußeren Auges sind selten und machen nur etwa 2 % aller okulären Malignome aus. Sie wachsen meist nodulär invasiv und treten bevorzugt in der bulbären Bindehaut und am Limbus corneae auf. Sie können auch in der versteckten tarsalen Bindehaut oder der Karunkel auftreten. Zur Inspektion muss das Lid ektropioniert werden. Sie entstehen häufiger *de novo* auf dem Boden einer „erworbenen“ Bindehautmelanose mit intraepithelialen Herden atypischer Zellen, einem intraepithelialen Melanom im Sinne der selteneren *Lentigo maligna* oder des häufigeren superficial spreitenden Melanoms. Seltener können sie auch aus Bindehautnävi entstehen, die ihrerseits jedoch relativ häufig vorkommen. Pigmentierte Tumoren fallen frühzeitig auf. Unpigmentiert können sie einem Nävus oder einer stark vaskularisierten degenerativen Pinguecula ähneln. Verdächtig sind neu aufgetretene pigmentierte Flecken oder wachsende Nävi mit deutlichen nutritiven Gefäßen. Ein nach episkleral vordringendes Aderhautmelanom muss ausgeschlossen werden. Multifokale Rezidive sind mit 60 % häufig. Die Prognose ist von der Lokalisation, der Tumordicke, dem mitotischen Index (Mitosen/mm<sup>2</sup>) und dem prognostischen Index (Dicke : mitotischem Index) abhängig (Tab. 7).

*Tabelle 7.* Prognostisch ungünstige Zeichen maligner Melanome der Bindehaut.

Typ	Diffus oder multifokal primär erworbene Melanose
Lokalisation	Karunkel Tarsus
Dicke	> 0,75 mm
Mitotischer Index	> 5 Mitosen/mm <sup>2</sup>
Prognostischer Index	> 1

Die Prognose des Bindehautmelanoms scheint besser als die des Hautmelanoms zu sein. Dies könnte auch damit zusammenhängen, dass Bindehautmelanome oft sehr frühzeitig entdeckt werden. Metastasen treten in den präaurikularen und submandibularen Lymphknoten und in jeweils 50 % in Leber und Lunge auf. Die Gesamtmortalität wird mit 20–40 % angegeben.

Prognostisch günstige, kleine noduläre Bindehautmelanome können lokal chirurgisch exzidiert werden. Die Schnittränder sollten mit minus 70 Grad Kryokoagulation nachbehandelt werden. In einigen Zentren kommt auch eine 6–10 Gray Strontiumbestrahlung zum Einsatz. Achtzig Prozent der Patienten können durch die Tumorexzision mit 3 mm Sicherheitsabstand geheilt werden. Sehr gute Erfahrungen wurden auch mit einer lokalen Therapie mit Intron- $\alpha$  (InterferonAlpha®)-Augentropfen gemacht. Hierdurch konnte die Zahl lokaler Rezidive drastisch gesenkt werden. Das Nebenwirkungsprofil ist auch deutlich geringer als bei der Verwendung von Antimetaboliten (z. B. Mitomycin-C-Augentropfen). Prognostisch ungünstig sind multifokale und diffus wachsende Bindehautmelanome, jene der tarsalen Bindehaut und Melanome an der Karunkel.

### *Das maligne Melanom der Lider*

Noch seltener als Bindehautmelanome sind Lidmelanome. Die Diagnostik unterscheidet sich nicht von anderen Hautmelanomen. Lediglich können keine so großen Sicherheitsabstände wie an anderen Körperregionen eingehalten werden, da man die Funktion des Lides zum Schutz und der Benetzung des Auges erhalten muss.

### **Seltene andere Melanomlokalisationen im Augenbereich**

Extrem selten sind primäre Melanome in den abführenden Tränenwegen und der Orbita. Da sie meist erst spät erkannt und durch Probeexzision diagnostiziert werden, muss die Therapie radikaler sein. Im Fall eines Orbitamelanoms bedeutet dies die Exenteratio orbitae.

### **Ausblick**

In den letzten Jahren wurden erfolgreich mehrere neue Behandlungsmethoden in der Therapie des Primärtumors in die klinische Praxis eingeführt, sodass nun zusammen mit den Patienten individuell über das jeweilige Vorgehen entschieden werden kann. Weiterhin ungelöst bleiben allerdings das Problem der systemischen Metastasierung und das Fehlen einer Erfolg versprechenden Metastastherapie. Die Hauptanstrengung im Bereich der Ophthalmo-Onkologie wird daher in den nächsten Jahren auf einer verbesserten Therapie metastasierter uvealer Melanome liegen. Die aktuellen molekulargenetischen und zellbiologischen Erkenntnisse helfen hier Hochrisikogruppen zu definieren und neue Therapiestrategien zu entwickeln.

### **Literatur**

- 1 Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R et al (1993) The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 100(9): 1389–1398
- 2 Harbour JW, Onken MD, Roberson ED et al (2010) Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 330(6009): 1410–1413
- 3 Haritoglou I, Wolf A, Maier T et al (2009) Osteopontin and „melanoma inhibitory activity“: comparison of two serological tumor markers in metastatic uveal melanoma patients. *Ophthalmologica* 223(4): 239–243
- 4 Hasenfratz G (2008) Intraocular ultrasonic diagnostics. *Klin Monbl Augenheilkd* 225(7): R103–116; quiz R17–20
- 5 Herold TR, Hintschich C (2010) Interferon alpha for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248(1): 111–115
- 6 Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM et al (2010) Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 20(6): 511–516
- 7 Kujala E, Kivela T (2005) Tumor, node, metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma evaluation of the 6th edition and future directions. *Ophthalmology* 112(6): 1135–1144
- 8 Mueller AJ, Freeman WR, Schaller UC et al (2002) Complex microcirculation patterns detected by confocal indocyanine green angiography predict time to growth of small choroidal melanocytic tumors: MUSEIC Report II. *Ophthalmology* 109(12): 2207–2214

- 9 Mueller A, Schaller U, Klingenstein A et al (2010) Intraokulare Tumoren beim Erwachsenen: Melanom der Uvea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 227: R29–R48
- 10 Muacevic A, Nentwich M, Wowra B et al (2008) Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat* 7(5): 369–374
- 11 Prescher G, Bornfeld N, Hirche H et al (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347(9010): 1222–1225
- 12 Schaller UC, Bosserhoff AK, Neubauer AS et al (2002) Melanoma inhibitory activity: a novel serum marker for uveal melanoma. *Melanoma Res* 12(6): 593–599
- 13 Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P et al (2006) A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol* 17(12): 1826–1829
- 14 Schoenfield L, Pettay J, Tubbs RR et al (2009) Variation of monosomy 3 status within uveal melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 133(8): 1219–1222
- 15 Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al (2010) Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363(23): 2191–2199
- 16 Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G et al (2009) Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457(7229): 599–602

## Malignes Melanom des Kopf-Hals-Bereiches

*F. Tolksdorf, B. Wallenberg, G. Mast*

### Kopfhautmelanome

Das biologische Verhalten der Melanome des Kopf-Hals-Bereiches zeigt andere Charakteristika als das der Melanome der übrigen Körperregionen. Der klinische Verlauf von Rezidiven, die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung und die Überlebensdaten sind schlechter als bei Melanomen gleicher Größe und Dicke an anderen Stellen des Körpers [2, 14, 17]. Insbesondere die Melanome des Halses, der behaarten Kopfhaut und der Ohren haben eine schlechtere Prognose als die des Gesichtes. Es wird vermutet, dass eine Vielzahl von Faktoren, wie die Exposition gegenüber Sonnenlicht, die größere Zahl lymphatischer Gefäße im Kopf-Hals-Bereich sowie die Dichte der Melanozyten, für diese Beobachtung verantwortlich ist.

Im Bereich des Tumorzentrums München waren in den vergangenen 30 Jahren 17,6 % aller kutanen malignen Melanome im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Bei den über 70-jährigen Patienten waren sogar 33,6 % der malignen Melanome im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Klinisch lassen sich die Melanome der Haut des Halses, der behaarten Kopfhaut, des Gesichtes und der Ohren unterscheiden. Prognostisch problematisch erscheinen vor allem Melanome im Bereich des behaarten Kopfes, da sie oft erst in fortgeschrittenen Stadien nach mechanischer Irritation (zum Beispiel Kämmen) oder durch das Auftreten von Halslymphknotenmetastasen auffällig werden. Die differenzialdiagnostische Einordnung sowie die Einteilung in das entsprechende Stadium erfolgen analog zu den Melanomen der übrigen Körperregionen.

### Schleimhautmelanome

Maligne Melanome der Schleimhäute im Kopf-Hals-Bereich sind Tumoren, die von den Melanozyten der Schleimhaut ausgehen. Maligne Schleimhautmelanome gelten mit einem Anteil von 1–2 % an der Gesamtzahl maligner Melanome als sehr selten [10]. Die Mehrzahl (50–80 %) der Schleimhautmelanome des oberen Aerodigestivtraktes sind im Bereich der Nasenhaut- und -nebenhöhlen lokalisiert, 20–50 % in der Mundhöhle, selten finden sich Schleimhautmelanome in Larynx, Hypopharynx, Trachea und Ösophagus. In der Nase sind am häufigsten die mittlere Muschel und der Übergang zu den Nasennebenhöhlen betroffen, seltener der Nasenboden sowie der Kopf der unteren Muschel und das Septum [22]. In der Mundhöhle sitzt der Tumor meistens am Gaumen sowie am Alveolarfortsatz. Selten ist der Befall des Mundbodens sowie des Rachens und des Kehlkopfes.

Der Häufigkeitsgipfel liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt, 80 % der Patienten sind älter als 50 Jahre. Die Angaben zur Geschlechtsverteilung sind uneinheitlich und reichen von einem geringen Überwiegen von Frauen bis zu einem fünfmal häufigeren Vorkommen bei Männern [22]. Die Ätiologie maligner Schleimhautmelanome ist ungeklärt. Ein Einfluss des UV-Lichts erscheint unwahrscheinlich. Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel Formaldehyd, werden diskutiert, ebenso familiäre und ethnische Einflüsse [11, 20]. So sind dunkelhäutige Menschen nur selten betroffen, während in Japan, wo Melanome insgesamt seltener sind als bei der weißen Bevölkerung in Nordamerika und Europa, der relative Anteil der Schleimhautmelanome mit 33,8 % vergleichsweise hoch ist [18].

Die malignen Melanome der Nasenhaupthöhle und -nebenhöhlen sowie des Nasenrachenraumes werden wegen der versteckten Lokalisation und der fehlenden Symptomatik oft erst sehr spät entdeckt. Die Hauptsymptome der Schleimhautmelanome sind Nasenbluten und Nasenatmungsbehinderung, doch finden sich diese erst bei fortgeschrittenem Lokalbefund. Die malignen Melanome der Mundhöhle werden zumeist als Zufallsbefund durch den Patienten oder dessen Zahnarzt gefunden. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu Blutungen und Zahnlockerungen kommen.

Therapeutisch wird die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors angeraten, gegebenenfalls ergänzt durch eine Radiotherapie und/oder eine adjuvante medikamentöse Therapie [18, 20]. Der späten Diagnose entsprechend ist die Prognose dieser Melanome sehr schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensraten werden in der Literatur mit 10–45 % angegeben [18, 20]. Die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensraten dürften auch auf die unterschiedlichen Kriterien bei der Zusammensetzung der Patientenkollektive zurückzuführen sein, da eine verbindliche Einteilung der lokalen Ausdehnung der Schleimhautmelanome fehlt und eine Stadieneinteilung oft kaum angewendet werden kann.

*Prasad* und Kollegen haben eine Möglichkeit der Einteilung nach der Invasionsstiefe vorgeschlagen. Dabei werden 3 Level unterschieden [28]:

- Melanoma in situ,
- Invasion in die Lamin propria,
- Invasion in tieferes Gewebe wie Muskel, Knorpel oder Knochen.

Unter den Schleimhautmelanomen scheinen die amelanotischen Formen eine schlechtere Prognose als die melanotischen zu haben [22]. Hierbei ist vor allem auf die Problematik der verzögerten Identifikation als malignes Melanom hinzuweisen. Differenzialdiagnostisch relevante gutartige Befunde wie z. B. Epulitiden oder Prothesendruckstellen sind deutlich häufiger. Die richtige Diagnose wird dadurch oft verschleppt.

### **Operative Therapie der Kopf-Hals-Melanome**

Die wichtigste Strategie zur Verbesserung der Überlebensraten bei Patienten mit Melanomen des Kopf-Hals-Bereiches ist die frühe Erkennung und Therapie als Folge der Aufmerksamkeit von Patient, Arzt

und Zahnarzt. Die chirurgische Therapie der Melanome des Kopf-Hals-Bereiches ist primär abhängig von der Dicke des Melanoms [28] sowie vom Befall der lokoregionären Lymphknoten. Die Nähe zu vitalen oder funktionell wichtigen Arealen, die den Kopf-Hals-Bereich kennzeichnen (Lippen, Mund, Augen, Gehirn und große Gefäße), sowie die ästhetische Bedeutung des Gesichts stellen besondere Herausforderungen an die chirurgische Therapie und machen die Strategie der chirurgischen Intervention komplex. Anders als in anderen Körperregionen lässt sich die Resektion eines malignen Melanoms im Gesichtsbereich häufig nicht standardisiert zur Einhaltung eines bestimmten Sicherheitsabstands durchführen. Sofern es die onkologische Situation zulässt, müssen Kompromisse zwischen Ausmaß der Resektion und Schonung wichtiger anatomischer Strukturen sowie lebenswichtiger Funktionen gefunden werden. Therapeutisch steht bei kurativer Intention die Forderung nach ausreichender Radikalität der Resektion im Vordergrund. Aufgrund der hohen ethischen Verpflichtung im Gesichtsbereich müssen einschneidende Entscheidungen gemeinsam mit dem betroffenen Patienten getroffen werden. Dies erfordert ein hohes Maß an Aufklärung und auch chirurgischer Kompetenz im Bereich der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie. Lediglich bei Lentigo-maligna-Melanomen wird die Radiotherapie als mögliche Alternative genannt [19].

Im Bereich der behaarten Kopfhaut sollte das maligne Melanom mit dem subkutanen Fettgewebe bis zur Faszie entfernt werden. Eine Resektion des Periosts ist selten erforderlich. Am äußeren Ohr lassen sich zumeist Resektionen ausführen, die eine Ablation nicht erforderlich machen. An der äußeren Nase wird es selten erforderlich sein, das Perichondrium von Flügel oder Dreiecksknorpel zu reseziieren, es sei denn, das Melanom zeigt eine ausgedehnte Invasion in das subkutane Gewebe oder tiefer. Lässt sich das Melanom unter Nutzung aller diagnostischer Hilfsmittel nicht sicher abgrenzen, empfiehlt es sich zunächst, die wichtigen Strukturen (Auge, Augenlider, Mund, Nase) zu schonen. Im Zweifelsfall ist es ratsamer, nach Auswertung des histopathologischen Ergebnisses im Rahmen eines zweiten Eingriffes gezielt nachzureseziieren. Selbiges gilt für die Defektdeckung. Sollten in anatomisch begrenzten Gebieten Zweifel über die Resektionsgrenzen bestehen, sollte dringend eine zweizeitige Rekonstruktion im Defektbereich angestrebt werden. Die Rekonstruktion

erfolgt bei kleinen Defekten über freie Hauttransplantate und Nahlappenplastiken, bei größeren Defekten mit Regionallappenplastiken aus dem Hals- oder Brustbereich beziehungsweise mit freien mikrovaskulär anastomosierten Transplantaten [23].

### **Operative Therapie des regionären Lymphabflussgebietes**

Metastasen im Bereich der regionären Lymphknoten stellen ein Hauptproblem in der Therapie des malignen Melanoms dar. Es ist bekannt, dass insbesondere extrakapsuläres Wachstum sowie der Befall mehrerer Lymphknoten signifikante Faktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben darstellen [24, 30].

#### *Behandlung des Lymphabflussgebietes bei klinisch nicht erkennbarer regionärer Metastasierung*

Bei klinisch nicht erkennbarer regionärer Metastasierung werden zur Therapieentscheidung die prognostischen Faktoren Tumordicke und das frühe Lymphknotenstaging herangezogen [1, 19]. Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird ab einer Tumordicke von 1,0 mm nach *Breslow* empfohlen. Beim Vorliegen weiterer ungünstiger Prognoseparameter (Clark-Level IV/V; Ulzeration des Primärtumors; regressives Melanom) kann auch bei geringeren Tumordicken eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erwogen werden. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist eine Staginguntersuchung (pathologisches Staging) und keine therapeutische Maßnahme mit nachgewiesenem Wert im Hinblick auf eine wirksame Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist in bisherigen Studien bei Kopf-Hals-Melanomen mit einer etwas höheren Rate an falsch negativen Resultaten als in anderen Körperregionen behaftet.

