

Kutanes Melanom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Helmut Christian Kehrler (OKL); Angela Öllinger (KUK); Lukas Kocik (OKL); Ernst Rechberger (RI); Riad Ghanem (KUK); Martin Kaltseis (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Norbert Sepp (OKL); Johannes Andel (PEK); Michael Wipplinger (OKL); Thomas Kühn (KUK); Gudrun Piringer (KUK); Henning Popp (KUK); Hans Geinitz (OKL); Matthias Barta (KWG); Georgios Koulaxouzidis (OKL); Alex Stefan (KUK)
Fachliche Freigabe:	Helmut Christian Kehrler Revision v. 19.02.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
1.1	Patientenzielgruppe	3
1.2	Grundlagen	3
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	TNM-Klassifikation des malignen Melanoms AJCC 2016 / UICC 2016 ¹	3
2.2	Stadieneinteilung des malignen Melanoms AJCC 2016 / UICC 2016	5
2.3	Klinische Diagnose	6
3	Behandlungsplan	6
3.1	Primärexzision	6
3.2	Radiotherapie des Primärtumor	7
3.2.1	Desmoplastisches Melanom	7
3.2.2	Melanome der Schleimhaut	7
3.3	Histopathologische Untersuchung	7
3.4	Initiale Ausbreitungsdiagnostik	7
3.5	Wächterlymphknotenbiopsie	7
3.5.1	Detektion des Wächterlymphknotens	8
3.5.2	Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten	8
3.5.3	Lymphadenektomie	9
3.5.4	Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie	9
3.5.5	Adjuvante medikamentöse Therapie	9
3.5.6	Neoadjuvante Therapie	11
3.5.7	Therapieoptionen locoregionärer Metastasen	11
3.6	Diagnostik und Therapie im Stadium IV	12
3.6.1	Molekularpathologische Diagnostik	12
3.6.2	Operative Therapie von Fernmetastasen	12
3.6.3	Medikamentöse Therapie Stadium IV	13
3.6.4	Radiotherapie von Fernmetastasen	14
3.6.5	Therapie von Knochenmetastasen:	14
3.6.6	Therapie von Lebermetastasen	14
3.6.7	Therapie von Hirnmetastasen	15
3.7	Behandlungsalgorithmus	16
4	Besondere klinische Situationen	18
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	18
5.1	Nachsorgeempfehlung von Melanompatienten mod. nach ÖGDV 2018	18
5.2	Begleitende Kontrollen bei Signaltransduktionshemmern	18
5.3	Begleitende Kontrollen bei Behandlung mit Immuntherapie	19
5.4	Begleitende Kontrollen bei Monochemotherapie	19
5.5	Begleitende Kontrollen bei Polychemotherapieschema	19
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	20
7	Literatur/Quellenangaben	20
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	21
	Anhang: Studienblatt (optional)	21
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	21

1 Allgemeines

1.1 Patientenzielgruppe

Die vorliegende Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut und der angrenzenden Schleimhäute in allen Stadien der Krankheit.

1.2 Grundlagen

Grundlage für die Erstellung dieser Leitlinie sind die S3 Leitlinie zur „Diagnostik Therapie und Nachsorge des Melanoms“ der deutschen dermatologischen Gesellschaft, die europäische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Melanoms und die Nachsorgeempfehlungen der Arbeitsgruppe für Dermatoonkologie der ÖGDV.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 TNM-Klassifikation des malignen Melanoms AJCC 2016 / UICC 2016 ¹

Die Grundlage für die histopathologische Befundung stellt die AJCC-Klassifikation (8. Edition) von 2016 dar. Diese beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des Melanoms. Die Tumordicke nach Breslow ist der wichtigste prognostische Faktor in den Primärstadien des Melanoms.

T-Klassifikation des Primärtumors

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

¹ modifiziert nach AJCC und S-3 Leitlinie (Langversion 3.3)

N-Klassifikation des Primärtumors

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht oligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde	Nein
N3c	Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

M-Klassifikation des Primärtumors

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

2.2 Stadieneinteilung des malignen Melanoms AJCC 2016 / UICC 2016

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

2.3 Klinische Diagnose

Die Inspektion des Patienten ohne Hilfsmittel ist geeignet, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen. Dermatologen sollen zur Diagnostik pigmentierter Hautveränderungen die Dermatoskopie verwenden und entsprechend ausgebildet sein.

Die Ganzkörperuntersuchung schließt die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit ein. Die Dermatoskopie ist eine Technik der vergrößerten Darstellung von Hautläsionen mit Hilfe einer Lupe, damit wird die diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von Melanomen durch darin geschulte Ärzte deutlich erhöht. Die digitale Dermatoskopie kann die Früherkennung von malignen Melanomen durch entsprechende Verlaufskontrollen verbessern.

3 Behandlungsplan

3.1 Primärexzision

Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom soll dieses primär mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden. Voraussetzung für die abschließende histologische Diagnosesicherung ist die Beurteilung des Gesamttumors, weswegen eine komplette Exzision notwendig ist. Bei der Exzision wird ein lateraler Sicherheitsabstand von etwa 2 mm empfohlen, in der Tiefe sollte bis ins Fettgewebe exzidiert werden. Ein größerer Sicherheitsabstand zerstört Lymphabflusswege und behindert die Auffindung eines eventuellen Wächterlymphknotens in der weiteren Diagnostik. In besonderen Situationen, insbesondere bei großflächigen Tumoren z.B. im Gesicht bei denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden. Dabei ist durch Studien belegt, dass dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose des einzelnen Patienten verursacht.

Sicherheitsabstände

Für das maligne Melanom soll bei kurativer Intention eine radikale Exzision mit Sicherheitsabständen zum Tumorrand zur Vermeidung von Rezidiven erfolgen.

