



Malignes Melanom

Empfehlungen
zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge

Autoren:

G. Fierlbeck
H. Breuninger
S. Frieese
C. Garbe
R.-D. Kortmann
M. Laniado
M. Partsch
M. Rohrbach
B. Sobottka
W. Stroebel

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung der
Hoffmann-La Roche AG
Grenzach-Wyhlen

Juli 1997

Serie „Therapieleitlinien“ des ITZ Tübingen**Bereits erschienen:**

- Schmerztherapie (8. Aufl., April 1995)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Penis-Karzinom (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Bronchialkarzinom (1. Aufl., August 1995)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (1. Aufl., Oktober 1995/vergriffen)
- Mammakarzinom (1. Aufl., Dezember 1995/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Aufklärungsstandards (1. Aufl., Oktober 1996)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)

Im Druck:

- Schmerztherapie (9. Auflage)
- Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse)

In Vorbereitung

- Mammakarzinom (2. Aufl.)
- Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2. Aufl.)
- Bronchialkarzinom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Peniskarzinom (2. Aufl.)
- HCC und Gallengangstumoren
- Urologische Neoplasien:
 - Prostatakarzinom
 - Nierenzellkarzinom
 - Blasenkarzinom
- Haematologische Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Mund-, Hals- und Gesichtstumoren
- Sarkome
- Neoplasien der Schilddrüse
- Supportive Therapie

Impressum:**Herausgeber:**

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-85235/ -85236/ -85237
Telefax: (07071) 29-5225

Redaktion:

Priv. Doz. Dr. med G. Fierlbeck, Sprecher der Arbeitsgruppe „Malignes Melanom“
Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund, Sekretär des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen
Helmut Braunwald, Geschäftsführer des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluß auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

1. Auflage Juli 1997

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie Empfehlungen für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten bei bestimmten Tumorerkrankungen zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Leitlinie neue Gesichtspunkte in der Behandlung einer bestimmten Tumorerkrankung ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen neu aufgelegten Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Trotz dieser Leitlinien werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinäre Tumorkonferenz erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29-8 52 35 und Telefax 0 70 71/29-52 25.

Professor Dr. M. Bamberg
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



I.	Malignes Melanom der Haut und der angrenzenden Schleimhäute	
A.	Inzidenz und Ätiologie	1
B.	Pathologie	1
1.	Histologie	1
2.	TNM-Klassifikation	2
3.	Klinische Stadieneinteilung	2
C.	Prognose	3
D.	Diagnostik	3
1.	Diagnose und Differentialdiagnose des Primärtumors	3
2.	Ausbreitungsdiagnostik (staging)	4
E.	Therapie	5
1.	Therapie im Stadium Ia, Ib, IIa und IIb	5
1.1	Exzision des Primärtumors	5
1.2	Elektive Lymphadenektomie	5
1.3	Primäre Strahlentherapie	5
1.4	Adjuvante Therapie im klinischen Stadium IIa und IIb	6
2.	Therapie im Stadium IIIa und IIIb	6
2.1	Primäre Therapie	6
2.2	Adjuvante Therapie	7
3.	Therapie im Stadium IV	7
3.1	Operative Behandlung	7
3.2	Strahlentherapie	7
3.2.1	Skelettmetastasen	7
3.2.2	Befallene Lymphknotenregionen	8
3.2.3	Hirnmetastasen	8
3.3	Hyperthermie	9
3.4	Chemotherapie	10
3.5	Immuntherapie und Chemoimmuntherapie	11
F.	Nachsorge	12
1.	Kooperative Nachsorge	12
2.	Nachsorgeprogramm	13
G.	Studien	15
1.	Adjuvante Therapiestudien	15
2.	Palliative Therapiestudien	15

H.	Anhang: Staging – Nachsorgeschemata	16
1.	Lokoregionäre Lymphknoten	16
2.	Lunge	17
3.	Abdomen	17
4.	Zerebrum	17
5.	Skelett	18
6.	Spezielle Skelettregionen	18
II.	Malignes Aderhautmelanom	
A.	Einleitung	21
B.	Pathologie	22
1.	Histopathologie	22
2.	Klinik	22
3.	Prognose	22
C.	Diagnostik	23
1.	Diagnose und Differentialdiagnose	23
2.	Ausbreitungsdiagnostik (staging)	24
D.	Therapie	24
1.	Kontrolle	24
2.	Brachytherapie	25
3.	Teletherapie	25
4.	Chirurgische Therapie	26
5.	Photokoagulation	26
6.	Transpupillare Thermotherapie	26
7.	Fernmetastasen	26
E.	Nachsorge	26
III.	Literatur	27
IV.	Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Malignes Melanom“	29