Durch diese Technik kann derjenige Lymphknoten, der das vom Melanom befallene Haut- oder Schleimhautareal drainiert (Sentinel-Lymphknoten) spezifisch und selektiv dargestellt werden [33], siehe auch Kapitel Indikation und Technik der Sentinel-Lymphonodektomie. Hierzu wird im Bereich des Primärtumors oder im Bereich der Narbe nach bereits erfolgter Resektion des Tumors ein radioaktiver Marker (99m-Technetium-markierte Nanokolloide) intradermal injiziert, wobei nachfolgend der regio-

nale Lymphabstrom durch Lymphabstromszintigrafie mittels einer Gammakamera dargestellt werden kann. Neben den drainierenden Lymphbahnen kommt fast immer in der zugeordneten Lymphknotenstation ein erstes Punctum maximum mit Anreicherung des radioaktiven Markers zur Darstellung. Dieses Punctum maximum entspricht dem Sentinel-Lymphknoten. Die Lokalisation dieses Knotens wird auf der Haut markiert. Dieser so markierte Knoten kann selektiv reseziert und histologisch mittels HE-Färbung und immunhistochemisch auf den Befall von Mikrometastasen überprüft werden [30]. Bei Primärtumoren > 0,75 mm zeigen sich in bis zu 11 % positive Lymphknoten [12]. Im Mittel ergeben sich bei etwa 20 % der Patienten mit Melanomen ab einer Dicke von 1 mm histologisch positive Sentinel-Lymphknoten [16].

Bei Melanomen des Gesichts kann als Ausbreitungsdiagnostik deshalb zusätzlich oder alternativ eine elektive Halslymphknotenausträumung (neck dissection), in der Regel in Form einer selektiven Ausräumung unmittelbar zugeordneter Lymphknotenregionen (SND, selektive neck dissection) durchgeführt werden. Für Gesichtsmelanome betrifft dies in der Regel die Ausräumung der Level I (suprahyoidale Loge), Level II (kraniale juguläre Lymphknoten) und Level III (mittlere juguläre Lymphknoten) unter Schonung funktionell wichtiger Strukturen, wobei nur Patienten mit einer Tumordicke von 1,5–4 mm (Männer) bzw. 2,5–4 mm (Frauen) davon profitieren [19].

Eine technische Weiterentwicklung in der Diagnostik ist die SPECT/CT-Untersuchung. Damit sind ebenfalls Sentinel-Lymphknoten darstellbar. Hierbei lassen sich nicht nur 85–95 % der Lymphknoten darstellen, sondern es kann gleichzeitig noch eine genaue anatomische Lagebestimmung erfolgen [32].

Nur Patienten mit positivem Lymphknotenbefund werden anschließend einer vollständigen Lymphknotendissektion der gesamten Region zugeführt.

Mithilfe dieser abgestuften Stagingtechnik können therapeutische Lymphknotendissektionen und die chirurgische Therapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen sehr viel akkurater geplant werden, sodass 80 % der Patienten die Morbidität der neck dissection erspart werden kann [3, 5, 34, 35]. Bei negativem Sentinel-Lymphknoten liegt die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Lymphknoten in der betreffenden Region positiv sind, je nach Untersu-

chung bei 4 bis 44 %, abhängig vom Zeitpunkt der Nachuntersuchung [30, 15]. Bei einem negativen Sentinel-Lymphknoten wird deshalb die weitere Vorgehensweise diskutiert. Zumeist wird keine regionale Dissektion durchgeführt. Allerdings müssen gerade diese Patienten engmaschig kontrolliert werden, wobei der sonografischen Diagnostik besondere Bedeutung zukommt [6].

Zusammenschauend muss angesichts der neuen diagnostischen Entscheidungshilfen sowie neuer Ansätze adjuvanter medikamentöser Therapien, wie zum Beispiel mit Interferon- $\alpha$ , eine prophylaktische neck dissection bei einer N0-Situation sehr kritisch betrachtet werden.

Zu den Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko gehören Melanome mit einer Tumordicke  $> 4,0$  mm. Die Entscheidung über eine selektive Lymphknotenausräumung sollte hier ebenfalls nach dem Befund der Sentinel-Lymphknoten-Szintigrafie gestellt werden.

#### *Behandlung des Lymphabflusses bei klinisch manifester regionaler Metastasierung*

Ergeben sich bei Patienten mit malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich bereits durch klinische Untersuchungen (Palpation, Sonografie, gegebenenfalls Computertomografie) sichere Hinweise auf tumorös befallene Lymphknoten, sollte eine neck dissection durchgeführt werden. Bei klinisch nicht sicher einzuordnender Vergrößerung eines Lymphknotens sollte dieser zunächst aus diagnostischen Gründen entfernt werden. Bei histologischem Nachweis von Metastasen erfolgt dann eine neck dissection der gesamten Region, gegebenenfalls mit lateraler Parotidektomie.

Bei Patienten mit pathologisch veränderten Lymphknoten kann jedoch nicht nur eine lokoregionäre, sondern bereits eine systemische Erkrankung vorliegen. Dennoch können Patienten mit tumorös befallenen Halslymphknoten von einer kurativen neck dissection profitieren und eine erhöhte 5-Jahres-Überlebensrate erreichen [24]. Deshalb wird beim Nachweis von tumorveränderten lokoregionären Lymphknoten die Durchführung einer kurativ geplanten neck dissection empfohlen. In Kombination mit weiteren adjuvanter Therapieformen kann sie zu einer deutlichen Verbesserung der lokoregionären Kontrolle führen [24].

#### *Technik der regionären Lymphknotendissektion*

Die chirurgische Entfernung der regionalen Lymphknoten darf sich nicht nur auf einzelne klinisch palpatorisch oder sonografisch auffällige Lymphknoten beschränken. Vielmehr sollte die gesamte drainierende Lymphregion entfernt werden. Die unterschiedlichen Regionen der neck dissection beziehen sich dabei auf die primäre Lokalisation des Melanoms. Akkurate Stagingtechniken stehen bereit, um die Entscheidung über die zu resezierenden Regionen zu treffen. Einen besonderen diagnostischen Stellenwert nimmt hierbei die Lymphoszintigrafie ein, die bei einem Befall nahe der Mittellinie oder von Regionen mit variablem lymphatischem Abfluss diagnostisch hilfreich sein kann. Dabei gilt für Patienten mit primären Melanomen des anterioren Skalpes, Gesichtes, Ohres und vorderen Halses die Ausräumung der Regionen I–IV. Bei Patienten mit Melanomen des dorsalen Skalpes sollte eine Ausräumung der Lymphbahnen in den Regionen II–V erfolgen. Patienten mit Melanomen des Ohres, Gesichtes und des vorderen Skalpes sollten zusätzlich eine laterale Parotidektomie erhalten [29]. Die laterale Parotidektomie unter Erhaltung des Nervus facialis ist aber nur dann indiziert, wenn die Glandula parotidea nachgewiesenermaßen den ersten drainierenden Lymphknoten des Primärtumors enthält. Eine Resektion des tiefen Blattes ist nur dann erforderlich, wenn eine Tumorf infiltration in diesem Bereich vorliegt [26].

Bei Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasen und gleichzeitigem Vorliegen von Fernmetastasierung kann eine neck dissection erwogen werden, um eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle der Erkrankung zu erreichen [7].

#### **Literatur**

- 1 Abolmaali N, Nitzsche H (1997) Ultrasound morphology of peripheral lymph nodes. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 91: 355–360
- 2 Ahmed I (1997) Malignant Melanoma: Prognostic indicators. *Mayo Clin Proc* 72: 356–361
- 3 Alex JC, Krag DN, Harlow SP et al (1998) Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 135–140

- 4 Ang KK, Peters LJ, Weber RS et al (1994) Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 795–798
- 5 Bostick P, Essner R, Sarantou T et al (1997) Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 174: 536–539
- 6 Büchels HK, Vogt H, Starz H et al (2000) Melanom, Ergebnisse mit dem „Sentinel node“. *Zentralbl Chir* 125: 810–812
- 7 Femiano F, A Lanza, Buonaiuto C et al (2008) Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 37(7): 383–388
- 8 Fisher SR, Langford FPJ, Molter D (1992) Thin malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 102: 850–853
- 9 Fisher SR, Seigler HF, George SL (1992) Therapeutic and prognostic considerations of head and neck melanoma. *Ann Plast Surg* 28: 78–81
- 10 Hashemi Pour MS (2008). Malignant melanoma of the oral cavity: a review of literature. *Indian J Dent Res* 19(1): 47–51
- 11 Holmstrom M, Lund VJ (1991) Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med* 48: 9–11
- 12 Jaber JJ, Clark JI, Muzaffar K et al (2011) Evolving treatment strategies in thin cutaneous head and neck melanoma: 1 institution's experience. *Head Neck* 33(1): 7–12
- 13 Kane WJ, Yugueros P, Clay RF et al (1997) Treatment outcome for 424 primary cases of clinical cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Head and Neck* 19: 457–465
- 14 Karakousis CP, Dricoll DL (1995) Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer* 31 A(3): 320–324
- 15 Kelly J, Fogarty K, Redmond HP (2009) A definitive role for sentinel lymph node mapping with biopsy for cutaneous melanoma of the head and neck. *Surgeon* 7(6): 336–339
- 16 Konz B, Weiss M, Sander C et al (1998) „Sentinel-Lymph-Node“-Exstirpation – Ein Staging-Verfahren für die Melanomtherapie. *Münch Med Wschr* 140/22: 320–325
- 17 Larson DL, Larson JD (2010) Head and neck melanoma. *Clin Plast Surg* 37(1): 73–77
- 18 Lee SP, Shimizu KT, Trau LM et al (1994) Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 104: 121–126
- 19 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al (2005) Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom Version 15
- 20 Lund VJ (1993) Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Ear Nose Throat* 72: 285–290
- 21 Morton DL (1997) Sentinel lymphadenectomy for patients with clinical stage I melanoma. *J Surg Oncol* 66: 267–269
- 22 Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR et al (1998) Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol* 23: 107–116
- 23 Naumann HH, Helms J, Herberhold C et al (1997) Kopf- und Hals-Chirurgie, Operationslehre in 3 Bänden. Thieme, Stuttgart
- 24 O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K et al (1991) Experience with 988 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 162: 310–314
- 25 O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN et al (1997) Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head and Neck* 19: 589–594
- 26 O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Papadopoulos T et al (1994) Evaluation of 107 therapeutic and elective parotidectomies for cutaneous melanoma. *Am J Surg* 168: 400–403
- 27 Peralta EA, Yarrington CT, Glenn MG (1998) Malignant melanoma of the head and neck: effect of treatment on survival. *Laryngoscope* 108: 220–223
- 28 Prasad ML, Patel SG, Huvos AG et al (2004) Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 100(8): 1657–1664
- 29 Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al (1991) Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Surg* 117: 601–605
- 30 Saltman BE, Ganly I, Patel SG et al (2010) Prognostic implication of sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck* 32(12): 1686–1692
- 31 Storper IS, Lee SP, Abemayor E et al (1993) The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma. *Am J Otolaryngol* 14: 426–431
- 32 Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Kop WM et al (2011) SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head Neck* 33(1): 1–6
- 33 Vogt H, Schmidt M, Bares R et al (2010) Procedure guideline for sentinel lymph node diagnosis. *Nuklearmedizin* 49(4): 167–172
- 34 Wells KE, Rapaport DP, Cruse CW et al (1997) Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 100: 591–594
- 35 Winter H, Aurisch R, Kuchler I (1996) Value of lymphatic outflow directed continuity dissection in melanoma surgery. *Langenbecks Arch Chir Suppl* 113: 115–117

## Malignes Melanom des Anorektums

*P. N. Khalil, M. Siebeck*

### Epidemiologie und Ätiologie

Das mukosale Melanom des Anorektums ist eine sehr seltene maligne Tumorentität mit einer ausgesprochen aggressiven Biologie verglichen mit kutanen Melanomen gleichen Stadiums, das aufgrund seiner Lokalisation häufig erst spät diagnostiziert wird und zudem eine hohe Metastasierungstendenz aufweist [1, 2]. Das Anorektum ist nach der Haut und dem Auge die dritthäufigste Primärlokalisation des malignen Melanoms [3]. Es entfallen lediglich 1–2 % aller malignen Melanome auf das Anorektum, was weniger als 1 % aller malignen Erkrankungen dieser Region ausmacht [4]. Gegenwärtig finden sich in der Literatur über 1000 Fälle dieser erstmalig von *Moore* 1857 beschriebenen Erkrankung wobei es sich größtenteils um Fallberichte und einzelne, überwiegend kleinere retrospektive Fallserien handelt [1, 5]. Die jährliche Inzidenz dieses hochmalignen Tumors wird in westlichen Ländern auf 1–2 Patienten/1 000 000 Einwohner geschätzt; die Geschlechterverteilung ist annähernd gleich (Ratio w/m: 1,1 : 1) [1, 6]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt einer umfangreichen Literaturrecherche (1984–2005) zufolge bei 63 Jahren (21–96), jedoch können auch wesentlich jüngere Patienten betroffen sein (21–96) [1]. Demgegenüber erbrachte eine kürzlich publizierte umfangreiche epidemiologische Untersuchung aus Schweden einen rechnerischen Median von 73 Jahren für das mukosale Melanom des Anorektums [6]. Eine regionale Häufung insbesondere junger Männer zwischen 25–40 Jahren konnte in den vergangenen Jahren unter HIV-infizierten Patienten beobachtet werden [7]. In den USA ist die Inzidenz des mukosalen Melanoms bei Personen kaukasischer im Vergleich zu afroamerikanischer Abstammung etwa zweimal so hoch, während kutane und okuläre Mela-

nome 5- bis 20-mal häufiger unter Menschen kaukasischer Abstammung vorkommen [8]. In der Literatur werden die 5-Jahres-Überlebensraten durchweg mit weniger als 25 % beziffert [1, 6, 9, 10]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bereits bei bis zu einem Drittel der Patienten eine Metastasierung evident [11]. Die Ätiologie dieser mit einer äußerst schlechten Prognose vergesellschafteten Erkrankung ist bis heute ungeklärt [12]. Eine direkte UV-Belastung als Risikofaktor in Analogie zum kutanen malignen Melanom ist aufgrund der Lokalisation unwahrscheinlich [8, 12, 13]. Ob eine virale Genese durch Infektionen mit humanen Papillomaviren auch bei dem anorektalen Melanom eine Rolle spielt, ist bislang unklar [12].

### Pathologie und Tumorausbreitung

#### *Lokalisation*

Das mukosale Melanom des Anorektums ist zumeist unmittelbar oberhalb der Linea dentata lokalisiert (26–35 %), gefolgt von einer Lokalisation auf Höhe der Linea dentata (21–24 %) und seltener unterhalb der Kryptenlinie (15–16 %) [1, 7, 12]. Bei etwa einem Drittel der Patienten (30–35 %) ist der Tumor bereits derart fortgeschritten, dass eine Abgrenzung zur Linea dentata nicht mehr möglich ist (Abbildung 1) [1, 7, 12]. Aufgrund des lockeren Aufbaus der Submukosa gilt eine laterale Tumorausbreitung als leicht möglich [12]. Histologisch kann das melanotische von dem amelanotischen mukosalen Melanom des Anorektums unterschieden werden, das einen Anteil von 20–50 % hat [8, 14, 15].

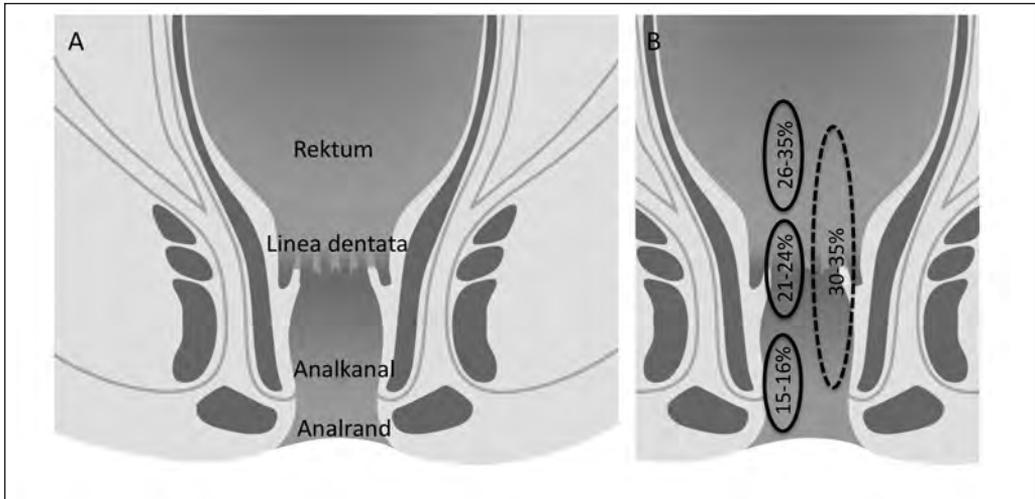


Abbildung 1. Anatomie des Anorektums (A), Verteilung des mukosalen anorektalen Melanoms (B).