Tumordicke \leq 2mm: 1cm SA

Tumordicke $>$ 2mm: 2cm SA

Melanoma in situ: 0,5cm SA (in anatomisch problematischen Regionen wie z.B. Gesicht, Akren etc. kann nach Rücksprache mit dem Patienten auf einen Sicherheitsabstand verzichtet werden, eine R0-Resektion ist aber in jedem Fall anzustreben)

Die Exzision zur Tiefe hin sollte bei invasiven Melanomen wenn möglich bis zur Faszie erfolgen. In besonderen Lokalisationen wie z.B. Gesicht oder Halsbereich, die keine kontinuierliche Muskelfasziensstruktur zeigen oder bei Adipositas muss man den vertikalen Sicherheitsabstand den anatomischen Gegebenheiten anpassen. Die Sicherheitsabstände in Abhängigkeit zur Tumordicke nach Breslow wurden in 5 randomisierten Studien an insgesamt 3296 Patienten untersucht und systematisch bewertet. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen kleinem und größerem Sicherheitsabstand hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Die Studie von Veronesi et al zeigte eine Erhöhung des Risikos für lokoregionäre Rezidive mit zunehmender Tumordicke und geringerem lateralem Sicherheitsabstand. Weite Abstände über 2cm konnten keine Vorteile im Gesamtüberleben zeigen, ein Sicherheitsabstand von über 3cm ist bei dicken Melanomen nicht von Vorteil.

Prinzipiell soll eine R0-Resektion angestrebt werden, ist eine solche nicht erreichbar, sollten andere Therapieoptionen zur lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden (z.B. Strahlentherapie, Kryotherapie). Bei R1 oder R2 Situationen im Bereich der Lymphknoten ist eine Nachresektion anzustreben. Auch hier gelten bei etwaiger Inoperabilität die oben erwähnten Maßnahmen. Bei inkomplett resezierten Fernmetastasen ist ein individuelles Vorgehen anzustreben.

3.2 Radiotherapie des Primärtumor

Ein Lentigo maligna Melanom, das aufgrund von Ausdehnung, Lage oder Alter des Patienten für eine operative Therapie nicht geeignet ist, kann mit einer primären Radiotherapie behandelt werden.

3.2.1 Desmoplastisches Melanom

Beim desmoplastischen Melanom mit oder ohne Neurotropismus kann nach Resektion eine adjuvante Strahlentherapie überlegt werden. Retrospektive Serien legen nahe, dass die RT die Lokalrezidrate bei diesen Tumoren deutlich senkt (Hazard Ratio 0,3 für die lokale Kontrolle und 0,4 für die regionäre Kontrolle in Varey AHR et al.; HR 0,15 für die lokale Kontrolle in Strom Tet al.).

3.2.2 Melanome der Schleimhaut

Bei inoperablen Schleimhautmelanomen gibt es Hinweise dafür, dass die Kohlenstoffionen-Strahlentherapie sehr wirksam sein kann. Diese kann im Bedarfsfall in Erwägung gezogen werden.

3.3 Histopathologische Untersuchung

Das histologische Staging nach der gültigen TNM-Klassifikation (Tumordicke, Ulzeration, Mitoserate bei $TD \leq 1\text{mm}$) sollte obligat sein. Histopathologische Besonderheiten wie Assoziation zu einem melanozytären Naevus, einer Regressionszone, morphologische Besonderheiten und Gefäßleinbrüche sollten soweit vorhanden miterfasst werden.

3.4 Initiale Ausbreitungsdiagnostik

Neben der klin. Ganzkörperuntersuchung werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen:

Stadium IA: keine weiteren Untersuchungen

Stadium IB bis IIA: Lymphknotenultraschall, S-100

Ab Stadium IIB: S100, Lymphknotenultraschall und bildgebende Verfahren (z.B. PET-CT, CT, MRT). Thoraxröntgen und Abdomensonografie sind wegen der geringen Sensitivität nicht für die Routinediagnostik verwendet werden.

3.5 Wächterlymphknotenbiopsie

Die Entfernung des Wächterlymphknotens soll ab einer Tumordicke von 1mm bei Abwesenheit von Metastasen durchgeführt werden.

Bei Ulzeration sollte eine Wächterlymphknotenbiopsie bereits ab 0,8mm erfolgen. Bei fehlender Ulzeration kann diese bei unter 40-Jährigen angeboten werden. Die Indikation für eine Wächterlymphknotenbiopsie richtet sich nach Primärtumorparametern, wobei diese nicht auf Erkenntnisse von Studien basieren. Bei der Indikationsstellung ist zu beachten, dass es sich bei dieser Methode nach dem derzeitigen Wissensstand primär um eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums, der Prognose und der adjuvanten Therapie handelt. Eine Sentinellymphknotenbiopsie mit gegebenenfalls kompletzierender Lymphknoten-Dissektion führt zu einer

verringerten Rezidivrate in der regionären Lymphknotenstation. Eine große, multizentrische prospektive Studie (MSLT-1) hat Patienten mit einer Primärtumordicke von 1,2-3,5mm verglichen, die sich zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose einer Wächterlymphknotenbiopsie oder einer Nachbeobachtung unterzogen hatten. In der dritten Interimsanalyse konnte diese Studie zeigen, dass Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie signifikant weniger regionäre Lymphknotenrezidive entwickeln, aber keinen Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben hatten. Retrospektive Analysen konnten neben reduzierten Metastasen in der regionären Lymphknotenstation auch einen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen.

Die MSLT-2-Studie verglich die Patientengruppe mit 1,2 - 3,5mm Tumordicke bei positiven Sentinellymphknoten zwischen Beobachtung oder radikaler Lymphknotendissektion(1). 1.939 Patienten konnten bei dieser prospektiven, randomisierten Studie ausgewertet werden. Dabei hatten nur 11,5% neben dem positiven Schildwächterlymphknoten weitere Lymphknotenmetastasen. Das melanomspezifische Überleben unterschied sich in beiden Gruppen nicht, es zeigte sich nur eine mäßiggradige Verringerung des Lokalrezidivs beim radiakal operierten Kollektiv. Immerhin trat aber bei 24,1% der Patienten mit kompletter Lymphknotenresektion ein Lymphödem auf (vs. 6,3% in der Beobachtungsgruppe).