I. Malignes Melanom der Haut und der angrenzenden Schleimhäute

A. Inzidenz und Ätiologie

Das maligne Melanom weist eine schnelle Häufigkeitszunahme auf. Dramatische Häufigkeitszunahmen sind in Ländern mit hoher UV-Einstrahlung zu beobachten, besonders in Australien und Neuseeland. Seit den 70er Jahren wird in Deutschland mit einer Verdoppelung der Inzidenz alle 10 Jahre gerechnet. Die aktuelle Inzidenz liegt zwischen 10 und 15 Fällen/100.000 Einwohner und Jahr (Australien 40–60/100.000/Jahr). Ungefähr die Hälfte der Melanompatienten sind jünger als 50 Jahre. Es erkranken etwas mehr Frauen als Männer, das Geschlechtsverhältnis in der BRD beträgt 55 zu 45%.

Die Ätiologie der malignen Transformation ist unbekannt. In der weißen Bevölkerung liegt die Inzidenz 10- bis 100-fach höher als bei Afrikanern. Eine genetische Disposition wird durch Befunde zum atypischen Nävussyndrom und familiären Vorkommen von Melanomen (5% aller Melanome) belegt. Eine negative Korrelation besteht in der weißen Bevölkerung zwischen dem Grad der Pigmentation, eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Pigmentzellnävi und der Melanominzidenz. In Fallkontrollstudien wurde ermittelt, daß Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter das relative Risiko für die Entwicklung von Melanomen erhöhen. Insgesamt ist die Bedeutung von UVA- und UVB-Licht bis heute nicht gänzlich geklärt, bei genetisch disponierten Individuen wird UV-Licht allgemein als Promoter angesehen.

Pigmentzellnävi

Sonne

B. Pathologie

1. Histologie

Klinisch und histologisch lassen sich 4 Typen des malignen Melanoms voneinander abgrenzen:

1. das superfiziell-spreitende Melanom (SSM, ca. 60%, mittleres Erkrankungsalter ca. 50 Jahre),
2. das noduläre Melanom (NM, ca. 20%, mittleres Erkrankungsalter ca. 55 J.),
3. das Lentigo-maligna-Melanom (LMM, ca. 10%, mittleres Erkrankungsalter ca. 65 J.) und
4. das akrolentiginöse Melanom (ALM, ca. 5%, mittleres Erkrankungsalter ca. 65 J.).

Einige Melanome lassen sich nicht klassifizieren oder repräsentieren Mischformen. Klinische Sonderformen sind amelanotische Melanome, desmoplastische Melanome, Schleimhautmelanome und andere extrakutane Melanome, die etwa 5% aller Melanome ausmachen.



2. TNM-Klassifikation (Tabelle 1)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

pT	Primärtumor		
pT1	Tumordicke	≤ 0,75 mm	bei fehlender Angabe zur Tumordicke: Invasionslevel II
pT2	Tumordicke	0,76–1,5 mm	bei fehlender Angabe zur Tumordicke: Invasionslevel III
pT3	Tumordicke	1,51–4,0 mm	bei fehlender Angabe zur Tumordicke: Invasionslevel IV
pT4	Tumordicke	> 4,0 mm	bei fehlender Angabe zur Tumordicke: Invasionslevel V
pTa*	Satelliten-Metastasen innerhalb von 2 cm vom Primärtumor (bzw. Lokalrezidiv nach Entfernung mit Sicherheitsabstand)		
pTb*	In-transit-Metastasen vor der regionären Lymphknotenstation		
* Die Attribute a und b sollten, soweit vorhanden, jedem pT (pT 1–4) hinzugefügt werden			
N	Regionäre Metastasen (regionäre LK)		
N1	Metastasen ≤ 3 cm in regionären LK		
N2	Metastasen > 3 cm in regionären LK		
Darüber hinaus ist die Zahl der befallenen LK's anzugeben			
M	Fernmetastasen		
M1 (a)	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären LK		
M1 (b)	Viszerale Metastasen		

3. Klinische Stadieneinteilung (Tabelle 2)

Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung
(nach Empfehlung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft):

Stadium Ia	pT1 (< 0,75 mm)	N0	M0
Stadium Ib	pT2 (0,76–1,5 mm)	N0	M0
Stadium IIa	pT3 (1,51–4,0 mm)	N0	M0
Stadium IIb	pT4 (> 4,0 mm)	N0	M0
Stadium IIIa	pTa, pTb	N0	M0
Stadium IIIb	jedes pT	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1



C. Prognose

Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären Melanom sind:

1. Die vertikale Tumordicke nach *Breslow* am histologischen Präparat ($\leq 0,75$ mm: ca. 97% Zehnjahresüberlebensrate (10-JÜR); 1,5 – 4 mm: ca. 65% 10-JÜR; > 4 mm: ca. 50% 10-JÜR)
2. der Invasionslevel nach Clark (insb. die Unterscheidung zwischen Level II und III)
3. der histologische Typ (ungünstig: primär noduläre Melanome)
4. das Geschlecht (signifikant schlechtere Prognose für Männer)
5. die Tumorlokalisation (ungünstigere Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und behaarten Kopf).