### Metastasierung

Die Metastasierung des mukosalen Melanoms des Anorektums erfolgt analog der Karzinome gleicher Lokalisation sowohl lymphogen als auch hämatogen. Der Lymphabfluss des Rektums erfolgt über die Nodi lymphatici mesenterici beziehungsweise Nodi lymphatici iliaci interni und unterhalb der Linea dentata beidseits über die Nodi inguinales superficiales [16]. Aufgrund der häufigen Tumorlokalisation auf Höhe oder oberhalb der Linea dentata tritt ein Befall der mesenterialen im Vergleich zu den inguinalen Lymphknoten vermehrt auf [16]. Von einer Fernmetastasierung des anorektalen Melanoms sind zumeist Lunge, Leber und Knochen betroffen [12, 17]. Im Gegensatz zum fortgeschrittenen kutanen malignen Melanom sind beim mukosalen Melanom zum Diagnosezeitpunkt etwa dreimal häufiger Metastasen evident [11, 13].

### Tumorklassifikation und Prognose

Es existiert derzeit keine verbindliche Klassifikation für das mukosale Melanom des Anorektums entsprechend der TNM-Klassifikation [1, 12, 17]. Dennoch erscheint die Einteilung in drei Stadien, die der frühen submukösen Ausbreitung und Befall von Lymphknoten aus prognostischer und therapeutischer Sicht Rechnung trägt, sinnvoll (Tabelle 1).

Tabelle 1. Stadieneinteilung mukosaler Melanome des Anorektums.

Stadium	Merkmal
I	Tumor lokal begrenzt keine Metastasierung
II	regionale Lymphknotenmetastasen
III	Fernmetastasen

Während im Stadium I ein kurativer Therapieansatz bei lokal begrenztem Tumorbefund verfolgt werden kann, ist dieser mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Stadium II nicht mehr zwingend zu realisieren. Im inoperablen Stadium III und bei Nachweis von Fernmetastasen ergibt sich eine rein palliative Behandlungsintention [1]. So stellt das fortgeschrittene mukosale Melanom des Anorektums im Gegensatz zum frühen Stadium der Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Diagnose eine systemische Erkrankung dar, wobei der Primarius keinen Einfluss mehr auf den systemischen Verlauf der Erkrankung hat und die Prognose durch die Metastasen selbst bestimmt wird [18, 19]. Das anorektale Melanom zeigt eine hohe Tendenz zur systemischen Metastasierung, die durch die starke Vaskularisation und das ausgeprägte lymphatische Netzwerk der anorektalen Mukosa forciert wird [1]. Neben dem Tumorstadium bei Diagnose stellen die Tumorgöße und die submuköse Eindringtiefe in Analogie zum kutanen malignen Melanom die ent-

*Tabelle 2.* Tumordicke und Abstand zu Resektionsrand, nach [19].

Tumordicke	Abstand zum Resektionsrand
< 1,0 mm	1,0 cm bei WLE
1,0–4,0 mm	2,0 cm bei WLE
> 4,0 mm	abdominoperineale Rektumexstirpation

WLE = weite lokale Exzision

scheidenden prognostischen Faktoren dar [6, 18, 20]. Hier wird von einigen Autoren entsprechend dem malignen Melanom der Haut eine Einteilung nach der Tumordicke in < 1,0 mm, 1 bis 4 mm und > 4,0 mm empfohlen, die Anhaltspunkte für das Resektionsausmaß geben kann [19] (Tabelle 2). Jedoch stützt sich diese Einteilung lediglich auf eine geringe Evidenzgrundlage. Darüber hinaus gilt die perineurale Invasion als prognostischer Faktor [21]. Mit Zunahme der Tumorgöße und Eindringtiefe steigt die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung, wodurch die Möglichkeiten eines kurativen Therapieansatzes sinken [1]. So berichten *Ballo* et al. von höheren rezidivfreien Überlebenszeiten bei einer Tumordicke unter 4,0 mm [22]. Einer großen retrospektiven Untersuchung von *Cagir* et al. mit 117 Patienten zufolge liegt die mittlere Überlebenszeit aller Patienten bei 15 Monaten, die 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate betrug in dem untersuchten Kollektiv 56 % beziehungsweise 15 %. Darüber hinaus überlebte kein Patient im Stadium III 3 Jahre nach Diagnosestellung [7]. Demgegenüber zeigte die Untersuchung von *Slingluff* et al. ein mittleres Überleben im Stadium II und III von 9,5 Monaten und im Stadium I von 66 Monaten [20]. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist jedoch eine stadiengerechte Prognosebeurteilung nur begrenzt möglich.

## Klinik, Diagnostik und Staging

### Klinik

Mukosale Melanome werden ähnlich den anderen Malignomen des Anorektums zumeist erst spät im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [1, 12, 18]. So beträgt die durchschnittliche Tumorgöße bei Diagnose bereits 4,0 cm und die Invasionstiefe 15,5 mm [1]. Im Mittel vergehen zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose 5 Monate [23].

Dies liegt zum einen an der Zeit, die vergeht, bis der Patient mit seinen Beschwerden einen Arzt aufsucht (*patient's delay*), und zum anderen an der Zeit, die der Arzt verstreichen lässt, bevor er die entscheidenden Untersuchungen durchführt (*doctor's delay*). Es ist wahrscheinlich, dass hier Scham und Ängste auf beiden Seiten die wesentlichen Hemmnisse für den total delay (*patient's plus doctor's delay*) sind [24]. Auf der anderen Seite handelt es sich bei den Symptomen überwiegend um uncharakteristische Beschwerden, die auch bei einer benignen Erkrankung auftreten können [25]. Zumeist gehen der definitiven Diagnose eine Reihe von Fehldiagnosen voraus [1]. So wird zum Beispiel in etwa 8 % der Fälle im Rahmen der Hämorrhoidenabklärung die Diagnose des mukosalen Melanoms gestellt [1]. Nach der Literatur haben etwa 43 % der Patienten rektale Blutungen, gefolgt von rektalen Schmerzen (14 %), Stuhlnunregelmäßigkeiten (11 %) und Tumor- beziehungsweise Fremdkörpergefühl (11 %). Tenesmen (3 %) oder Pruritus (2 %) treten eher selten auf [1]. Darüber hinaus kann das mukosale Melanom des Anorektums auch erst durch Metastasen, insbesondere in inguinalen Lymphknoten auffallen [26]. So weisen 40–70 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Lymphknoten- beziehungsweise Fernmetastasierung auf [27].

### Diagnostik und Staging

Nur die histologische Untersuchung einschließlich weiterer immunhistochemischer Untersuchungen kann die Diagnose eines mukosalen Melanoms des Anorektums sichern. In etwa zwei Drittel der Fälle findet sich histologisch eine variabel ausgeprägte schwärzliche Pigmentierung; dies kann diagnostisch hilfreich sein [12]. Problematisch hingegen sind amelanotische Melanome. Immunhistologisch von Bedeutung sind neben dem S100-Protein, HMB-45, Melan A sowie MITF [12, 17]. Makroskopisch imponiert ein Großteil der anorektalen Melanome als breitbasiger, gelegentlich gestielter polypöser Tumor, der als Hämorrhoidalknoten fehlinterpretiert werden kann [12]. Mukosale anorektale Melanome können exulzerieren und multipel vorkommen. An den Tumorrändern kann ein lentiginöses Wachstumsmuster vorkommen [12].

Zur weiteren klinischen und diagnostischen Abklärung gehört neben der Anamnese des Patienten eine fokussierte körperliche Untersuchung einschließlich

des Abdomens sowie der Erhebung des Lymphknotenstatus insbesondere beider Leisten. Die Erhebung des Lokalbefundes erfolgt durch Inspektion und Palpation der Anal- und Perianalregion entweder in Linksseiten- oder Steinschnittlage bei guter Beleuchtung. Hierbei ist insbesondere auf Hautveränderungen und Schwellungen zu achten. Anschließend erfolgt die digitale Rektaluntersuchung, wobei neben der Anatomie der Region zirkulär der Enddarm auf Tumoren, Schwellungen und Ulzerationen abgetastet wird [24]. Die Befunde werden entsprechend dem Uhrzeigersinn in Steinschnittlage angegeben. Die diagnostische Proktoskopie dient der genaueren visuellen Befunderhebung, der endorektale Ultraschall der Bestimmung der Infiltrationstiefe, des lokoregionären Lymphknotenstatus sowie des Lagebezugs zum Sphinkterapparat. Hieraus folgt insbesondere aber auch die prognostisch wichtige Abgrenzung zwischen dem Stadium I und II. Das weitere Staging umfasst in Analogie zu den anderen Malignomen des Anorektums die präoperative Computertomografie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken mit Kontrastmittel. Zusätzlich wird eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels durchgeführt. Gegebenfalls kann ergänzend eine Positronenemissionstomografie (PET) mit der CT fusioniert werden (PET/CT) und durch den Glukosemetabolismus mögliche weitere wichtige Hinweise bei suspekten Läsionen liefern. Die Durchführung einer gezielten Sonografie der inguinalen Lymphknoten kann hilfreich sein.

Ob es im Rahmen eines weiteren Staging ähnlich den kutanen Melanomen stadienabhängig von Nutzen ist, eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) durchzuführen, ist in der Literatur noch nicht hinlänglich beantwortet [10, 28, 29]. Bei klinisch lymphknoten-negativen Patienten könnte hier ein positiver SLN-Befund mit nachfolgend radikaler Lymphknotendissektion oder/und systemischer Immuntherapie von Nutzen sein [30, 31]. Allerdings ist insgesamt die Evidenzgrundlage mit derzeit 6 beschriebenen Fallberichten in der Literatur zu gering, um eine Empfehlung bezüglich einer SLNB geben zu können.

## Therapie und Nachsorge

Obgleich in den vergangenen Jahren eine Reihe von Fortschritten in der Behandlung des malignen Melanoms zu verzeichnen war, ist die Prognose bei primärem Befall des Anorektums noch immer äußerst

schlecht [12, 18]. Aufgrund der seltenen Entität dieser Erkrankung basieren die meisten Untersuchungen auf Erfahrungen einzelner Zentren mit überwiegend begrenzten Fallzahlen und historischen Patientenkollektiven [12, 18]. Bis heute herrscht in der Literatur daher auch kein klarer Konsens darüber, ab welchem Stadium oder welcher Tumordicke beziehungsweise Tumordicke wie radikal zu operieren ist [1, 2, 12, 18]. Auch in Zukunft ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eher unwahrscheinlich, dass prospektive Studien initiiert werden, um zu klären, welches chirurgische Operationsverfahren in welchem Stadium der Erkrankung den größten Nutzen hinsichtlich Überleben und Rezidivfreiheit bietet. Entscheidungen hinsichtlich der Therapie im Einzelnen sollten daher im interdisziplinären Konsens angestrebt werden. Neben palliativen nicht operativen Therapieoptionen bei ausgedehntem Tumorbefund stehen grundsätzlich zwei operative Verfahren zur Verfügung, die abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) und die weite lokale Exzision (WLE).

### *Radiochemotherapie, Immuntherapie*

Eine systemische Therapie speziell für das anorektale Melanom existiert nicht. Die Behandlung im Rahmen einer palliativen Therapieintention lehnt sich vielmehr an die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms der Haut an [17]. Hier stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Regime und Substanzen zu Verfügung, wovon sicherlich einer Immuntherapie mit Interferon- $\alpha$  die gegenwärtig größte Bedeutung beizumessen ist. Die lokale Bestrahlung in der Behandlung mukosaler Melanome wird in der Literatur bei unzureichender Datenlage kontrovers diskutiert [4, 8]. So sind *Malik* et al. sogar der Auffassung, dass das mukosale Melanom des Anorektums strahlenresistent sei [32].

### *Operative Therapie*

Von einer Operation profitieren offenbar lediglich Patienten im Stadium I, wobei sowohl die abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) als auch die weite lokale Exzision (WLE), unter Maßgabe einer kompletten Tumorentfernung mit ausreichendem Abstand zum Resektionsrand, angewandt werden und aufgrund der gegenwärtigen Evidenzlage hinsichtlich des Überlebens als gleichwertig anzusehen

sind [1]. Das operative Management des anorektalen Melanoms ist traditionell durch die radikale APR geprägt [4]. In den vergangenen Jahren wurde jedoch zunehmend in der Literatur die weniger invasive WLE unter Belassung des Sphinkters bei ausreichendem Sicherheitsabstand sofern technisch praktikabel propagiert [2, 21]. Während die APR mit dem Sphinkterverlust, der Einbuße von Lebensqualität und einer höheren Morbidität und Mortalität im Vergleich zu der WLE einhergeht, bietet diese im Unterschied zu der weniger invasiven WLE die Möglichkeit einer systematischen Lymphknotendisektion. In diesem Zusammenhang ist unstrittig, dass insbesondere bei früher Diagnosestellung die WLE der APR hinsichtlich der Rate an Lokalrezidiven signifikant unterlegen ist [11, 18]. In der Literatur wird die Lokalrezidivrate nach APR mit etwa 6 % gegenüber bis zu 66 % nach WLE beziffert [1]. Dieser Umstand ist am wahrscheinlichsten der nur unzureichenden onkologischen Radikalität mit fehlender systematischer Lymphknotendisektion und unzureichendem Sicherheitsabstand geschuldet [1]. In den vergangenen Jahren sind jedoch eine Reihe von retrospektiven Untersuchungen erschienen, die darauf hindeuten, dass die APR im Vergleich zu der weniger invasiven Operationstechnik der WLE zu keinem Überlebensvorteil führt [2, 4, 9, 33]. Darüber hinaus kamen *Droesch* et al. in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass die APR gegenüber der WLE auch keinen stadienspezifischen Überlebensvorteil bietet [28]. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Studien, die gemessen an dem 5-Jahres-Überleben einen signifikanten Vorteil nach APR im Vergleich zur WLE sahen [1, 34].

Einige Autoren sehen in der WLE die primär chirurgische Therapie, sofern technisch praktikabel, und im Falle eines Lokalrezidivs dann gegebenenfalls die APR als Therapie der Wahl. Aufgrund der geringen Evidenzlage müssen daher beide operative Verfahren, die APR und die WLE, derzeit bezüglich der Lokalrezidivrate als gleichwertige Behandlungsoptionen betrachtet werden [1].

Von einer Operation profitieren am ehesten Patienten im Stadium I, wohingegen dies für die Stadien II und III bezogen auf das Überleben nicht von Einfluss ist. Nach *Glanemann* ergeben sich daher die in Tabelle 3 aufgeführten stadienabhängigen Therapiekonzepte und Behandlungsintentionen [1].

Tabelle 3. Stadienabhängige Therapiekonzepte und Behandlungsintentionen, nach [19].

Stadium	Behandlungsintention	Therapieverfahren
I	kurativ	primär chirurgisch (APR oder WLE)
II	kurativ < palliativ	kombiniert (chirurgisch und adjuvante oder alleinige Radiochemotherapie)
III	palliativ	individuell

Es gibt Hinweise dafür, dass der Tumordicke des mukosalen anorektalen Melanoms möglicherweise in Analogie zum kutanen malignen Melanom ein wesentlicher prädiktiver Wert hinsichtlich des Risikos eines Lokalrezidivs zukommt. *Weyandt* et al. sprachen sich daher in Anlehnung an die Ergebnisse von *Ballo* et al. für ein dezidiertes Vorgehen entsprechend der jeweiligen Tumordicke aus (Tabelle 2) [18, 19, 22]. Demnach sollte bei einer Tumordicke < 1,0 mm eine sphinktererhaltende WLE mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm und bei einer Tumordicke zwischen 1,0 und 4,0 mm von 2,0 cm vorgenommen werden. Tumoren mit einer Dicke > 4,0 mm sollten einer APR vorbehalten sein, um lokale Komplikationen zu vermeiden [18, 19].