Auch eine weitere Multicenter-Studie der DECOG (2) an 483 Patienten konnte keinen Überlebensvorteil zeigen, allerdings ein etwas verbessertes rezidivfreies Überleben. Die Studie war aber „underpowered“ sodass ihre Ergebnisse nur eingeschränkt verwertbar sind.

Regression des Primärtumors korreliert nicht mit einer Wächterlymphknoten-Positivität.

Die Lokalisation des Primärtumors spielt grundsätzlich keine Rolle für die Indikationsstellung einer Sentinellymphknotenbiopsie.

Eine vorhergehende Operation des Primärtumors mit Sicherheitsabstand stellt keine Kontraindikation für die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie dar, sie reduziert allerdings die Genauigkeit der Methode und sollte daher wenn möglich vermieden werden.

3.5.1 Detektion des Wächterlymphknotens

Lymphdrainagewege sollten durch präoperative Lymphszintigrafie lokalisiert und Wächterlymphknoten mittels intraoperativ manuell gelenkter Gammasonde detektiert werden. Weitere Verfahren können ergänzend eingesetzt werden.

3.5.2 Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten

Wächterlymphknoten sollen von melanomerfahrenen Histopathologen beurteilt werden. Die technische Aufarbeitung des Wächterlymphknotens soll nationalen und internationalen Protokollen entsprechen. Der histologische Befundbericht soll folgende Informationen beinhalten:

1. Nachweis von Naevus- oder Melanomzellen
2. Im Fall von Melanomzellen: Angaben prognostisch wichtiger Parameter (z.B. Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel, Infiltration der Lymphknotenkapsel, Lymphangiome bzw. Lokalisation der Melanomzellen im Lymphknoten) Der Nachweis von Metastasen im Wächterlymphknoten ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Die Prognose korreliert mit der Tumorlast und der Lage der Melanomzellen im

Wächterlymphknoten. Derzeit bleibt offen, welche Parameter als Maß der Tumorlast und der Tumorzelllokalisierung prognostisch am aussagekräftigsten sind.

3.5.3 Lymphadenektomie

a) Therapeutische Lymphadenektomie

Eine elektive Lymphadenektomie wird beim Melanom nicht empfohlen.

Die therapeutische radikale Lymphadenektomie sollte beim klinischen Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknotenultraschall, bildgebende Verfahren) ohne Hinweis für Fernmetastasen nicht mehr routinemäßig durchgeführt werden (Stadium IIIB und IIIC).

Bei Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv in einem bereits operierten Lymphabflussgebiet ohne Hinweis auf Fernmetastasen sollte je nach chirurgisch-technischer Möglichkeit eine komplette Resektion der Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden (Morton et al.).

Gebiet	Ausdehnung	Erweiterung
Kopf-Hals-Bereich	Modifiziert radikale neck dissection (MRND)	Superfizielle (laterale, nerverhaltende) Parotidektomie Posterolaterale neck dissection (retroaurikuläre, subokzipitale LK-Gruppen, seitliches Halsdreieck, Anteile der Level II-IV dorsal der V. jugularis interna)
Axillär (obere Extremität, Stamm)	Level I-III, je nach Lage des Primärtumors	
Inguinal (untere Extremität, Stamm)	Femorale trianguläre Lymphknoten	Lymphknoten iliakal und obturatorisch

b) Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten

Eine radikale konsekutive Lymphadenektomie sollte nur bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden (Metastasendicke > 4mm, Kapseldurchbruch, mehrere pos.Lymphknoten,etc.)

3.5.4 Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

Zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstationen kann eine postoperative adjuvante Radiotherapie durchgeführt werden.

Ein positiver Einfluß auf die Überlebenszeit konnte bisher nicht belegt werden. Die Indikation einer adjuvanten Radiotherapie kann für Hochrisikopatienten diskutiert werden.

3.5.5 Adjuvante medikamentöse Therapie

Die adjuvante Gabe von Interferon hat eine Verbesserung des rezidivfreien Intervalls und bei einem sehr kleinen Anteil von Patienten auch die Verbesserung des Überlebens gezeigt. Im Vergleich zu den Behandlungen mittels targeted therapy und Immuntherapie kann eine Interferontherapie heute nicht mehr empfohlen werden.

Hinweise für eine Verbesserung des rezidivfreien Intervalls oder des Überlebens durch Gabe einer adjuvanten Chemotherapie zeigten sich bisher nicht. Aus diesem Grund kann eine solche auch nicht empfohlen werden.

Nivolumab wurde 2018 als erstes Immuntherapeutikum von der EMA zur adjuvanten Therapie zugelassen. In einer doppelblinden randomisierten Studie im Vergleich mit Ipilimumab zeigte sich in einer Phase-III-Studie (Checkmate 238) mit 906 Patienten ein deutlicher Vorteil für den PD-1-Antikörper. Dabei wurden Patienten nach kompletter Metastasenresektion im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen und erhielten entweder 3mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen oder Ipilimumab 10mg/kg alle 3 Wochen f. 4 Zyklen, anschließend alle 12 Wochen für insgesamt 1 Jahr. Nach einem mindestens 18 monatigen Follow-up waren in der Nivolumabgruppe 70,5% und in der Ipilimumabgruppe 60,8% nach einem Jahr rezidivfrei (HR 0,65, $p < 0,001$). Weiters waren die Grad 3 + 4 Nebenwirkungen bei Nivolumab deutlich geringer ausgeprägt (14,4% vs. 42,6%).

Seit 2023 ist Nivolumab ab dem Stadium IIB zur adjuvanten Therapie ebenfalls zugelassen. Basis dafür waren die Ergebnisse aus der Studie Checkmate-76K, wobei sich ein RFS nach 12 Monaten mit 89% vs. 79% (Nivo vs. Placebo) und ein deutlich verbessertes DMFS (HR 0,47) zeigten.