Im fortgeschrittenen Tumorstadium sollten alle therapeutischen Bemühungen vor allem auf den Erhalt der Lebensqualität abzielen. Dies schließt die APR jedoch nicht aus. Die APR kann aber auch unter palliativen Gesichtspunkten, wenn zum Beispiel eine Stenosesymptomatik, Inkontinenz oder Defäkationsstörung vorliegt, unter Abwägung aller Risiken indiziert und der WLE vorzuziehen sein.

Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu inguinalen Lymphknotenmetastasen oder liegen diese bereits bei Diagnosestellung vor, sollten diese in Analogie zum kutanen Melanom behandelt werden. Für eine prophylaktische inguinale Lymphknotendisektion oder Radiatio beim anorektalen Melanom fehlt die entsprechende Evidenzgrundlage.

#### Nachsorge

Es existieren derzeit keine einheitlichen Richtlinien darüber, wie und zu welchem Zeitpunkt die Nach-

sorgeuntersuchung vorzunehmen ist. Es spricht aber einiges dafür, diese in Analogie zu den Karzinomen des Anorekts vorzunehmen. Allerdings sollte hier das Tumorstadium sowie die aggressive Biologie des anorektalen Melanoms berücksichtigt werden.

### Quintessenz

Das mukosale Melanom des Anorekts ist ein seltener hochmaligner Tumor, der häufig erst spät diagnostiziert wird und frühzeitig metastasiert.

Es existieren aufgrund der geringen Evidenzlage keine verbindlichen Therapierichtlinien.

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist bei bis einem Drittel bereits eine Metastasierung evident.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt < 25 %.

Eine kurative Behandlungsintention ist lediglich im Stadium I (lokal begrenzt, keine Metastasierung) gegeben.

Die Wahl des operativen Therapieverfahrens (abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) versus weite lokale Exzision (WLE)) hat der Literatur zufolge keinen Einfluss auf das Überleben, wohl aber auf das Risiko eines Lokalrezidivs.

Die APR und die WLE stellen gemessen am Überleben prinzipiell gleichwertige chirurgische Behandlungsoptionen dar.

### Literatur

- Glanemann M, Morgott F, Noske A et al (2006) Malignes Melanom am anorektalen Übergang. *Chir Gastroenterol* 22: 278–282
- Iddings DM, Fleisig AJ, Chen SL et al (2010) Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients? *Ann Surg Oncol* 17: 40–44
- Pessaux P, Pocard M, Elias D et al (2004) Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg* 91: 1183–1187
- Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA et al (2003) Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg* 196: 206–211
- Moore W (1857) Recurrent melanoma of the rectum after previous removal from the verge of the anus in a man aged sixty-five. *Lancet* 1: 290
- Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK (2010) Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg* 97: 98–103
- Cagir B, Whiteford MH, Topham A et al (1999) Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum* 42: 1203–1208
- Row D, Weiser MR (2009) Anorectal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 22: 120–126
- Belli F, Gallino GF, Lo Vullo S et al (2008) Melanoma of the anorectal region: the experience of the National Cancer Institute of Milano. *Eur J Surg Oncol* 35: 757–762
- Damin DC, Rosito MA, Spiro BL (2010) Long-term survival data on sentinel lymph node biopsy in anorectal melanoma. *Tech Coloproctol DOI* 10,1007/sw10151-010-0643-7
- Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S et al (1997) Anorectal melanoma – an incurable disease? *Dis Colon Rectum* 40: 661–668
- Helmke BM, Otto HF (2004) Das anorektale Melanom – Eine seltene und hochmaligne Tumorentität des Analkanals. *Pathologie* 25: 171–177
- Miller BJ, Rutherford LF, McLeod GR et al (1997) Where the sun never shines: anorectal melanoma. *Aust N Z J Surg* 67: 846–848
- Weinstock MA (1993) Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. *Gastroenterology* 104: 174–178
- Heyn J, Placzek M, Ozimek A et al (2007) Malignant melanoma of the anal region. *Clin Exp Dermatol* 32: 603–607
- Bussen D, Weyandt G, Dösch A et al (2003) Das anorektale Melanom – eine seltene Manifestation. *Coloproctology* 25: 308–313
- Stoidis CN, Spyropoulos BG, Misiakos EP et al (2009) Diffuse anorectal melanoma; review of the current diagnostic and treatment aspects based on a case report. *World J Surg Oncol* 11;7: 64
- Weyandt GH, Eggert AO, Houf M et al (2003) Anorectal melanoma: surgical management guidelines according to tumour thickness. *Br J Cancer* 89: 2019–2022
- Weyandt GH, Becker JC (2006) Prognostic factors and therapy for primary anorectal melanoma. *Int J Colorectal Dis* 21: 488–489
- Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Seigler HF (1990) Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery* 107: 1–9
- Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ et al (2006) The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg* 244: 1012–1017
- Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK et al (2002) Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 20: 4555–4558
- Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH et al (1981) Anorectal melanoma. *Cancer* 47: 1891–1900

- 24 Khalil PN, Siebeck M (2009) Rektum und Anus – Hier sind Routine und Einfühlungsvermögen gefragt. *MMW Fortschr Med* 151: 37–38
- 25 Khalil PN, Kleespies A, Siebeck M (2010) 71-Jährige Patientin mit Schmerzen und Brennen beim Stuhlgang – Die Hämorrhoidensalbe war hier zwecklos! *MMW Fortschr Med* 152: 41–42
- 26 Roumen RM (1996) Anorectal melanoma in The Netherlands: a report of 63 patients. *Eur J Surg Oncol* 22: 598–601
- 27 Sutherland CM, Chmiel JS, Henson DE et al (1994) Patient characteristics, methods of diagnosis, and treatment of mucous membrane melanoma in the United States of America. *J Am Coll Surg* 179: 561–566
- 28 Droesch JT, Flum DR, Mann GN (2005) Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? *Am J Surg* 189: 446–449
- 29 Olsha O, Mintz A, Gimon Z et al (2005) Anal melanoma in the era of sentinel lymph node mapping: a diagnostic and therapeutic challenge. *Tech Coloproctol* 9: 60–62
- 30 Tien HY, McMasters KM, Edwards MJ et al (2002) Sentinel lymph node metastasis in anal melanoma: a case report. *Int J Gastrointest Cancer* 32: 53–56
- 31 Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al Eastern Cooperative Oncology Group (2004) A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 10: 1670–1677
- 32 Malik A, Hull TL, Milsom J (2002) Long-term survivor of anorectal melanoma: report of a case. *Dis Colon Rectum* 45: 1412–1415
- 33 Kiran RP, Rottoli M, Pokala N et al (2010) Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database. *Dis Colon Rectum* 53: 402–408
- 34 Zhang S, Gao F, Wan D (2010) Abdominoperineal resection or local excision? A survival analysis of anorectal malignant melanoma with surgical management. *Melanoma Res* 20: 338–341

## Malignes Melanom der Vulva

R. Kürzl, B. Schmalfeldt

### Epidemiologie

Zur Inzidenz für das maligne Melanom der Vulva gibt es altersstandardisierte Angaben aus den USA und aus Schweden: 0,10 pro 100 000 Frauen pro Jahr nach den amerikanischen SEER-Daten [1] und zwischen 0,27 und 0,14 pro 100 000 Frauen pro Jahr nach den Daten des schwedischen Krebsregisters [2]. Dem Rückgang in der Inzidenz des malignen Melanoms der Vulva um 3,2 % jährlich in Schweden steht aber ein Anstieg der kutanen Melanome um fast 6 % pro Jahr gegenüber. Das mittlere Erkrankungsalter liegt meist über 60 Jahre, wobei in der Literatur die Angaben zum mittleren Erkrankungsalter zwischen 54 und 68 Jahren schwanken.

In einer Übersichtsarbeit von 2004 [3] konnten für einen Zeitraum von 32 Jahren (1970 bis 2002) 1442 Fälle von malignen Melanomen der Vulva zusammengestellt werden. Dabei blieben kasuistische Mitteilungen oder Publikationen von weniger als zehn Fällen unberücksichtigt.

### Symptome und klinisches Bild

Wenngleich das Melanom klinisch zumeist als pigmentierte oder hyperpigmentierte Läsion auftritt, finden sich an der Vulva doch auch relativ häufig amelanotische Läsionen. Die klinischen Symptome sind unspezifisch (Tabelle 1).

### Tumorklassifikation

Seit 2010 gibt es eine neue TNM-Klassifikation [4], die unter anderem folgende Unterschiede zur vorhergehenden Version von 2002 aufweist: Der Invasionslevel nach *Clark* entfällt, eine Bestimmung, die

Tabelle 1. Die häufigsten Symptome von malignen Melanomen der Vulva.

Symptom	%
Knoten, Polyp und/oder Pigmentfleck	44
Blutung	31
Pruritus	18
Nässen, Reizung	16

bei malignen Melanomen der Vulva ohnehin problematisch bis unmöglich war. Dagegen wurde jetzt die Mitoserate, definiert als Mitosen/mm<sup>2</sup>, als primärer prognostischer Faktor in die Definition des T-Stadiums aufgenommen. Der immunhistochemische Nachweis von Zellen eines malignen Melanoms in regionalen Lymphknoten genügt, um von metastatisch befallenen Lymphknoten zu sprechen. Die ausführlichen Gründe für die Revision wurden Ende 2009 publiziert [5]. Die deutsche Übersetzung dieser aktuellen TNM-Klassifikation definiert weiter mit Clark-Level anstelle der Mitoserate [6], ohne diese Abweichung zu kommentieren.

### Lokalisation der malignen Melanome an der Vulva

In Tabelle 2 werden die verschiedenen Lokalisationen der Melanome referiert, wie sie in einer Übersichtsarbeit von 2004 [3] aus 13 Arbeiten mit insgesamt 644 Patientinnen erhoben wurden. Am häufigsten sind danach die Labia majora betroffen, gefolgt von den Labia minora und der Klitoris. In den unbehaarten Arealen der Vulva treten die Melanome wesentlich häufiger auf als in den behaarten (Tabelle 3).

*Tabelle 2.* Prozentuale Verteilung der malignen Melanome in Abhängigkeit von den anatomischen Strukturen der Vulva (nach Angaben in [3]).

Lokalisation	%
Labium majus	34
Labium minus	29
Klitoris	24
Periurethral, introitus vaginae, hintere Kommissur	13
Summe	100

*Tabelle 3.* Prozentuale Verteilung der malignen Melanome in Abhängigkeit von der Art der Vulvahaut (nach Angaben in [3]).

Art der Vulvahaut	%
Unbehaart	49
Grenze behaart/unbehaart	38
Behaart	13
Summe	100

Melanome in behaarter und in unbehaarter Haut unterscheiden sich, wobei die Gründe dafür unklar sind. Es finden sich allerdings bei den Melanomen, die in unbehaarter Haut auftreten, wesentlich häufiger Merkmale, die mit einer schlechten Prognose einhergehen, wie makro- und mikroskopische Amelanosis, hohe mitotische Aktivität, Ulzeration und noduläre Form [7]. Es bleibt jedoch die Frage: Warum unterscheiden sich überhaupt Melanome, die auf so kleinem Raum in verschiedenen Kompartimenten auftreten, noch dazu in einem Hautareal, das vor Sonneneinwirkung geschützt ist? Molekulargenetische Befunde könnten hier u. U. weiterhelfen, die in einer Arbeit folgende Abhängigkeit erschließen lassen: Die chromosomalen Veränderungen in Melanomen scheinen mehr von der anatomischen Lokalisation und dem Muster der Sonnenexposition abzuhängen als vom histogenetischen Typ [8].

## Behandlung

Die chirurgische Entfernung war und ist die Behandlung der Wahl bei malignen Melanomen der Vulva. In der Literatur findet sich allerdings hinsichtlich der

Radikalität der chirurgischen Intervention ein breites Spektrum. Es reicht von lokaler Exzision über Hemivulvektomie bis zur Vulvektomie, jeweils mit oder ohne inguinale Lymphonodektomie. Die Interpretation der Ergebnisse ist wegen der Heterogenität äußerst erschwert, da z. B. keine zuverlässigen Daten zur Breite des gesunden Resektionsrandes vorliegen, sodass ein Vergleich der verschiedenen Methoden nicht zuverlässig möglich ist. Insbesondere gibt es keine Untersuchungen beim malignen Melanom der Vulva über den Zusammenhang zwischen Tumordicke und Breite der Resektionsränder. Es wird deshalb in Analogie zum kutanen malignen Melanom folgendes Vorgehen empfohlen:

Bei einer Tumordicke bis 1 mm reicht ein Resektionsrand von 1 cm. Für Resektionsränder > 1 cm fehlt der Nachweis eines Vorteils hinsichtlich des Überlebens oder der Rate an Lokalrezidiven und für Resektionsränder < 1 cm gibt es keine entsprechenden Daten.

Bei einer Tumordicke von 1 bis 4 mm oder von > 4 mm sollte der Resektionsrand 2 cm betragen. Für Resektionsränder > 2 cm fehlt auch hier der Nachweis eines Vorteils hinsichtlich des Überlebens oder der Rate an Lokalrezidiven, bei Resektionsrändern < 2 cm ist die Rate lokaler Rezidive erhöht.

Die Umsetzung dieser Empfehlung an der Vulva kann je nach Lokalisation des malignen Melanoms allerdings zu Resektionen erheblichen Ausmaßes führen, denn schon ein Melanom von 1 cm Durchmesser und 1 mm Tumordicke würde z. B. einen Defekt von 5 cm Durchmesser bedeuten.

Die Entfernung von klinisch unauffälligen regionalen Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstbehandlung scheint zumindest bei den kutanen Melanomen keinen Vorteil gegenüber der nachgestellten Lymphonodektomie beim Auftreten von Metastasen zu haben. Der grundsätzliche Verzicht auf eine regionale Lymphonodektomie bedeutet allerdings, dass eine okkulte Metastasierung nicht aufgedeckt werden kann. Da diese aber von prognostischer Bedeutung ist, hat sich inzwischen die sog. Wächter(Sentinel)-Lymphknotenmethode etabliert. Diese Methode gilt inzwischen auch beim Platten-epithelkarzinom der Vulva unter bestimmten Bedingungen (unifokaler Tumor, Durchmesser bis 4 cm) als Standard [9]. Ist der Wächterlymphknoten befallen, so muss die vollständige inguinale Lymphonodektomie erfolgen. Ist

der Wächterlymphknoten frei von Tumor, so kann auf die komplette Lymphonodektomie verzichtet werden.

### Postoperative Diagnostik

Überträgt man die Ergebnisse zur postoperativen Diagnostik bei kutanen malignen Melanomen auf die der Vulva, so kommt man zu folgenden Empfehlungen:

Bei asymptomatischen Patientinnen mit malignem Melanom ohne Metastasierung kann auf eine Röntgenuntersuchung des Thorax verzichtet werden. In einer Studie mit über 876 Patientinnen konnte lediglich eine Lungenmetastase (0,1 %) nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurden allerdings 15 % falsch positive Befunde erhoben [10].

Ähnlich gering ist der Nachweis von okkulten Metastasen in dieser Patientengruppe bei der Anwendung von CT und PET/CT.

Dagegen haben Patientinnen mit einem Melanom im Stadium 3 (massiv befallener SLN, ulzerierter Primärtumor) ein höheres Risiko für Fernmetastasen und so wird für diese Gruppe empfohlen, vor der kompletten Lymphonodektomie mittels PET/CT und Kernspintomografie des Schädels nach solchen Metastasen zu suchen.

Zu Indikation und Art einer adjuvanten Therapie sei auf das entsprechende Kapitel bei den kutanen Melanomen verwiesen. Das Gleiche gilt für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Melanom der Vulva. In solchen Fällen wird dringend die Zusammenarbeit mit den Dermatologen empfohlen. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Lokalisation von Rezidiven bei Patientinnen mit malignen Melanomen der Vulva. Danach treten Fernmetastasen in über 50 % der Fälle auf, zur Hälfte gleichzeitig mit einem Lokalrezidiv [11, 12].

### Prognose

Die Prognose von Patientinnen mit malignen Melanom der Vulva wird in der Literatur mit verschiedenen Zielkriterien untersucht: rezidivfreie Zeit, Auftreten von Lymphknotenmetastasen oder tumorspezifisches Überleben. Ulzeration, Tumordicke und makroskopische Amelanosis scheinen wesentliche prognostische Faktoren beim malignen

*Tabelle 4.* Verteilung der Rezidivlokalisationen bei malignen Melanomen der Vulva (zusammengefasste Daten aus [11 und 12]).