Ähnliche Daten liegen für Pembrolizumab vor. Hier konnte von Eggermont et al 2018 in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie im Stadium IIIa (Mikrometastase > 1mm), IIIB, IIIC nach kompletter Lymphknotendisektion eine deutliche Verbesserung des rezidivfreien Überlebens unter 200mg Pembrolizumab alle 21 Tage für 1 Jahr gezeigt werden (75,4% vs. 61% nach 1 Jahr, HR 0,57).

In der Keynote 716 Studie wurde Pembrolizumab im Stadium IIb+IIc in einer placebokontrollierten randomisierten Multicenterstudie verabreicht. Nach 24 Monaten zeigte sich ein RFS von 81,2% (Verumgruppe) vs 72,8% (Placebogruppe) mit einer HR von 0,64 nach 24 Monaten bzw. ein DMFS nach 27,4 Monaten von 88,1% vs. 82,2%, HR 0,64. Die Zulassung in Europa erfolgte 2022.

Bereits 2017 konnte von G.Long et al in einer randomisierten placebokontrollierten Phase III Studie mit Dabrafenib/Trametinib vs. Placebo bei vorliegender BRAF-Mutation eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens zeigen. Nach 3a (hochgerechnet) waren in der Verumgruppe 58% vs. 39% in der Placebogruppe tumorfrei (HR 0,47). Am Leben waren nach 3 Jahren 86% in der behandelten Gruppe vs. 77% in der Placebogruppe (HR 0,57). Eingeschlossen wurden auch hier Patienten nach vollständiger Metastektomie im Stadium III (Metastasendicke > 1mm). Die Zulassung erfolgte 2018.

Da die Daten für die adjuvante Therapie mit PD-1 Antikörpern und die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib sehr ähnliche Daten zeigten, ist keinem Medikament im Stadium IIIa-IIID eine eindeutige Präferenz zu geben. Berücksichtigt sollten neben dem Alter, die Metastasendicke, BRAF-Mutation und v.a. die zu erwartenden Nebenwirkungen sein. Auch die persönlichen Wünsche sollten in der Entscheidungsfindung Einfluß finden.

PD-1 Antikörper sind prinzipiell verträglicher, allerdings bleiben manche Nebenwirkungen ein Leben lang bestehen, was v.a. bei jüngeren Patienten wesentlich erscheint (Hypophysitis-Kinderwunsch bei jungen Frauen, Diabetes mellitus, Neuropathien etc.). Auch sollte eine evt. adjuvante Therapie im Stadium IIIA mit einer sehr geringen Metastasendicke mit dem Patienten ausführlich besprochen werden da hier der Gewinn für den Patienten sehr gering und damit eine solche evt. In Frage zu stellen ist.

Im Stadium IV (nach Metastektomie) ist als adjuvante Therapie nur Nivolumab zugelassen.

3.5.6 Neoadjuvante Therapie

Im September 2022 präsentierte Sapna Patel (University of Texas) beim ESMO eine Studie wo Pembrolizumab neoadjuvant vs. adjuvant placebokontrolliert, randomisiert bei Patienten mit resezierbaren Metastasen im Stadium IIIB bis IV untersucht wurden. Die Patienten erhielten präoperativ 3 Zyklen Pembrolizumab nach Standard, wurden anschl. operiert und erhielten 15 weitere Zyklen. Die adjuvante Gruppe erhielt insgesamt 18 Zyklen n. Standard. Nach 24 Monaten blieben 72% in der neoadjuvanten Gruppe rezidivfrei, in der adjuvanten 49%, HR 0,58. Aus diesem Grund soll in dieser Indikation eine neoadjuvante Therapie angeboten werden (3 Zyklen Pembrolizumab 200mg mit anschließender OP, dann 15 Zyklen Pembrolizumab adjuvant mit 200mg).

3.5.7 Therapieoptionen locoregionärer Metastasen

Kutane und subkutane Metastasen (In-transit-und Satellitenmetastasen)

Laserablation, Kryotherapie

Operation:

Wenn eine makroskopisch oder mikroskopisch vollständig Entfernung der Metastasen möglich ist (bei fehlenden Hinweisen auf eine Fernmetastasierung).

Radiotherapie

Medikamentöse Verfahren:

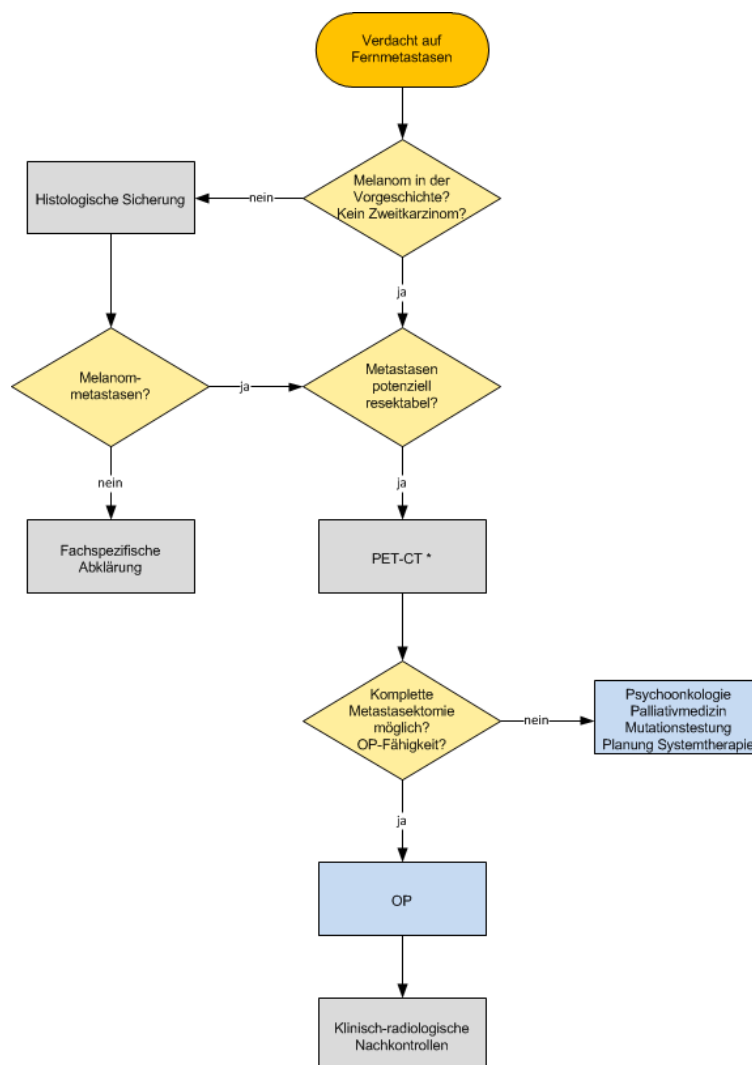
Immuntherapie (T-VEC, evt. Interleukin 2, Bengal-Rosa)