Rezidivlokalisation	n	%
Nur fern	16	26
Lokal + fern	16	26
Nur lokal	14	23
Nur regional	11	18
Lokal + regional	4	7
Summe	61	100

Melanom der Vulva zu sein, wenngleich diese Faktoren bisher zumeist nur in univariater Analyse nachweisbar waren. Insgesamt bleibt aber unklar, ob die schlechte Prognose der vulvären Melanome auf der späten Diagnose beruht oder durch eine genuine Aggressivität dieser Tumoren bedingt wird. Für Letzteres sprechen allerdings die häufig nachweisbaren ungünstigen Prognosefaktoren wie Ulzeration, Amelanosis und sehr dicke Tumoren.

Das 5-Jahres-Überleben wird in der Literatur mit Werten zwischen 20 und 67 % angegeben, wobei diese Angaben nicht weiter nach Stadien aufschlüsselt sind. Von 1960 bis 1994 verbesserte sich in Schweden bei den lokalisierten kutanen Melanomen die 5-Jahres-Überlebensrate von 50 auf 92 % [3]. Für das Melanom der Vulva fehlen derartige Untersuchungen.

### Literatur

- 1 Weinstock MA (1994) Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1225–1230
- 2 Ragnarsson-Olding B, Johansson H, Rutqvist LE et al (1993) Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960–1984. *Cancer* 71: 1893–1897
- 3 Ragnarsson-Olding BK (2004) Primary malignant melanoma of the vulva – an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas. *Acta Oncol* 43: 421–435
- 4 AJCC (2010) AJCC Cancer Staging Manual. Springer, New York
- 5 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206

- 6 UICC (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH Verlag, Weinheim
- 7 Ragnarsson-Olding, B (1999) Malignant melanoma of the vulva. Karolinska Institute, Stockholm, (Dissertation)
- 8 Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE et al (2003) Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 163: 1765–1770
- 9 Zee van der AG, Oonk MH, de Hullu JA et al (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26: 884–889
- 10 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
- 11 DeMatos P, Tyler D, Seigler HF (1998) Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery* 124: 38–48
- 12 Scheistroen M, Trope C, Kaern J et al (1996) Malignant melanoma of the vulva FIGO stage I: Evaluation of prognostic factors in 43 patients with emphasis on DNA ploidy and surgical treatment. *Gynecol Oncol* 61: 253–258

## Nachsorge

*S. Vogel, H. Starz, C. Berking*

Häufigkeit und Umfang von Nachsorgeuntersuchungen sind wie die initiale Therapie von den Tumordaten (Tumordicke, Ulzeration etc.) des malignen Melanoms abhängig. In den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung sieht das Nachsorgekonzept engmaschige Kontrollen vor, da sich die meisten Metastasen während dieser Zeit bilden. Auch später treten Metastasen auf und daher werden Nachsorgeuntersuchungen über insgesamt zehn Jahre empfohlen. Danach folgen regelmäßige Untersuchungen im Rahmen von Vorsorgeprogrammen.

Diese Leitlinien werden durch jüngst veröffentlichte Daten unterstützt, wonach die Behandlung von malignen Melanomen im Stadium IV 2200 % mehr kostet als Diagnose und Therapie von malignen Melanomen in situ bzw. 1000 % mehr im Vergleich zu malignen Melanomen im Stadium T1A. Diese hohen Kosten erfordern effektive Konzepte zur frühen Diagnose und Behandlung.

Die Notwendigkeit bildgebender Verfahren wird immer wieder diskutiert. Sowohl Umfang als auch Frequenz dieser Untersuchungen sind mit immensen Kosten verbunden.

Bei Patienten mit dickeren Melanomen (> 4 mm), nach Metastasierung, mit erhöhten S100-Werten (wiederholte Bestimmung nach 3–4 Wochen) und klinischen Auffälligkeiten sollten bildgebende Verfahren erfolgen. Hierzu eignen sich Sonografie, Röntgen, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Positronenemissionstomografie (PET) bzw. PET-CT.

Um die Zeit zwischen Diagnostik und Therapie zu verkürzen, werden vermehrt „one-stop-shop“-Staginguntersuchungen durchgeführt. Darunter werden Ganzkörperuntersuchungen verstanden wie CT,

MRT, PET und PET-CT. Diese werden bevorzugt gegenüber Durchuntersuchungen mittels Röntgen und Sonografie, die häufig an verschiedenen Tagen erfolgen und nicht selten Befunde ergeben, die eine weiterführende Diagnostik erfordern. So dauert es länger, bis Ergebnisse vorliegen. Der Patient wartet im Ungewissen und die Therapie wird verzögert.

MRT ist der CT in der Kontrastierung der Weichteile überlegen und wird daher bei verschiedenen Indikationen eher empfohlen. Beide Untersuchungen basieren auf morphologischen Kriterien. Dagegen erfasst die PET Daten über den Metabolismus des Tumorgewebes. PET-CT liefert während einer Untersuchung Informationen über Morphologie und Metabolismus, so können einzelne Läsionen hinsichtlich Struktur und Stoffwechsel gleichzeitig beurteilt werden.

Diese weitgreifenden Untersuchungen ergeben nicht selten auch Befunde, die zu keinen therapeutischen Konsequenzen führen, aber Besorgnis auslösen und Kosten bei notwendigen Kontrollen verursachen. PET-CT-Geräte sind einzeln an Großkliniken vorhanden, häufig muss auf Termine gewartet werden und die Kosten sind nicht zu vernachlässigen. Sonografien sind meist zeitnah durchführbar und gehen mit keiner Strahlenbelastung einher.

So sind verschiedene Untersuchungen mit Vor- und Nachteilen behaftet und es muss im Einzelfall über die weitere Diagnostik entschieden werden. Die Kombination von PET mit MRT wird bereits erprobt, vielleicht wird PET-MRT zukünftig die Untersuchungsmethode erster Wahl darstellen.

Neben der frühen Erkennung einer Tumorprogression dient die Nachsorge weiteren Zielen, die unter anderem folgende Bereiche umfasst.

### **Frühzeitige Diagnose und Therapie einer Progression der Melanomerkrankung**

Durch klinische Inspektion des Primärtumorortes, Palpation der regionären Lymphabflusswege sowie der Lymphknotenstationen und gegebenenfalls sonografische Untersuchung dieser Lymphknoten lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten die klinische Erstmanifestation einer Tumorprogression frühzeitig erfassen. Die Patienten können bei den Nachsorgeuntersuchungen auch zur Selbstuntersuchung angeleitet werden. Weitere apparative und laborchemische Untersuchungen erfolgen in Abhängigkeit von den Tumordaten gemäß den Tabellen 1 bis 3.

### **Frühzeitige Diagnose und Therapie eines Zweitmelanoms**

Einer Studie zufolge liegt das Risiko eines Melanompatienten bei 5 %, innerhalb von 20 Jahren an einem Zweitmelanom zu erkranken. Es ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung erheblich erhöht. Altersspezifische Unterschiede bezüglich eines Risikos eines Zweitmelanoms fanden sich nicht. Die frühe Erkennung und Exzision eines solchen Zweitmelanoms ist von großer prognostischer Bedeutung. Aus diesem Grund erfolgt bei jeder Nachfolgeuntersuchung eine sorgfältige Inspektion des gesamten Integuments. Das Risiko zur Entwicklung von Zweit- bzw. Mehrfachmelanomen bleibt lebenslang erhöht, sodass über die Zeit der Nachsorge hinaus Kontrollen erfolgen sollten.

### **Durchführung und Überwachung adjuvanter Therapien**

Adjuvante Therapien werden gemäß Tumorstadium begonnen (siehe Kapitel Adjuvante medikamentöse Therapie) und häufig langfristig durchgeführt. Zur Koordination, Durchführung und Überwachung von adjuvanter Therapien arbeiten Nachsorgeambulanzen und niedergelassene Kollegen eng zusammen.

### **Angebot psychosozialer Hilfestellungen**

Bei Erstdiagnose und insbesondere bei einem hohen Risiko für Tumorprogression bedürfen Patienten oft einer Unterstützung, die über die medizinische Ver-

sorgung im engeren Sinne hinausgeht. Entlastende Gespräche über die Diagnose, die der Krankheitsbewältigung dienen, finden häufig im privaten Umfeld der Betroffenen nicht statt. Viele Patienten suchen das Gespräch über die Erkrankung und der damit verbundenen Ängste in den Nachsorgeambulanzen, Ansprechpartner sind hier Ärzte, Pfleger und Mitpatienten. Der Arzt sollte bei jeder Untersuchung durch eine offene Frage zumindest Gelegenheit zu einem solchen Gespräch geben. Hierbei sollte erkannt werden, wann die Kompetenz anderer Fachkräfte erforderlich wird (Sozialarbeiter, Psychologen, Seelsorger u. a.). Zugleich sollte Patienten mit prognostisch günstigen Melanomen vermittelt werden, dass sie trotz Nachsorgeprogrammen und Ausstellen eines Nachsorgekalenders nicht zu lebensbedrohten Krebspatienten zählen, sondern ihre Heilungschancen sehr gut sind. Des Weiteren fragen viele Patienten nach ergänzenden Therapiemaßnahmen, die häufig von verschiedensten Seiten ohne nachgewiesene Wirksamkeit propagiert werden. Auch diesbezüglich sollte der Patient einen Ansprechpartner finden.

### **Wissenschaftliche Dokumentation des Krankheitsverlaufes**

Epidemiologische Daten können nur mittels konsequenter Dokumentation aller Befunde erhoben werden. Im Bereich des Tumorzentrum München werden bei Erstvorstellung des Patienten die Tumordaten sowie nach fünf und zehn Jahren Folgemeldungen eingetragen. Progression und Zweitmelanome werden im Tumorregister erfasst. Jede Untersuchung des Patienten wird in den Nachsorgekalender eingetragen, so wird lückenlos der Verlauf der Erkrankung dokumentiert und weitere behandelnde Ärzte erhalten schnell und einfach nötige Informationen.

Diese und weitere Aspekte unterstreichen die Notwendigkeit strukturierter Nachsorgeuntersuchungen. Spezielle onkologische Nachsorgeambulanzen an den dermatologischen Kliniken bieten eine solche Organisationsstruktur (feste Zeiten, fester Ort, einfache Terminvergabe). Besonders wichtig ist die enge und transparente Kooperation mit niedergelassenen Haut- und Hausärzten. Alternierende Untersuchungen beim niedergelassenen Arzt und in der Klinikambulanz kommen vielen Patienten entgegen, vor allem wenn sie von der Klinik weit entfernt wohnen.

Die folgenden Tabellen beinhalten die aktuellen Nachsorgeempfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

*Tabelle 1.* Nachsorge bei Patienten mit einem malignen Melanom Stadium I (Tumordicke  $\leq 1$  mm).

	1.–5. Jahr			6.–10. Jahr
	bei Diagnose	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate
Anamnese, klinische Untersuchung	x		x	x
Blutuntersuchung Protein S100				
Lymphknotenultraschall				
Bildgebende Untersuchung				

*Tabelle 2.* Nachsorge bei Patienten mit einem malignen Melanom Stadium I + II (Tumordicke  $> 1$  mm).

	1.–5. Jahr			6.–10. Jahr
	bei Diagnose	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 6 Monate
Anamnese, klinische Untersuchung	x	x		x
Blutuntersuchung Protein S100	x	(x)	x	
Lymphknotenultraschall	x		x	
Bildgebende Untersuchung		während adjuvanter Therapien		während adjuvanter Therapien

*Tabelle 3.* Nachsorge bei Patienten mit einem malignen Melanom Stadium III (alle Formen der lokoregionären Metastasierung) sowie Stadium IIC (Tumordicke  $> 4$  mm mit Ulzeration).

	1.–5. Jahr			6.–10. Jahr
	bei Diagnose	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 6 Monate
Anamnese, klinische Untersuchung	x	x		x
Blutuntersuchung Protein S100	x	(x)	x	
Lymphknotenultraschall	x	(x)	x	
Bildgebende Untersuchung	x		x	

Im Stadium IV wird Betreuung und Nachsorge individuell gestaltet.

Die *Anamnese* umfasst Fragen nach Änderungen des Allgemeinbefindens (B-Symptomatik: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß sowie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und andere Organbeschwerden) und nach Eigenbeobachtungen des Patienten (Veränderungen oder Neuauftreten von Pigmentflecken, Erhabenheiten/knotige Veränderungen). Des Weiteren werden Zweitmalignome, zwischenzeitliche Erkrankungen, Operationen und Änderungen der Medikation erfasst.

Die *klinische Untersuchung* beinhaltet die Inspektion des gesamten Integuments, einschließlich der behaarten Kopfhaut, der einsehbaren Schleimhautregionen, der Anogenitalregion, der Fußsohlen und der Zehenzwischenräume. Es erfolgt eine sorgfältige Inspektion und Palpation des Operationsareals des Primärtumors, der Transitstrecke und aller zugänglichen Lymphknotenregionen. Die Dermatoskopie hilft bei der Beurteilung auffälliger Pigmentmale.

Die *Blutuntersuchung* beinhaltet die Bestimmung von Protein S100 (siehe Kapitel Tumormarker). Im Rahmen adjuvanter Therapien werden weitere Laborparameter wie LDH, CK, Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte, Cholesterin, Triglyceride und TSH kontrolliert.

Zur *bildgebenden Untersuchung* dienen Sonografie Abdomen und Röntgen Thorax oder CT Thorax und Abdomen. Entsprechend diesem Befund und den klinischen Symptomen des Patienten wird eine MRT des Schädels ergänzt. Wie eingangs diskutiert, ist eine weitere Bildgebung mittels PET bzw. PET-CT sowie Szintigrafie möglich.

## Literatur

- 1 Agarwala S, Becker J, Eggermont A et al (2009) Meeting report: consensus from the first and second Global Workshops in Melanoma November 19–20, 2008. *Pigment Cell Melanoma Res* 22: 532–543
- 2 Alexandrescu D (2009) Melanoma costs: a dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. *Dermatol Online J* 15:1
- 3 Baumert J, Plewig G, Volkenandt M et al (2007) Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 156: 938–944
- 4 Beutel Me, Blettner M, Fischbeck S et al (2009) Psycho-oncological aspects of malignant melanoma. A systematic review from 1990–2008. *Hautarzt* 60: 727–733
- 5 Blum A, Blum D, Stroebel W et al (2003) Psychosocial burden and subjective experience of melanoma patients in the ambulant follow-up. *Psychother Psychosom Med Psychol* 53: 258–266
- 6 Bolus N, George R, Washington J et al (2009) PET/MRI: the blended-modality choice of the future? *J Nucl Med Technol* 37: 63–71; quiz 72–63
- 7 Del Boz J, Garcia Jm, Martinez S et al (2009) Giant melanoma and depression. *Am J Clin Dermatol* 10: 419–420
- 8 Desmedt E, Borne E, Lombardo A et al (2009) Detection of melanoma relapse: a retrospective study of 100 patients. *Ann Dermatol Venereol* 136: 767–771
- 9 Francken A, Bastiaannet E, Hoekstra H (2005) Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 6: 608–621
- 10 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al (2007) Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 17: 393–399
- 11 Garbe C, Leiter U (2009) Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 27: 3–9
- 12 Garbe C, Peris K, Hauschild A et al (2009) Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*
- 13 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al (2008) Short German guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 6 Suppl 1: S9–S14
- 14 Hengge U, Wallerand A, Stutzki A et al (2007) Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 5: 898–907
- 15 Heusner T, Golitz P, Hamami M et al (2009) „One-stop-shop“ staging: Should we prefer FDG-PET/CT or MRI for the detection of bone metastases? *Eur J Radiol*
- 16 Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W et al (2002) Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 87: 151–157
- 17 Leiter U, Marghoob A, Lasithiotakis K et al (2009) Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 19: 50–57
- 18 Levi F, Randimbison L, Te V et al (2005) High constant incidence rates of second cutaneous melanomas. *Int J Cancer* 117: 877–879
- 19 Mansour A 3rd, Kelley M, Hatmaker A et al (2009) Verification of musculoskeletal FDG-PET-CT findings performed for melanoma staging. *Ann Surg Oncol*
- 20 Meyers Mo, Yeh Jj, Frank J et al (2009) Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol* 16: 941–947

- 21 Mols F, Holterhues C, Nijsten T et al (2009) Personality is associated with health status and impact of cancer among melanoma survivors. *Eur J Cancer*
- 22 Moore Dalal K, Zhou Q, Panageas K et al (2008) Methods of detection of first recurrence in patients with stage I/II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 15: 2206–2214
- 23 Plaza Ja, Torres-Cabala C, Evans H et al (2009) Cutaneous metastases of malignant melanoma: a clinicopathologic study of 192 cases with emphasis on the morphologic spectrum. *Am J Dermatopathol* 32: 129–136
- 24 Schmid-Wendtner M, Baumert J, Eberle J et al (2003) Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumour thickness  $\leq 0.75$  mm): clinical and epidemiological data from the Tumour Center Munich 1977–98. *Br J Dermatol* 149: 788–793
- 25 Wich L, Hamilton H, Shapiro R et al (2009) Developing a multidisciplinary prospective melanoma biospecimen repository to advance translational research. *Am J Transl Res* 1: 35–43

## Malignes Melanom und Schwangerschaft

*E. Sattler, J. Welzel, R. Hein*

Die Inzidenz von Malignomen in der Schwangerschaft ist in den letzten Jahrzehnten auf etwa 1 : 1000 angestiegen. Am häufigsten sind solche, die generell eher bei jüngeren Patienten auftreten, wie Hodgkin-Lymphom, Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Schilddrüsenkarzinom und das maligne Melanom. Letzteres ist bereits jetzt in den USA bei Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren der am zweithäufigsten diagnostizierte maligne Tumor [3].