Elektrochemotherapie

Intratumorale zytotoxische Therapie (Bengal-Rosa)

Die Extremitätenperfusion bei locoregionären Metastasen sollte nicht mehr in Erwägung gezogen werden. Die Lokalthherapie von lokoregionären Metastasen sollte immer unter Berücksichtigung der Lokalisation, des Verlaufs und des Allgemeinzustands des Patienten erfolgen. Aus diesem Grund kann keine allgemeingültige Empfehlung über die Therapieabfolge gegeben werden, diese sollte immer individuell erfolgen.

3.6 Diagnostik und Therapie im Stadium IV



* Alternativ andere Ganzkörperdiagnostik mittels Schnittbildgebung falls kein PET/CT verfügbar

3.6.1 Molekularpathologische Diagnostik

Ab Stadium IIIa sollte auf Mutation (BRAF, N-Ras bei BRAF-wildtype, C-KIT bei akral-lentiginösen Melanomen und Schleimhautmelanomen) getestet werden.

3.6.2 Operative- oder stereotaktisch lokal ablativ Therapie von Fernmetastasen

Jeder Patient mit Metastasen eines malignen Melanoms Stadium IV bedarf einer interdisziplinären Entscheidung zur Indikation einer eventuell operativen Therapie.

Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als Nullresektion machbar ist und

- kein inakzeptables funktionelles Defizit zu erwarten ist.
- positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfrenen Intervalls)
- andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder wenig erfolgversprechend sind.

Alternativ kann bei Oligometastasen oder Oligoprogress auch eine stereotaktische Strahlentherapie mit wenigen Fraktionen und hohen, ablativen Einzeldosen sowohl cerebral als auch extracerebral (SBRT) verabreicht werden.

3.6.3 Medikamentöse Therapie Stadium IV

3.6.3.1 Adjuvante medikamentöse Therapie

siehe oben.

3.6.3.2 Therapie mit Signaltransfunktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor, c-kit-Inhibitor)

Bei 40-60% der Melanome werden Mutationen in BRAF detektiert. 90% dieser Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch von Valin durch Glutamat (BRAF V600E). Seltener sind andere BRAF-Inhibitor-sensitive Mutationen wie BRAF V600K vorliegend. Dies führt zu einer konstitutiven Aktivierung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges, der relevant für die Tumorentwicklung und Progression des Melanoms ist.

Bei BRAF-V600-Mutation kann eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden. Aufgrund der Daten aus der Secombit- bzw. Dreamseq-Studie soll nach begonnener Therapie mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren nach Möglichkeit nach 8-12 Wochen auf eine kombinierte Immuntherapie umgestellt werden.

C-KIT-Inhibitoren:

Bisherige Beobachtungen aus Phase-2-Studien sprechen dafür, dass Patienten mit C-KIT-Mutationen auf eine Behandlung mit einem C-KIT-Kinaseinhibitor ansprechen können. Patienten mit einer C-KIT-Mutation im Exon 11 bzw. im Exon 13 sprachen am besten auf Imatinib an. Eine C-KIT-Mutation findet sich selten, am ehesten bei akral-lentiginösen oder bei Schleimhautmelanomen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ödeme, Fatigue, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Nausea, Neutropenie und Leberenzymhöhung.

3.6.3.3 Immuntherapie im Stadium IV

Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Prinzipiell soll dem Patienten/der Patientin eine kombinierte Immuntherapie (Ipilimumab und Nivolumab) unabhängig vom Mutationsstatus angeboten werden, da diese Behandlung die besten Langzeitdaten aufweist. Bei Patienten mit high need einer Therapie, reduziertem AZ, Co-Morbiditäten etc. können Alternativen überlegt werden. In wie weit die sogenannte flip dose (1mg/kg/KG Ipilimumab und 3mg/kg/KG Nivolumab) als gleichwertig zur Standardtherapie angesehen werden kann, ist derzeit nicht eindeutig belegt, wenngleich es Hinweise für eine ähnliche Wirksamkeit bei deutlich weniger Nebenwirkungen gibt.

Die Monotherapie mit PD-1 Antikörpern bzw. mit Ipilimumab stellen Alternativen dar.

In der RELA 047 Studie wurde in einer weltweiten, randomisierten, verblindeten Studie Nivolumab 480mg mit einer Kombination Nivolumab 480 mg+ Relatlimab 160mg (LAG 3 Antikörper) im Stadium IV verglichen. Das PFS lag nach 24 Monaten in der Kombination bei 38,5% vs. 29% Monotherapie, das OS lag nach 36 Monaten bei 55,8% vs. 48,8%. Die ORR war in der Kombinationsgruppe bei 43,1% vs. 32,6% nach einem med. follow up von 19,3 Monaten. Diese Daten führten 2022 zu einer Zulassung von Opdualag bei nicht resezierbaren oder metastasiertem Melanom mit PD-L1 Expression < 1% als 1st line Therapie. Insgesamt sind PFS und OS-Daten schlechter als bei der komb. Immuntherapie, allerdings deutlich besser

als bei der Monotherapie. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zur komb. Immuntherapie deutlich geringer ausgeprägt, sodaß diese Behandlung eine sehr gute Alternative darstellt.