Die klinische Beobachtung, dass gutartige Nävuszellnävi während einer Schwangerschaft an Größe und Zahl sowie an Pigmentierungsintensität zunehmen können, sowie einzelne Kasuistiken haben zu der Vermutung geführt, dass eine Schwangerschaft die Inzidenz und Prognose des malignen Melanoms ungünstig beeinflussen könne. Hierfür findet sich in der Literatur derzeit kein Nachweis. Auch eine Veränderung von Nävi während der Schwangerschaft wurde tatsächlich nur bei einem geringen Teil (6 %) gesehen [29].

### Schwangerschaft vor der Diagnose eines malignen Melanoms

Für eine vorausgehende Schwangerschaft konnte kein signifikanter Einfluss auf die Prognose eines später entstehenden malignen Melanoms nachgewiesen werden [12, 21, 25, 26].

Patientinnen mit auffälligen Pigmentmalen sollten nach Möglichkeit vor Beginn einer Schwangerschaft hautfachärztlich sorgfältig klinisch untersucht und atypische Nävuszellnävi entfernt werden. Während der Schwangerschaft sollte eine besonders sorgfältige klinische Kontrolle weiterbestehender atypischer Pigmentmale erfolgen.

### Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Diagnose eines malignen Melanoms

In mehreren großen Studien fand sich bei Patientinnen, bei denen während einer bestehenden Schwangerschaft ein malignes Melanom im Stadium I und II diagnostiziert wurde, kein Unterschied zu nicht schwangeren Patientinnen im Hinblick auf die rezidivfreie Überlebenszeit, die 10-Jahres-Überlebensrate, die Gesamtüberlebensrate sowie die Prognose bei gleicher Tumordicke, wenn das Melanom entsprechend behandelt wurde [5, 7, 17, 22, 23, 26, 34, 35, 39]. Für Schwangere gelten dieselben Prognosefaktoren: Tumordicke nach *Breslow*, Ulzeration des Primärtumors und Wächterlymphknoten-Status [5]. Einige Berichte zeigen, dass die Melanome bei Schwangeren bei Diagnosestellung im Mittel eine höhere Tumordicke aufweisen [5, 37]. Dies konnte jedoch in einer großen populationsbezogenen Studie nicht nachvollzogen werden. Die Schwangeren zeigten weder höhere Tumordicken noch ein weiter fortgeschrittenes Stadium, keine vermehrte Metastasierung in die Lymphknoten und auch keine schlechteren Überlebensraten [28].

Zur Diagnostik und Therapie von schwangeren Melanompatientinnen liegt bisher kein eindeutiger Standard vor. Um den Konflikt zwischen der optimalen Diagnostik und Therapie für die Mutter und der gesunden Entwicklung des Feten zu bewältigen, ist eine gute Beratung in Zusammenarbeit von Dermatologen, Gynäkologen, Radiologen und Neonatologen wünschenswert.

Bei schwangeren Patientinnen sollte, ebenso wie auch bei Nichtschwangeren, das Melanom ohne Zeitverzögerung exzidiert werden. Das Risiko für den Fetus durch eine Vollnarkose ist gering, eine

Lokalanästhesie ist wenn möglich jedoch vorzuziehen [10, 33, 20].

Die Diagnostik umfasst die gründliche Inspektion, die sonografische Untersuchung der regionären Lymphknoten und des Abdomens. Auch die Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie wird als nicht schädlich für den Fetus eingeschätzt, wobei die Untersuchung bis zum Vorliegen weiterer Daten möglichst erst nach Abschluss des ersten Trimenons erfolgen sollte [3, 4]. Weiterführende Untersuchungen mit ionisierender Strahlung, wie beispielsweise eine Computertomografie (CT), werden grundsätzlich während einer Schwangerschaft nicht empfohlen. Allerdings liegen Daten vor, dass die Exposition des Fetus mit radioaktiven Strahlen durch diagnostische Untersuchungen wie CT und Lymphszintigrafie zur Exstirpation des Wächterlymphknotens das Risiko für pränatalen Tod oder Fehlbildungen nicht signifikant erhöhen, wenn die Untersuchungen korrekt durchgeführt werden [10, 15, 19, 36].

Interferon- $\alpha$  als adjuvante medikamentöse Therapie ist derzeit in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Auch wenn bisher keine Hinweise auf eine Fruchtschädigung vorliegen, ist eine weitere Untersuchung des Sicherheitsprofils nötig [27, 38].

Sollte der Einsatz von Interferon- $\alpha$  in der Schwangerschaft erwogen werden, muss der Nutzen für die Mutter gegen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind abgewogen werden.

Falls während einer Schwangerschaft Metastasen eines Melanoms diagnostiziert werden, ist die chirurgische Entfernung der Metastasen anzustreben. Sollte eine Chemotherapie bei fortgeschrittener Metastasierung erwogen werden, wäre die Option eines Schwangerschaftsabbruchs mit den Eltern zu diskutieren, wobei der Fetus möglicherweise Dacarbazin toleriert [3].

Metastatische Absiedlungen des malignen Melanoms in die Plazenta oder diaplazentar auf den Fetus sind sehr selten, aber möglich (27 Fälle in der Literatur beschrieben, davon sechs mit Übergang auf den Fetus) [1, 2, 13, 30].

Postpartal sollte deshalb eine genaue klinische und (wegen Mikrometastasen oder amelanotischen Metastasen) auch histopathologische Untersuchung der Plazenta, eine genaue Inspektion des gesamten Integuments des Neugeborenen sowie eine gründliche Nachbeobachtung erfolgen.

## **Schwangerschaft nach Exzision eines malignen Melanoms**

In zwei großen Studien wurde hinterfragt, ob eine nachfolgende Schwangerschaft die Prognose eines malignen Melanoms ungünstig beeinflussen kann. Patientinnen, die innerhalb von 5 Jahren nach einem malignen Melanom schwanger wurden, zeigten die gleichen rezidivfreien Überlebensraten wie entsprechende Vergleichspersonen ohne Schwangerschaft [26, 31]. Eine große schwedische Studie [22] fand ebenfalls keine Prognoseverschlechterung eines malignen Melanoms durch eine nachfolgende Schwangerschaft.

Die Verwendung hormoneller oraler Kontrazeptiva nach der Diagnose eines malignen Melanoms wurde kontrovers diskutiert, da Steroidrezeptoren auf Melanomzellen nachgewiesen wurden und Melanome als potenziell östrogenempfindlich angesehen werden [8, 11, 16, 18, 32]. Größere Fallkontrollstudien haben bisher keine Verschlechterung der Prognose von Patientinnen mit malignen Melanomen durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva bestätigen können [14]. Daher kann nicht generell von der Anwendung dieser Präparate bei Patientinnen nach Exzision eines malignen Melanoms abgeraten werden [9]. Manche Gruppen empfehlen dennoch, insbesondere bei Patientinnen mit dickeren Tumoren eine nicht hormonelle Form der Kontrazeption in den ersten zwei Jahren nach Diagnosedstellung zu bevorzugen [24].

Bei Kinderwunsch besteht insbesondere bei Patientinnen mit dünnen Melanomen kein wissenschaftlich begründeter Einwand gegen eine Schwangerschaft. Bei Patientinnen mit dickeren Melanomen sollte mit der Patientin und ihrer Familie besprochen werden, ob eine Schwangerschaft erst etwa 2 bis 3 Jahre nach der Diagnose in Erwägung gezogen werden sollte. Dies hat weniger mit der (wissenschaftlich unbelegten) Hypothese einer möglichen Prognoseverschlechterung durch eine Schwangerschaft zu tun, als mit der Tatsache, dass während der ersten Jahre nach Melanomentfernung das Risiko einer Progression am höchsten ist und danach mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit ein günstigerer Krankheitsverlauf zu erwarten ist.

## Literatur

- 1 Alexander A, Samlowski WE, Grossman D et al (2003) Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 21: 2179–2186
- 2 Altmann JF, Lowe L, Redman B et al (2003) Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 49: 1150–1154
- 3 Beyeler M, Hafner J, Beinder E et al (2005) Special considerations for stage IV melanoma during pregnancy. *Arch Dermatol* 141: 1077–1079
- 4 Campbell C (2006) Magnetic resonance imaging for stage IV melanoma during pregnancy. *Arch Dermatol* 142: 393
- 5 Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al (2003) Pregnancy and early stage melanoma. *Cancer* 97: 2248–2253
- 6 Dipaola RS, Goodin S, Ratzell M et al (1997) Chemotherapy for metastatic melanoma during pregnancy. *Gyn Oncol* 66: 526–530
- 7 Driscoll MS, Grin-Jorgensen CM, Grant-Kels JM (1993) Does pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol* 29: 619–630
- 8 Duncan LM, Travers RL, Koerner FC et al (1994) Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy-associated melanoma: absence of immunohistochemically detectable hormone receptors. *Hum Pathol* 25: 36–41
- 9 Durvasula R, Ahmed SM, Vashisht A et al (2002) Hormone replacement therapy and malignant melanoma: to prescribe or not to prescribe? *Climacteric* 5: 197–200
- 10 Egberts F, Lischner S, Russo P (2006) Diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Behandlung des malignen Melanoms während der Schwangerschaft: Risiko für den Fetus? Fallbericht und Literatur-Überblick. *JDDG* 4: 717–720
- 11 Eiermann W, Luders Schmidt CH, Burghart A et al (1985) Steroidrezeptoren bei malignen Melanomen. *Hautarzt* 36: 393–397
- 12 Elwood JM, Coldman AJ (1978) Previous pregnancy and melanoma prognosis. *Lancet* ii: 1000–1001
- 13 Ferreira CM, Maceira JM, Coelho JM (1998) Melanoma and pregnancy with placental metastases. Report of a case. *Am J Dermatopathol* 20: 403–407
- 14 Garbe C (1993) Schwangerschaft, Hormonpräparate und malignes Melanom. *Hautarzt* 44: 347–352
- 15 Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G et al (2004) Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 15: 1348–1351
- 16 Green A (1991) Oral contraceptives and skin neoplasia. *Contraception* 43: 653–666
- 17 Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM (1996) Pregnancy and the prognosis of malignant melanoma. *Semin Oncol* 23: 734–736
- 18 Hannaford PC, Villard-Mackintosh L, Vessey MP et al (1991) Oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer* 63: 430–433
- 19 Harding LK, Reiners D, Talbot J (1994) Uterine radiation doses. *Eur J Nucl Med* 21: BP41
- 20 Hoekstra HJ (2008) Melanoma during pregnancy: therapeutic management and outcome. *Cancer Res* 178: 175–181
- 21 Lederman JS, Sober AJ (1985) Effect of prior pregnancy on melanoma survival. *Arch Dermatol* 121: 716
- 22 Lens MB, Rosdahl I, Ahlborn A et al (2004) Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 22: 4369–4375
- 23 Lens M (2008) Melanoma during pregnancy: epidemiology, diagnosis, staging, clinical picture. *Cancer Res* 178: 165–174
- 24 MacKie RM (1998) Pregnancy and exogenous female sex hormones in melanoma patients. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (Hrsg): *Cutaneous melanoma*, Quality Medical Publishing, St. Louis, pp 187–193
- 25 MacKie RM (1999) Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 11: 129–131
- 26 MacKie RM, Bufalino R, Morabito A et al (1991) Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 337: 653–655
- 27 Mubarak AA, Kakil IR, Awidi A et al (2002) Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1<sup>st</sup> trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 69: 115–118
- 28 O'Meara AT, Cress R, Xing G et al (2005) Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 103: 1217–1226
- 29 Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS et al (1997) Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 36: 378–382
- 30 Potter JF, Schoeneman M (1970) Metastases of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 25: 380–388
- 31 Reintgen DS, McCarthy KS, Vollmer R et al (1985) Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer* 55: 1340–1344
- 32 Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS et al (2006) Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol* 15: 971–980
- 33 Schott C, Schmidt H (1998) General anaesthesia in pregnancy. *Anaesthetist* 47: 525–536
- 34 Silipo V, De Simone P, Mariani G et al (2006) Malignant melanoma and pregnancy. *Melanoma Res* 16: 497–500
- 35 Slingluff CL, Reintgen DS, Vollmer R et al (1990) Malignant melanoma arising during pregnancy. *Ann Surg* 211: 552–557
- 36 Steenvoorde P, Pauwels Ek, Harding LK et al (1998) Diagnostic nuclear medicine and risk for the fetus. *Eur J Nucl Med* 25: 193–199

- 
- 37 Travers RL, Sober AJ, Berwick M et al (1995) Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol* 132: 876–883
- 38 Trotter JF, Zygmunt AJ (2001) Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 32: 76–78
- 39 Wong J, Sterns EE, Kapald KH, Kopald KH, Nizze JA, Morton DL (1989) Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma. *Arch Surg* 124: 1227–1230

## Psychoonkologische Aspekte in Diagnostik und Therapie

M. Dorfmueller

### Psychoonkologie

Psychoonkologie wird heute identisch gesetzt mit psychosozialer Onkologie. *Heußner* [9] charakterisiert die Psychoonkologie „als ein Teilgebiet der Onkologie, in dem sich multiprofessionelle Teams aus den Fachbereichen Psychologie, Soziologie, Sozialpädagogik, Psychiatrie, Onkologie und Theologie sowie Krankenpflege mit den emotionalen Reaktionen der Patienten und deren Familien sowie der Behandler befassen und die psychosozialen Faktoren identifizieren, die die Krebsmorbidity und Krebsmortalität beeinflussen“. Der Mythos der Krebspersönlichkeit und die Korrelation mit gravierenden life events haben ausgedient.

Zunehmende Beachtung findet die spezifisch belastete und geardete Situation von Kindern und Jugendlichen, bei denen ein, im Extremfall beide Elternteile maligne, also chronisch erkrankt sind. Auch der einschneidende Paradigmenwechsel im Bereich der Palliativbehandlung setzt einen Schwerpunkt in der Psychoonkologie. Weitere Aspekte bilden Fragen des Qualitätsmanagements und der Qualitätssicherung durch Qualitätsstandards und Leitlinien. *Heußner* [9] spricht aktuell im Rahmen der Psychoonkologie von „Behandlungsformen mit Indikation unter dem Aspekt von Belastung“. *Heußner* führt als weiteren wesentlichen Punkt die „Beratungsfunktionen von Institutionen, kleineren Teams, aber auch Forschungsgruppen in der somatischen Medizin in den letzten Jahren als besonderer Tätigkeitsform“ an.

Die gesundheits- und krankheitsbezogene *Lebensqualität* in ihren vielschichtigen Dimensionen bildet ein fundamentales Kriterium in der Psychoonkologie und in der gesamten Onkologie, sowohl auf dem pädiatrischen als auch auf dem Erwachsenenektor.

### Die spezifische Bedeutung der Haut

Gesunde Haut bedeutet als kostbares größtes Körperorgan Verbindung zur Umwelt. Haut bedeutet auch klare Grenzziehung zum Du, persönliche Identität und Integrität, physischen wie psychischen Schutz. Läsionen der Haut, Narbenstigmatisierungen bedingen auch Krisen der Identität. Die „Wertigkeit“ des Aussehens, der Hautbeschaffenheit bei Buben und Mädchen, Frauen und Männern ist unterschiedlich. Sichtbare Stigmatisierungen weniger prägnanten Ausmaßes werden beim männlichen Geschlecht eher toleriert. Schönheitsideale spielen eine unübersehbare Rolle.