In einer Phase II Studie zeigte die Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib ein Ansprechen von etwas über 30% bei 2nd oder 3rd line Therapien, sodass diese Kombination als off-label-Therapie nach Ausschöpfung der Standardbehandlungen angeboten werden kann.

3.6.3.4 Chemotherapie

Sämtliche Chemotherapieschemata, egal ob Mono- oder Chemotherapie, hatten Ansprechraten, die zwischen 10 und 15% lagen. Überlebensvorteile konnten dabei keine bewiesen werden. Aus diesem Grund sollten die Therapien mit Chemotherapeutika nur bei fehlender Sinnhaftigkeit von Signaltransduktionsinhibitoren oder Antikörper Verwendung finden.

3.6.4 Radiotherapie von Fernmetastasen

Die allgemeine Datenlage zur Indikation einer Radiatio im Stadium IV eines Melanoms ist insgesamt unzureichend. Es existieren keine systematischen, randomisierten multizentrischen Studie zu diesem Thema. Die Empfehlungen leiten sich durch retrospektive Fallserien ab. Keine dieser Untersuchungen verfügte über eine Vergleichsgruppe. Eine Erklärung über das Fehlen größerer systematischer Untersuchungen die Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad erlauben würden, könnte das in den letzten 30 Jahren des letzten Jahrhunderts auf-gestellte Dogma sein, beim Melanom würde es sich um einen grundsätzlich nicht strahlensensiblen Tumor handeln. Diese Einschätzung kann nach den vorliegenden Daten nicht aufrecht erhalten werden.

Grundsätzlich eignen sich oberflächliche Strukturen wie z.B. Haut-, Lymphknotenmetastasen oder auch Knochenmetastasen für eine radiatio, wobei in der Regel eine Kombinationstherapie angestrebt werden sollte.

3.6.5 Therapie von Knochenmetastasen:

Medikamentöse Therapie:

Patienten mit ossären Metastasen sollten Amino-Bisphosphonate oder den Rank-ligand-Inhibitor erhalten (Ibantrонат, Bamatronat, Zoltronsäure oder Denosumab).

Radiotherapie:

Zur Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und zur Prävention von lokalen Komplikationen sollte bei Patienten mit ossärer Metastasierung eine Bestrahlungstherapie mit wenigen, hohen Einzeldosen diskutiert werden.

3.6.6 Therapie von Lebermetastasen

Resektion von Lebermetastasen

Bei Patienten mit limitierter Lebermetastasierung kann die Option einer Metastasektomie geprüft werden, sofern sie einer Nullresektion zuführbar sind.

Lokaltherapeutische Verfahren

Abblations-, Infusions-, Perfusions- und/oder Embolisationsstrategien zeigten in Studien mit niedrigem Evidenzlevel klinisches Ansprechen, jedoch keine grundlegende Prognoseverbesserung und können in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen und deren Lokalisation angewendet werden.

3.6.7 Therapie von Hirnmetastasen

3.6.7.1 Chirurgie und Strahlentherapie

Eine Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung sollte bei begrenzter Metastasierung eingesetzt werden. Diese Methoden verbessern die lokale Tumorkontrolle und können bei Patienten mit singulären Metastasen das Überleben verlängern. Eine Ganzhirnbestrahlung sollte bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen angeboten werden, wenn die erwartete Lebenszeit länger als 3 Monate beträgt. Einer stereotaktischen Strahlentherapie sollte, wenn möglich, bei limitierter Anzahl von Hirnmetastasen (1 bis circa 10) der Vorzug vor der Ganzhirnbestrahlung gegeben werden, da sie lokal effektiver ist und mit weniger Nebenwirkungen einhergeht. Unter Umständen sind bei Auftreten von Rezidiv-Hirnmetastasen in bisher unbehandelten Arealen wiederholte stereotaktische Behandlungen möglich. Eine lokale Re-Bestrahlung kann in Einzelfällen auch sinnvoll sein.

Zu den negativprognostischen Faktoren zählen erhöhte Werte von LDH und S100B, das Vorliegen einer extracranialen Metastasierung und eine neurologische Symptomatik. Die Anzahl der Hirnmetastasen korreliert signifikant mit einem schlechteren medianen Überleben. Weiters ist fortgeschrittenes Alter, kurzes Intervall zwischen Primärdiagnose und Zeitpunkt des Auftretens von Hirnmetastasen prognostisch signifikant.

3.6.7.2 Radiotherapie in Kombination mit Ipilimumab

Bei Hirnmetastasen kann eine Kombinationstherapie von Strahlentherapie und CTLA-4 bzw. PD-1 Antikörpern eingesetzt werden. Es gibt keine Hinweise für eine erhöhte Toxizität.

3.6.7.3 Radiotherapie in Kombination mit BRAF-Inhibitoren

Eine Kombination von Radiotherapie und BRAF Inhibitoren ist möglich, sollte soweit machbar aber sequentiell erfolgen.

Durch die Kombination kommt es zu einer erhöhten Strahlensensitivität die durch eine Reihe von Kasuistiken und retrospektiven Analysen untermauert ist wenngleich klinische, randomisierte Studien fehlen. In der bislang größten Übersicht beschreibt Hecht eine erhöhte Toxizität bei Ganzhirnbestrahlungen in Kombination versus alleinig bestrahlten Patienten. Bei stereotaktisch bestrahlten Patienten traten keinerlei Hautreaktionen auf. Dabei scheint die Höhe der Einzeldosis und der zeitliche Zusammenhang eine wichtige Rolle zu spielen. Die ECOG empfiehlt eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren 3 Tage vor und zumindest 3 Tage nach einer normofraktionierten großvolumigen und 1 Tag vor bzw. nach einer kleinvolumigen Bestrahlung zu pausieren.

Ganzhirnbestrahlungen sollten nur in Ausnahmefällen angedacht werden (ausgeprägt symptomatische Patienten).

3.6.7.4 Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen

Patienten mit Hirnmetastasen kann eine systemische Therapie analog zu den Empfehlungen bei Metastasierungen anderer viszeraler Organe angeboten werden.