### Das maligne Melanom

Maligne Erkrankungen wie das maligne Melanom können sich an Körperregionen entwickeln, die in unserem Kulturkreis durchwegs unverhüllt der Öffentlichkeit preisgegeben werden. So sind in diesen Bereichen die Spuren operativer Eingriffe, weiterer einschneidender Behandlungen, Epithesen von spezifischer emotional-sozialer Relevanz.

*Agathos* und *Stolz* [1] stellen dar, dass das Melanom heute „zu den zehn häufigsten soliden Tumoren zählt“. Weiter heben sie hervor, dass das Melanom in „allen Altersklassen auftreten kann, ein Fünftel aller Melanome vor dem 40. Lebensjahr“. Die Autoren betonen, dass „die Erkrankung also beruflich und sozial aktive, mitten im Leben stehende Menschen betrifft und dass es sich um einen aggressiven Tumor mit früher Metastasierung handelt“. Das Spektrum individuell angepasster Therapieverfahren, der Nachsorge sowie prognostischer Fragen ist vielschichtig.

Chemotherapie, Radiatio, Progredienz und zahlreiche Jahre der Nachbeobachtung mit allen Facetten von Angst, Anspannung, Bedrohungsgefühlen und Hoffnungen bieten subjektiv verschieden erlebte Belastungsfaktoren.

Biografische und aktuelle psychosoziale, soziokulturelle, ökonomische Daten, ethnische und religiöse Vorstellungen, die jeweilige alters- und entwicklungspsychologische Ausgangssituation spielen im Gesamtkontext der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für onkologische Patienten und deren Angehörige neben den harten Fakten der Medizin eine essenzielle Rolle.

Der *social support*, das sicher Rückhalt gebende, schwache oder nahezu fehlende Netzwerk sowohl der prämorbid als auch insbesondere der aktuell existierenden familiären, freundschaftlichen und sonstigen Beziehungen ist je nach individueller Konstellation von eminenter Bedeutung für das Coping, den Umgang mit der malignen Erkrankung ab Verdachtsdiagnose und innerhalb des gesamten Verlaufs der malignen Erkrankung.

Im Rahmen der *individuellen Krankheitsbewältigung* ist auf den Begriff *Resilienz* als einer intrapersonalen Schutzressource hinzuweisen. Ressourcen in der Persönlichkeit des Patienten, aber auch seine relevanten Bezugspersonen, Ressourcenaktivierung und Ressourcenorientierung gehören dazu.

Kritische Lebensereignisse und damit verbundene massive chronische Belastungen wie bei einer malignen Erkrankung führen zu prägnanten *Stressreaktionen*. Stressreaktionen wiederum bewirken die Verstärkung körperlicher Symptome. Die Analyse von Stressfaktoren und die verschiedenen Möglichkeiten der Stressreduktion bilden einen wesentlichen Faktor der Onkologie und ganz spezifisch der Psychoonkologie.

Wie *Wesselman* [15] darstellt, verfügen „19 Prozent der Wohnbevölkerung in Deutschland über einen Migrationshintergrund“. Die Autorin sieht als vordringliche Aufgabe der Psychoonkologie, „die erforderlichen Voraussetzungen zu schaffen und Klärungsprozesse zu initiieren, damit die individuellen und kulturspezifischen Bedürfnisse und Besonderheiten eines Patienten mit Migrationshintergrund von den Mitarbeitern ausreichend be- und geachtet werden“.

*Genderspezifische* Unterschiede besitzen einen unübersehbaren Stellenwert bei psychoonkologischen Interventionen. In diesen Rahmen gehören geschlechtssensible Wahrnehmungsunterschiede in Bezug auf Körper, Krankheit, Symptomwahrnehmung sowie geschlechterdifferente Aspekte der Arzt-Patient-Beziehung.

### Spirituelle Ressourcen

Maligne Erkrankungen werfen elementare Sinn- und Glaubensfragen auf. Spirituelle Bedürfnisse existieren in jedem Menschen, gleich welcher Altersstufe, gleich welcher Herkunft oder Kultur. *Frick* [8] schreibt: „Spiritualität kann entweder als Teilaspekt von Lebensqualität, Krankheitsverarbeitung, sozialer Unterstützung und subjektiver Krankheitstheorie aufgefasst und gemessen werden oder als eigenständiges Konstrukt“.

Spirituelle Ressourcen sollten nicht nur in der explizit palliativen Situation mobilisiert werden, sondern generell.

### Aspekte der Kommunikation

Ökonomisch-bürokratische Zwänge, bedrängende Zeitnot insbesondere für die insuffizient gewertete „sprechende Medizin“ können durch Kommunikationskompetenz teilweise kompensiert werden.

In den letzten Jahren haben sich wesentliche Veränderungen in der Beziehung Arzt-Patient durch breit gefächerte Information ergeben. Dies schließt auch den Einfluss der Massenmedien auf Kommunikation und das Informationsbedürfnis der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen ein. Heute ist es bedeutsam, Angehörige oder andere relevante Bezugspersonen in Beratungs- und Aufklärungsgespräche sowie in diagnostische und therapeutische Schritte mit Zustimmung der Patienten einzubeziehen. Die Autorin [5] betont, dass „die Förderung von Gesundheitskompetenz und insbesondere die Kompetenz des Patienten und dessen Angehörigen mit dem individuell zugeschnittenen Ziel des mündigen, autonomen Patienten, der shared decision, also Mitverantwortung und Mitsprache in medizinischen Entscheidungsprozessen, eine partizipative Entscheidungsfindung propagiert wird“.

## Das Aufklärungsgespräch aus psychologischer Sicht

Aufklärungsgespräche in der Onkologie gehören zu den sensibelsten Aufgaben.

Die Autorin [6] betont, dass „Belastungssituationen mit Anspannung und Angst, Unsicherheit und Hilflosigkeit, mangelnder eigener Handlungskompetenz bei jedem Menschen die Aufnahme-, Konzentrations- und Merkfähigkeit reduzieren. So werden wesentliche Passagen eines Gesprächs nicht selten aus den genannten Gründen ausgeblendet, der Patient zeigt sich später nicht ausreichend informiert.“

Die vielschichtige Qualität von entscheidungsrelevanten Aufklärungsgesprächen sowohl bei Patient wie Angehörigen bildet einen der wesentlichen Faktoren des Copings mit der malignen Erkrankung, deren Konsequenzen und des Einbaus in die individuelle Biografie. Es empfehlen sich fraktionierte Aufklärungsgespräche, Verständnisfragen sowie ausreichende Zeitfenster zum Reflektieren der Inhalte.

Psychotraumatologische Aspekte sind im Rahmen der Aufklärung bei onkologischen Patienten zu berücksichtigen.

Der Hämatonkologe *Dietzfelbinger* [2, 3] beschreibt differenziert „ärztliche Aufklärungsgespräche in der Hämatonkologie“ sowie die Aufklärung über „Behandlungsschritte, Kontrolluntersuchungen und Nachsorge“. Auch er betont, dass Kontrolluntersuchungen für Patient und wesentliche Bezugspersonen eine hochemotional besetzte Situation, bereits Tage davor, einhalten. Weiter schreibt *Dietzfelbinger*, dass „zur Nachsorge auch die Aufklärung bezüglich einer Rehabilitationskur gehört“ und dass in die Nachsorge „schließlich auch die Aufklärung, Beratung über sozialmedizinische und psychosoziale Fragen, die in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt und dem Sozialdienst zu klären sind, fällt“.

Auch die Information über kompetente Selbsthilfegruppen passt in diesen Kontext.

*Heußner* [10] beleuchtet psychoonkologische Aspekte des Umgangs mit *Angehörigen* und kommt zu dem Fazit: „Eine Krebserkrankung betrifft neben dem Patienten auch seine ganze Familie – aus wem sie immer bestehen mag. Nur die Kenntnis der familiären Strukturen und Strategien ermöglicht uns die gezielte Unterstützung unserer Patienten in der

Krankheitsbewältigung. In Einzelfällen können familientherapeutische Interventionen sinnvoll sein, um Sprachlosigkeiten zu überwinden, einen konstruktiven Umgang mit der Krankheitssituation zu ermöglichen und dem Patienten den Support eines funktionierenden psychosozialen Netzes zur Verfügung zu stellen.“

## Vernetzungen

Hinzu treten Aspekte der Palliative Care und Hospizarbeit im ambulanten und stationären Bereich, Case Management in der Palliativmedizin sowie die Sterbebegleitung [14]. Verstärkt geht es dabei nicht nur um die medizinische Versorgung, sondern auch um die psychosozialen und spirituellen Bedürfnisse Betroffener und Angehöriger. Abschied, Tod, Trauer und Trauerbegleitung gehören essenziell in diesen Rahmen.

Ein klares Votum kann für Vorsorgevollmachten und Patientenverfügungen ausgesprochen werden.

## Symptomatologie in der Psychoonkologie

Ängste, Bedrohungserlebnisse, Hoffnungslosigkeit, Zweifel, Wut, Kränkungen, Trauer, Erschöpfungszustände, Schmerz im Sinne des total pain begleiten mit individuellen Varianten die Verdachtsdiagnose oder die gesicherte Diagnose einer malignen Erkrankung im kurativen und palliativen Bereich und bei Therapiezieländerungen. Psychoonkologische Diagnostik inklusive der Kriterien des psychoonkologischen Interventionsbedarfs, auch unter Einsatz von Screeninginstrumenten zur Klärung des Behandlungsbedarf helfen zur realitätsgerechten, individuell angepassten Unterstützung des Kranken und seiner wesentlichen Bezugspersonen [12, 13]. Therapieassoziierte Belastungen sind in der Beurteilung wesentlich mit in Betracht zu ziehen.

Das Angebot von Therapieverfahren in der Psychoonkologie ist breit gefächert [11] und inkludiert bei kritischer Indikationsstellung auch Psychopharmakotherapie.

Respektvoll und ernsthaft umzugehen ist mit Wünschen und Forderungen von betroffenen Patienten und deren Angehörigen nach alternativ-komplementären Behandlungsmethoden.

Prinzipien der Ethik durchdringen Diagnostik wie Therapie ebenso wie grundlegende Fragen menschlicher Existenz.

### Fazit

Multiprofessionalität und Interdisziplinarität sind heute *conditio sine qua non* in der Onkologie und insbesondere Psychoonkologie. *Dietzfelbinger* [4] weist darauf hin, „dass im Hinblick nicht nur auf Versorgung, sondern auch auf Lehre und Forschung multiprofessionelle Teams aus den Fachbereichen Psychologie, Soziologie, Sozialpädagogik, Psychiatrie, Onkologie, Palliativmedizin, Krankenpflege und Theologie interdisziplinär mit dem Ziel zusammenarbeiten, den Krebspatienten und ihren Angehörigen umfassende medizinische und psychosoziale Behandlung zu gewährleisten“. Auf potenzielle und definitive Überforderung der professionellen wie ehrenamtlichen Helfer, auf entsprechende Präventions- und Interventionsmöglichkeiten darf ergänzend eindringlich hingewiesen werden.

### Literatur

- 1 Agathos M, Stolz W (2008) Psychoonkologie in der Dermatologie. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 311–317
- 2 Dietzfelbinger H (2008) Ärztliche Aufklärungsgespräche in der Hämatonkologie. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 121–127
- 3 Dietzfelbinger H (2008) Aufklärung über Behandlungsschritte, Kontrolluntersuchungen und Nachsorge. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 127–133
- 4 Dietzfelbinger H, Dorf Müller M (2008) Interdisziplinäre Kooperation. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 227–233
- 5 Dorf Müller M (2008) Grundlagen der Kommunikation. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 83–87
- 6 Dorf Müller M (2008) Prinzipielle Gedanken zur Gesprächsführung. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 87–93
- 7 Dorf Müller M (2008) Bewältigungsressourcen und Situation von Krebs betroffener Paare. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier München, 193–199

- 8 Frick E (2008) Spiritualität: Religion und Glauben. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 77–81
- 9 Heußner P (2008) Psychoonkologie heute. <http://med3.klinikum.uni-muenchen.de>
- 10 Heußner P (2008) Helfer oder Hilfsbedürftige-Psychoonkologische Aspekte des Umgangs mit Angehörigen. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 199–203
- 11 Mehl U (2008) Spektrum der Therapieangebote. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 179–189
- 12 Pouget-Schors D (2008) Kriterien des psychoonkologischen Interventionsbedarfs. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 45–49
- 13 Pouget-Schors D (2008) Darstellung von Screening-Instrumenten zur Klärung des Behandlungsbedarfs. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 49–53
- 14 Roller S (2008) Psychoonkologie in der Palliativmedizin. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 219–221
- 15 Wesselman E (2008) Psychoonkologische Betreuung von Migranten und deren Angehörigen. In: Dorf Müller M, Dietzfelbinger H (Hrsg): Psychoonkologie. Elsevier, München, 237–243

### Weiterführende Literatur

- Frick E, Roser T (Hrsg) (2009) Spiritualität und Medizin. Münchner Reihe Palliative Care. Kohlhammer, Stuttgart
- Herschbach P, Heußner P (2009) Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis. Klett-Cotta, Stuttgart
- Manual Psychoonkologie (2009) Tumorzentrum München, Zuckschwerdt, München

## Autorenverzeichnis

PD Dr. Christian Andres  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie am Biederstein  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Dr. Sabrina Astner  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
und Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Ismaningerstr. 22, 81675 München

Dr. Benedetta Belloni  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie am Biederstein  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Prof. Dr. Carola Berking  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

PD Dr. Markus Braun-Falco  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Dr. Herbert Büchels  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie  
Klinikum Augsburg  
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

Dr. Robert Cipic  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. Brigitte Coras-Stepanek  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. Karin-Almut Dietrich  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Dr. Thomas Doll  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. Monika Dorf Müller  
Schleißheimerstr. 276/X  
80809 München

PD Dr. Michael Flaig  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Dr. Katharina Gauwerky  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Dr. Stefanie Guther  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. Klaus Hallfeldt  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Dr. Sybille Haraida  
Fachärztin für Pathologie  
Franz-Schrank-Str. 2, 80638 München

Prof. Dr. Rudolf Hatz  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninstr. 15, 81377 München

Prof. Dr. Rüdiger Hein  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie am Biederstein  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Biedersteiner Straße 29, 80802 München

PD Dr. Stephan Ihrler  
Pathologisches Institut der LMU  
Thalkirchner Str. 36, 80337 München

PD Dr. Ulrich Keller  
III. Medizinische Klinik  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Str. 22, 81675 München

PD Dr. Philippe N. Khalil  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstr. 20, 80336 München

Dr. Annemarie Klingenstein  
Augenklinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Mathildenstr. 8, 80336 München

Dr. Alexander Konstantinow  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Aller-  
gologie am Biederstein  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Biedersteiner Str. 29, 80802 München

Dr. Holger Krönig  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Ismaninger Str. 22, 81675 München

PD Dr. Christian Kunte  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Prof. Dr. Rainer Kürzl  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Maistr. 11, 80337 München

Dr. Roland Ladurner  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstr. 20, 80336 München

Dr. Tanja Maier  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Dr. Dr. Gernot Mast  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- u.  
Gesichtschirurgie  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Arthur J. Mueller  
Augenklinik  
Klinikum Augsburg  
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

PD Dr. Thomas Mussack  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nussbaumstrasse 20, 80336 München

Dr. Martin Nentwich  
Augenklinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Mathildenstr. 8, 80336 München

PD Dr. Aurelia Peraud  
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Birgit Peters  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. Thomas Pfluger  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstr. 1, 80336 München

Dr. Barbara Pöllinger  
Strahlentherapie Nymphenburg  
Franz-Schrank-Str. 2, 80638 München

Dr. Katrin Ramrath  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. Waltraud Reuschel  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
und Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar der TUM  
Ismaningerstr. 22, 81675 München

Dr. Elke Sattler  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

PD Dr. Ulrich C. Schaller  
Augenklinik  
Klinikum Augsburg  
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt  
Frauenklinik und Poliklinik der TUM  
Ismaninger Str. 22, 81675 München

Dr. Stefan Schmidbauer  
Kreisklinik Wolfratshausen  
Chirurgische Abteilung  
Moosbauerweg 5, 82515 Wolfratshausen

Dr. Michael Schmidt  
Tumorregister München/IBE  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninstr. 15, 81377 München

Dr. Josef Schneider  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Dr. Gabriele Schubert-Fritschle  
Tumorregister München/IBE  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninstr. 15, 81377 München

Prof. Dr. Matthias Siebeck  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Dr. Axel Siefert  
Strahlentherapie Bogenhausen  
Engschalkinger Str. 77, 81925 München

PD Dr. Hans Starz  
Klinik für Dermatologie  
Klinikum Augsburg-Süd  
Sauerbruchstr. 6, 86179 Augsburg

Dr. Alexander Steinmann  
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz  
Rosenkavalierplatz 2  
81925 München

Prof. Dr. Wilhelm Stolz  
Klinik für Dermatologie, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. Frank-Michael Tolksdorf  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn  
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Sandra Vogel  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinikum Innenstadt der LMU  
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

Prof. Dr. Matthias Volkenandt  
Maillinger Str. 7  
80636 München

PD Dr. Mayo Weiss  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstr. 1, 80336 München

Prof. Dr. Julia Welzel  
Klinik für Dermatologie  
Klinikum Augsburg-Süd  
Sauerbruchstr. 6, 86179 Augsburg

## Stichwortverzeichnis

- ABCDE-Regel 8, 29  
 ABCD-Regel der Dermatoskopie 30  
 Abszesse 40  
 Aderhautmelanom 92  
 Ahornblattartige Strukturen 30  
 AJCC-Klassifikation 2002 27  
 AJCC-Klassifikation,  
   Unterschiede 2002 und 2009 45  
 AJCC-Stagingsystem 48  
 Akrolentiginöses Melanom (ALM) 8, 9, 31, 43  
 Altersverteilung 1  
 Amelanotische maligne Melanome 10  
 Antimetaboliten 112  
 Apoptose 97  
 Aufklärungsgespräch 141  
 Augenfarbe 15  
 Ausbreitungsdiagnostik 39  
 Axilladisektion 70  
 Axitinib 97  
  
 Bestrahlung 95  
   – Indikationen 99  
   – stereotaktische 104  
 Bevacizumab 97  
 Bildgebende Untersuchung 132, 133  
 Bindehautmelanom 112  
 Bindehautmelanose 111  
 Biopsie, stereotaktische 84  
 Blockexzision 110  
 Blutung, rektale 121  
 Blutuntersuchung 132, 133  
 Brachytherapie 109  
 BRAF 94  
 BRAF-Expression 8  
 BRAF-Mutationen 17, 96  
 Breslow 47  
  
 Carboplatin 91  
 Chemoembolisation, transarterielle 111  
 Chemoprävention, medikamentöse 19  
 Chemotherapie 94  
 Chemotherapie, intraarterielle hepatische 111  
 Cisplatin 94  
 c-kit 94, 96  
 Clamshell-Inzision 78  
 C-reaktives Protein (CRP) 53  
 CTLA-4 90  
 CTLA-4-Antikörper Ipilimumab 90, 94  
 Cyberknive 109  
  
 Dacarbazin (DTIC) 89, 94  
 Deferolimus 97  
 Dermatoskopie 22  
 Dermatoskopie-Punktwert 30  
 Dermatoskopische Kriterien 29  
   – ahornblattartige Strukturen 30  
   – Gefäßmuster 30  
   – Pigmentnetz 29  
   – Pigmentschollen 29  
   – pseudofollikuläre Öffnungen 30  
   – Pseudohornzysten 30  
   – Punkte 29  
   – stahlblaue Areale 30  
   – strukturlose Areale 29  
   – verzweigte Streifen 29  
 Desmoplastisches Melanom 8, 10  
 Diagnostik 35  
   – immunhistologische 45  
   – zytomorphologische 36  
 Diagnostik und Therapie von  
   schwangeren Melanompatientinnen 135  
 Diaplazentare Absiedlungen 136  
 Dünndarmmetastasen 74

- Echogenität 39  
 Einblutung 82  
 Einbruch von Tumorzellen in Gefäße 44  
 Elastografie 40  
 Elektrochemotherapie 86  
 Elesclomol 97  
 ELISA 53  
 E nukleation 109  
 Epidemiologische Basisdaten 2  
 Epileptische Anfälle 82  
 Erkrankungsraten, Australien 1  
 Eton-Schema 91  
 Everolimus 97  
 Exenteratio orbitae 109  
 Exzisionsbiopsie 60  
  
 F-18-DOPA 57  
 F-18-FDG-PET 57  
 Farbduplex-Modus 39  
 Feinnadelaspiration 36  
 Feinnadelbiopsie 108  
 Feinnadelpunktion, diagnostische 39  
 Feinnadelpunktionszytologie 39  
 Fetus 135  
 Fluoreszenz- und Indocyaningrün-Angiografie  
 (FLA und ICGA) 108  
 Fluoreszenzangiografie 108  
 Fotemustin (Muphoran) 90  
 Früherkennung lymphogener Filialisierung 40  
  
 Gammastrahlen 109  
 Ganzhirnbestrahlung 103  
 Gefäßmuster 30  
 Gemcitabin 92  
 GNA11 109  
 GNAQ 109  
 GNAQ-Mutation 109  
 gp100 90, 94  
 gp100-Peptidvakzine 90  
 gp75 94  
  
 Haarfarbe 14  
 Hämatome 40  
 Hämorrhoidalknoten 121  
 Haut 139  
 Hautkrebsfrüherkennung 20  
 Hautkrebscreening 21  
 Hautmetastasen 85, 100  
 Hauttyp 14  
 Hepatische arterielle Chemoembolisation  
 (HACE) 92  
  
 Hirnmetastasen 82, 100, 103  
 Histologie 42  
 Histologische Aufarbeitung 42  
 Histologische Befundung 43  
 Histologische Kriterien 43  
 Histologische Tumortypen 43  
 Histopathologie 47  
 Hitze-Schock-Protein 90 97  
 HMB45 45, 47  
 Hochdosis-Interferon 68  
  
 IL-2 90, 91, 94  
 IL-2, hochdosiert 95  
 Imatinib 96  
 Immunphänotyp 48  
 Immuntherapie 90, 94  
 – epifokale 86  
 Interferone, pegylierte 67  
 Interferon- $\alpha$  91, 94  
 Interleukin-2 (IL-2) 90, 91, 94  
 Interventionen, ultraschallgestützte 39  
 In-transit-Metastasen 39, 40, 85  
 Intron- $\alpha$ (InterferonAlpha<sup>®</sup>)-Augentropfen 112  
 Invasionslevel nach Clark 44  
 Inzidenz, Deutschland 1  
 Inzidenzraten, Trends 3  
 Ipilimumab/MDX010 90, 94  
 Iridektomie 110  
 Iridozyklektomie 110  
 Irismelanome 110  
  
 Kapselnävus 47  
 Ki67 45  
 Kinderwunsch 136  
 KIT-Mutationen 17  
 Klassifikation regionärer Lymphknotenbefall 48  
 Klinische ABCDE-Regel 8, 29  
 Knochenmetastasen 100  
 Kohärenztomografie, optische (OCT) 33, 34  
 Kommunikation 140  
 Komplettierungsdissektion, radikale, Indikation 49  
 Kontrazeptiva, hormonelle orale 136  
 Kopfhautmelanome 114  
 Krankheitsbewältigung 140  
 Kriterien, zytomorphologische 36  
 Kryptenlinie 119  
  
 Lactatdehydrogenase (LDH) 53  
 Lasermikroskopie, konfokale 33  
 Laterale Thorakotomie 78  
 LDH (Lactatdehydrogenase) 51

- Lebensqualität 139
- Lebermetastasen 53, 73, 74, 111
- Lentiginos 13
- Lentigo maligna 8
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 6, 8, 9, 31, 43
- Lichtschutzmittel 18
- Lidmelanome 112
- Linea dentata 119
- Lipome 40
- Lokalisation 4
- Lokalrezidiv 6, 123, 124
- Lungen- und Mediastinalmetastasen 100
- Lungenfunktion, postoperativ zu erwartende 77
- Lungenfunktionsparameter 77
- Lungenmetastasen 76
- Lymphabstrom-Szintigrafie 63
- Lymphknoten, akut entzündliche 40
- Lymphknoten, inguinale 120, 121, 122
- Lymphknoten, mesenteriale 120
- Lymphknoten, postinflammatorische 40
- Lymphknotenbefall, regionärer, Klassifikation 48
- Lymphknotendissektion, elektive 63
- Lymphknotendissektion, inguinale 70
- Lymphknotendissektion, zervikale 70
- Lymphknotenkapsel 47, 48
- Lymphknotenmetastasen 40, 69
- Lymphknotenmikrometastasen 48
- Lymphknotenrezidiv 6
- Lymphknotenstationen 39
  
- MAGE-1 94
- MAGE-3 94
- Maligner blauer Nävus 8, 10
- Malignes Melanom bei unbekanntem Primärtumor 8
- Malignes Melanom der Bindehaut 111
- Malignes Melanom der Schleimhäute 10
- Malignes Melanom Stadium IIIB 69
- Massenmedien 140
- Massenscreening 22
- Mediane Sternotomie 78
- MelanA 45, 47
- MelanA/MART-1 94
- Melanocortin-1-Rezeptor 14
- Melanom auf großem kongenitalen Nävus 8, 10
  - Diagnostik 121
  - Epidemiologie 119
  - Klassifikation 120
  - Pathologie 119
  - Stadium 120
  - Therapie 122
- Melanom, familiäres 13, 14
- Melanom, mukosales 119
- Melanom, spitzoides 48
- Melanom, uveales 106
- Melanoma in situ 8
- Melanoma inhibitory activity (MIA) 51, 52, 111
- Melanomdisposition, genetische 13
- Melanommetastasen 48
  - abdominelle 73
  - bei unbekanntem Primärtumor 10
  - Dünndarm 74
  - Gastrointestinaltrakt 73
  - kutane 85
  - Leber 53, 73, 74, 111
  - Milz 73
  - Nebennieren 73
  - Nieren 73
  - operative Entfernung 84
  - okuläre 107
  - pulmonale 76
  - subkutane 85
  - zerebrale 82, 100, 103
- Melanomrisiko, Sonnenexposition 16
- Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh 8
- Melanosis neurocutanea 15
- Meningeosis carcinomatosa 83
- Meningeosis melanomatosa 104
- Metastasenresektion 73
- Metastasierung 48
- Metastasierung, regionäre 69
  - chirurgische Therapie 69
- Metastasierungsmuster 6
- MIA (melanoma inhibitory activity) 51, 52
- Migrationshintergrund 140
- Mikrobefall 47
- Mikrometastasen 49, 64
- Milzmetastasen 73
- MITF 45
- Mitomycin-C-Augentropfen 112
- Mitoserate 44, 61, 64
- M-Klassifikation 28
- Molekulare Aspekte 46
- Monosomie 3 108
- Mortalität, Deutschland 1
- Mortalitätsraten, Trends 3
- MPM2 45
- mTOR 97
- Mukosa 120
- Multikinaseinhibitor 91

- Mutationen in CDK4/6 14  
 Mutationen in CDKN2A 14
- Nachsorge 130  
 Nachweisrate 47  
 Naevus Spitz 48  
 Nävi  
 – dysplastische 13  
 – kongenitale melanozytäre 15  
 – melanozytäre, Anzahl 12  
 – während der Schwangerschaft 135  
 Nävuszellen 47  
 Nebennierenmetastasen 73  
 Neck dissection 69, 116  
 Niedrigdosis-IFN- $\alpha$  67  
 Nierenmetastasen 73  
 Nitrosoharnstoff-Derivate 90  
 NKI-C3 45, 47  
 N-Klassifikation 28, 49  
 Noduläres Melanom (NM) 8, 9, 31, 43  
 NRAS-Expression 8
- Oblimersen (G3139) 97  
 Operative Therapie 60  
 Osteopontin (OPN) 111  
 Ozon 18
- Paclitaxel 91  
 Palliativbehandlung 139  
 Patentblau 63  
 Patienten, immunsupprimierte 16  
 PDGFR- $\alpha/\beta$  91  
 PET 57  
 PET-CT 57, 110  
 Photonen 109  
 Pigmentnetz 29  
 Pigmentschollen 29  
 Plazenta 136  
 PLX4062 91, 96  
 Polychemotherapie 91  
 Postoperatives Serom 39  
 Prävention 12  
 Primäre Prävention, Lichtschutz 18  
 Primärtumordicke 64  
 Prognose 4  
 Proktoskopie 122  
 Prophylaktische (elektive) Ausräumung der  
 regionären Lymphknotenstationen (ELND) 70  
 Protonen 109  
 Pseudofollikuläre Öffnungen 30  
 Pseudohornzysten 30
- Psychoonkologie 139  
 Pulmonale Metastasen  
 – Diagnostik 76  
 – funktionelle Diagnostik 77  
 – Prognosefaktoren 79  
 – Symptomatik 76  
 – Zugangswege 78  
 Pulmonaler Gasaustausch, Parameter 77  
 Punkte 29  
 PUVA-Therapie 17
- RAS-RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweg 91  
 Rektum 120  
 Rektumexstirpation, abdominoperineale  
 (APR) 122, 123, 124  
 Resektionsabstand 60  
 Resilienz 140  
 Risikofaktoren 12  
 Robert Koch-Institut 1  
 Rotterdam-Kriterien 49
- S100 45, 47, 60, 132, 133  
 S100 $\beta$  51, 52, 53  
 Satelliten-Metastasen 85  
 Schleimhautmelanome 114  
 Schmerzen, rektale 121  
 Schnittträger 45  
 Schwangerschaft 135  
 Screening, genetisches 14  
 SEER 4  
 Selektive interne Radiotherapie (SIRT) 111  
 Sensitivität 47  
 Sentinel-Lymphknoten (SLN) 47, 60, 63, 64, 65  
 Sentinel-Lymphonodektomie 63, 65  
 Sicherheitsabstand 60  
 S-Klassifikation 49  
 SLN-Befallsklassifikation 48  
 Social support 140  
 Solarienbesuche 17  
 Sonnenbrände 13, 16  
 Sonnenexposition,  
 – Kindheit 12  
 – Melanomrisiko 16  
 Sonografie 38, 60, 64, 108  
 – hochfrequent, 20-MHz 38  
 – mittelfrequent, 7,5–15 MHz 39  
 Sorafenib 91, 96  
 Sox9 47  
 SPECT 116  
 Sphinkter 123  
 Spirituelle Ressourcen 140

- Stadieneinteilung 26  
Staging 69  
Stahlblaue Areale 30  
Strahlenmakulopathie 109  
Strahlenoptikopathie 109  
Strahlentherapie 99  
– primärer melanozytärer Tumoren der Haut 102  
– regionärer Lymphknotenstationen, adjuvant 99  
Stressreaktionen 140  
Strukturlöse Areale 29  
Subkutane Satelliten-Metastasen 40  
Superfiziell spreitendes Melanom  
(SSM) 8, 9, 31, 43  
Symptomatologie 141  
Syndrom der dysplastischen Nävi 13
- Tanespimycin 97  
Targeted screening 22  
Temozolomid 89  
Temsirrolimus 97  
Therapeutische Lymphknotendissektion, TLND 69  
Therapie, adjuvante 67  
Therapiemonitoring 54  
T-Klassifikation 27  
Tremelimumab 90, 94  
Tresulfan 92  
Tumorantigene 94  
Tumorausbreitung 6  
Tumordicke 4, 5, 6  
Tumordicke nach Breslow 44  
Tumordickenmessung, präoperative 38  
Tumoreindringtiefe (TET) 48  
Tumorfiltrierende Lymphozyten (TILs) 95  
Tumormarker 51, 111  
Tumornachsorge 54  
Tumorregister München 1  
Tyrosinase 94  
Tyrosinkinaseinhibitoren 94  
T-Zelltransfer, adoptiver 95
- Überleben 4  
Überleben, relatives 4  
Ultraschall 108  
Ultraschallsignalverstärker 39  
Ulzeration 61, 64  
UVA 16  
UVB 16  
UV-Belastung in der Kindheit 16  
UV-Exposition, akut intermittierend  
und Sonnenbrände 16  
UV-Index 19  
UV-Strahlung 16
- Vakzination, intranodale 39  
Vakzinierungstherapien 94  
VDR-Polymorphismen 17  
VEGF 97  
VEGFR 97  
VEGFR-1/2/3 91  
Veränderungen, genetische 14  
Verzweigte Streifen 29  
Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie  
(VATS) 78  
Vindesin 94  
Vitamin D 17  
Vulva 126
- Wächterlymphknoten 63  
Weite lokale Exzision (WLE) 122, 124
- Zielgerichteten Therapien 94  
Zweitmelanome 13  
Zysten 40  
Zytokine 91  
Zytologie 48  
Zytostatikaperfusion, hypertherme 87