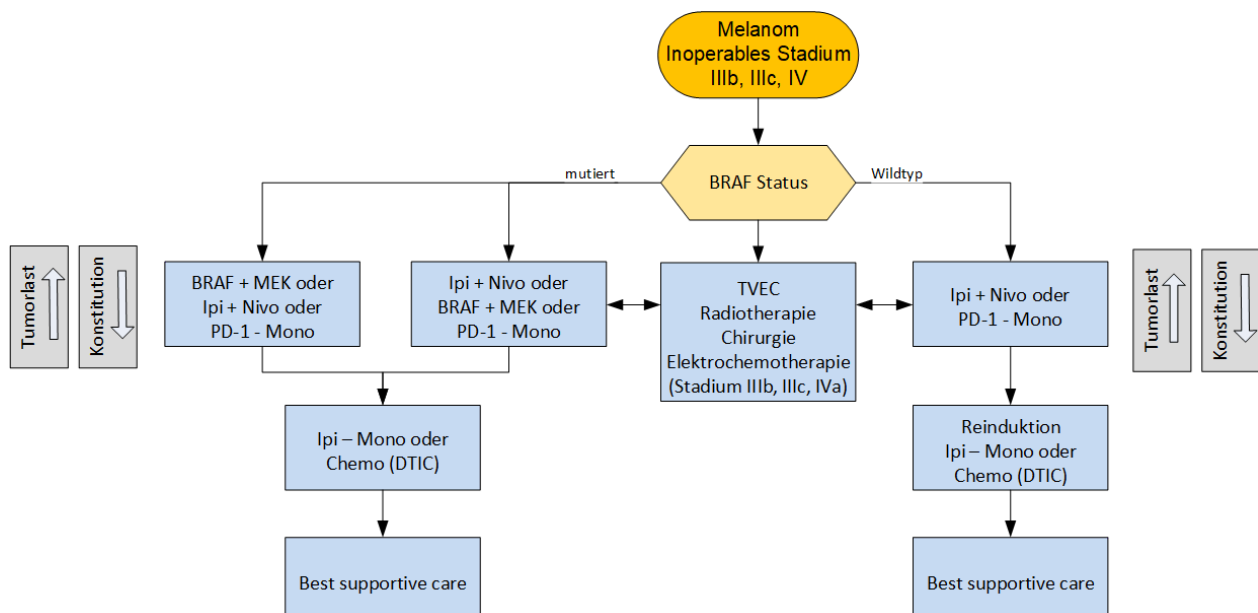
Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen. Die Blut-Hirn-Schranke ist bei Hirnmetastasen wahrscheinlich nicht intakt, daher ergibt sich kein sicherer Vorteil für liquorgängige Medikamente.

Auch die neuen Signaltransduktionshemmer weisen eine Wirksamkeit im cerebralen Bereich auf, wenngleich diese nicht so ausgeprägt ist wie bei den viszeralen Metastasen. Eine Studie von Dummer zeigte in einer retrospektiven Studie bei 37% der Patienten eine mehr als 30%ige Reduktion des Tumolvolumen und ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,9 Monaten sowie ein durchschnittliches Überleben von 5,3 Monaten. Auch für Dabrafenib liegen ähnliche Daten vor.

Bei dem Anti CTLA-4 Antikörper Ipilimumab konnte zumindest in retrospektiven Daten ebenfalls eine Wirkung im Hirnbereich dargestellt werden, wenngleich es aber auch ein schlechteres Ansprechen wie bei den viszeralen Metastasen zeigte.

PD-1 Antikörper sind ebenfalls gut wirksam was mittlerweile in zahlreichen Studien belegt ist. Die Kombination von PD-1 und CTLA-4 Antikörper sollte wie bei den viszeralen Metastasen Therapie der ersten Wahl sein. Eine Kombination mit stereotaktischer Bestrahlung erscheint sicher und verbessert das Überleben wesentlich (auch wenn hier größere randomisierte Studien fehlen).

3.7 Behandlungsalgorithmus



4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Nachsorgeempfehlung von Melanompatienten mod. nach ÖGDV 2018

Stadium	Körperliche Untersuchung				Lymphknoten-Sonographie			Labor: S100B, LDH			Bildgebung: CT Stamm, MRT, Schädel, ev. PET-CT		
	Jahr 1-3	Jahr 4-6	Jahr 6-10	> 10 Jahre	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6-10	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6-10	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6-10
Initiales Staging (nicht bei MM in situ)	X				X			X					
0 (Tis) (MM in situ)	12mtl	12mtl	12mtl	12mtl	---	---	---	---	---	---	---	---	---
IA (MM < 0,8mm, keine Ulzeration)	6mtl	12mtl	12mtl	12mtl	---			---	---	---	---	---	---
IB-IIA (MM < 0,8mm, mit Ulzeration bzw. MM > 0,8mm ohne Ulzeration)	3mtl	6mtl	6-12 mtl	12mtl	6mtl	---	---	6mtl	---	---	---	---	---
IIB-IIIC (MM > 4mm mit Ulzeration bzw. bei SLN+ oder LK-Meta (unabhängig von der Tumordicke))	3mtl	3mtl	6mtl	12mtl	3mtl	6mtl	---	3mtl	6mtl	---	6mtl	optional	---
IIID (MM > 4mm mit Ulzeration, mehr als 4 LK-Metastasen)	3mtl	3mtl	6mtl	12mtl	3mtl	6mtl	---	3mtl	6mtl	---	1.-2. Jahr 3mtl	3.-5. Jahr 6mtl	---
IV (R0-reseziert, CR unter Therapie)	3mtl	3mtl	6mtl	12mtl	3mtl	6mtl	---	3mtl	6mtl	---	1.-2. Jahr 3mtl	3.-5. Jahr 6mtl	---
IV (M1a-M1d) (Fernmetastasen)	12-wöchentliches Staging als Standard bzw. individuell je nach Befunden und Progredienz (CT Stamm, MRT Schädel, ev. PET-CT)												

Initiales Staging:

Stad. IB-IIA: Lymphknotensonographie + S100

ab Stad. IIB: Lymphknotensonographie + S100 + Bildgebung

Körperliche Untersuchung:

Anamnese, komplette Inspektion der Haut, Palpation der Narbe, des Lymphabstromgebietes und der Lymphknotenstationen

S-100:

Bei erhöhten Werten in 4 Wochen wiederholen, bei Persistenz weitere Abklärung mittels Bildgebung

5.2 Begleitende Kontrollen bei Signaltransduktionshemmern

Diese Patienten sollten monatlich klinisch kontrolliert werden, weiters werden regelmäßige Laborkontrollen sowie EKG-Kontrollen empfohlen.

Aufgrund der möglichen Malignomentwicklung der Cutis sollten alle 3 Monate Kontrollen durch den dermatologischen Facharzt erfolgen.

Eine bildgebende Beurteilung des Therapieerfolges sollte frühestens 6 Wochen nach Beginn der Behandlung und anschließend alle 3 Monate durchgeführt werden.

Häufigste Nebenwirkungen: Arthralgien, Exantheme, Alopezie, Fatigue, Photosensitivität, Nausea, Pruritus, Papillome und Plattenepithelkarzinome vom Keratoakanthomtyp.

5.3 Begleitende Kontrollen bei Behandlung mit Immuntherapie

Hier sollten am Beginn und bei jeder Applikation Blutbild, Leber- und Nieren-funktionsparameter sowie hormonelle Parameter (ACTH, TSH, T3, T4) kontrolliert werden. Bedenken sollte man auch, dass eine erste bildgebende Kontrolle frühestens nach 12 Wochen erfolgen sollte, da es häufig erst zu einem relativ späten Ansprechen auf diese Therapie kommt und dieses erst auch unter Umständen nach 16 Wochen objektivierbar ist. Bei Ansprechen des Patienten werden in weiterer Folge dreimonatliche bildgebende Kontrollen empfohlen, dazwischen sollten klinische Kontrollen abhängig vom Verlauf und Allgemeinzustand des Patienten durchgeführt werden.

Häufigste Nebenwirkungen: Exantheme, Colitis, Hepatitis, Hypophysitis und neurologische Komplikationen

5.4 Begleitende Kontrollen bei Monochemotherapie

Hier können die Kontrollen individuell gestaltet werden und sollten in einem Zeitraum von 6-12 Wochen abhängig vom Ansprechen des Patienten und von den therapeutischen Alternativen sowie von der Toleranz der Therapie erfolgen.

Häufigste Nebenwirkungen von Dacarbazin und Temozolomid: Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Panzytopenie.

5.5 Begleitende Kontrollen bei Polychemotherapieschema

Kontrollen sollen wie bei der Monochemotherapie individuell eingesetzt werden.

Im klinischen Alltag erhalten vor allem Patienten mit hoher Tumorlast und rascher Metastasierungs-dynamik Polychemotherapieschemata. Eines der häufigsten verwendeten Polychemotherapieschemata ist das CarboTax-Schema, das in einer randomisierten Studie ein relativ langes progressionsfreies Überleben von 4 Monaten zeigt (Hauschild et al 2009).

Nebenwirkungen: Alopezie, Arthralgien, Fatigue, sensible Neuropathie und Panzytopenie, pseudoallergische Reaktionen.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation der Melanompatientinnen in der Hautakte in celsius37.

Qualitätsparameter:

- Anzahl der neudiagnostizierten Patienten/Jahr
- Rezidiv von Lymphknotenmetastasen nach Zustand Lymphknotendisektion
- Überleben Stadium IV nach 1, 3 und 5 Jahren
- Metastasenprogress nach Lymphknotendisektion

7 Literatur/Quellenangaben

Leitlinienprogramm Onkologie, S-3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 Juli 2020.

Kirkwood JM et al., Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nature Medicine* volume 29, pages2835–2843 (2023).

Arance A. et al., Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 1;41(1):75-85.

Ascierto PA et al., Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):212-221. doi: 10.1200/JCO.21.02961.

Killock, D. DREAMseq of therapy for BRAF-mutant melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 20, 1 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00708-z>.

Dobos, G., Farmer, K., Gutzmer, R. et al. *Onkologe* (2018) 24: 453. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0379-y>.

Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie: Nachsorgeempfehlungen beim Melanom.

Varey AHR, Goumas C, Hong AM, et al. Neurotropic melanoma: an analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol* 2017; 30:1538.

Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014; 120:1369.

Anhang: Chemotherapieprotokolle
Übersicht Monochemotherapien für das metastasierte Melanom

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

Übersicht verschiedener Polychemotherapie-Schemata für das metastasierte Melanom

Schema	Dosierung
CarboTax-Schema	Carboplatin AUC6 i.v. Paclitaxel 225 mg/m ² i.v. d1q21, ab 5. Zyklus Dosisreduktion (C AUC5/P 175 mg/m ²)
GemTreo-Schema	Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. Tremosulfan 3500 mg/m ² i.v. d1,d8q28

Quelle: S2 Leitlinien Melanom, 2007

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

Übersicht Signaltransduktionsinhibitoren

Wirkstoff	Dosierung
Dabrafenib	150mg 2 x tgl. p.o. kontinuierlich
Trametinib	2mg 1 x tgl. p.o. kontinuierlich
Encorafenib	75mg, 1 x 6 tgl. p.o.
Binimetinib	15mg, 2 x 3 tgl. p.o.

Übersicht Immuntherapie

Wirkstoff	Dosierung
Ipilimumab (Yervoy®)	3mg/kg/KG 4x alle 21 Tage
Nivolumab (Opdivo®)	240mg alle 14 Tage oder 480mg alle 28 Tage i.v.
Pembrolizumab (Keytruda®)	200mg alle 21 Tage oder 400mg alle 42 Tage i.v.

Anhang: Studienblatt (optional)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