Weitere Faktoren können Ulzerationen, Gefäßeinbrüche, Mitose-Index etc. sein.

Die durchschnittliche 10-Jahresüberlebensrate beim primären Melanom beträgt in Deutschland 75–80%. Ca. 90% der Patienten kommen im Stadium I zur ersten Diagnose, 10% erst im Stadium der Metastasierung. Das maligne Melanom kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen metastasieren. Beim metastasiertem Melanom wird die Prognose von Sitz und Zahl der Metastasen bestimmt, während die prognostischen Faktoren des Primärtumors ihre Bedeutung verloren haben. Etwa zwei Drittel aller Erstmetastasierungen sind zunächst auf das regionäre Lymphabflußgebiet beschränkt.

Eine *regionäre Metastasierung* kann auftreten als

1. Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor)
2. In-transit-Metastasen (in der Haut bis zur ersten LK-Station)
3. regionäre Lymphknotenmetastasierung.

Die Zehnjahresüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei Patienten mit Satelliten- und solchen mit Intransit-Metastasen ca. 25–40% und bei Patienten mit regionären LK-Metastasen ca. 15–30%. Bei *Fernmetastasierung* (Befall von Haut, Subcutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, viscerale Metastasen) ist die Prognose infaust, die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt in der Regel ca. 4–9 Monate. Bevorzugte Organsysteme der Metastasierung sind neben der Haut die Lunge, Lymphknoten, Leber, Hirn, Knochen und Nebennieren mit abnehmender Häufigkeit.

D. Diagnostik

1. Diagnose und Differentialdiagnose des Primärtumors

Die klinische Verdachtsdiagnose wird aufgrund der Anamnese (Neuauftreten, Veränderungen von Pigmentmalen) und Lokalbefundes (ABCD-Regel) gestellt:

Primäres Melanom

Metastasierung



ABCD-Regel

- (A) Asymmetrie;
- (B) Begrenzung unregelmäßig;
- (C) Colorit innerhalb der Läsion variierend;
- (D) Durchmesser größer als 5 mm.

Je mehr dieser Kriterien vorhanden sind, desto stärker der Verdacht.

Zusätzliche Informationen zur Diagnose liefert die Auflichtmikroskopie mit einer Spezifität von ca. 80% und einer Sensitivität von ca. 90%.

Für die prätherapeutische Dickenmessung kann die 20-Mhz-Sonographie eingesetzt werden.

Diagnosesicherung

Die Sicherung der Diagnose erfolgt nach der vollständigen Entfernung des Tumors durch eine qualifizierte histologische Untersuchung und Befundung. In einigen Fällen kann die immunhistologische Diagnostik (z. B. Protein S100; HMB-45, NKI-C3) zusätzlich hilfreich sein. Außer der histologischen Diagnosesicherung sind folgende Angaben erforderlich: Melanomtyp, Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, evtl. Regressionszeichen, Ulceration und Assoziation zu einem Nävuszellnävus.

Differentialdiagnose

Die wichtigsten klinischen Differentialdiagnosen des primären Melanoms sind: Pigmentzellnävi, epitheliale Präkanzerosen und Karzinome der Haut, pigmentiertes Histiocytom, Basaliome und Angiome.

2. Ausbreitungsdiagnostik

Staging

Folgende Untersuchungen werden empfohlen (Schemata siehe Anhang Abb. 1–6, S. 17–21):

- Labor: BSG, BB, LDH, GOT, GPT, AP, g-GT
- Lymphknotensonographie der drainierenden Region(en) (Abb. 1)
- Röntgen-Thorax (Abb. 2)
- Abdomen-Sonographie (Abb. 3)
- CT-Schädel bei Melanomen mit einer Tumordicke > 1,5 mm oder ab klin. Stadium IIIa (Abb. 4)
- Skelettszintigraphie bei Patienten mit klin. Stadium III-IV (Abb. 5)
- spezielle gezielte bildgebende Diagnostik zur weiteren Abklärung unklarer Befunde oder Beschwerden (z. B. Thorax-CT, Abdomen-CT, Skelettszintigraphie) (Abb. 6a – 6g)



E. Therapie

1. Therapie im Stadium Ia, Ib, IIa und IIb

1.1 Exzision des Primärtumors

Primäre dünne maligne Melanome (Tumordicke < 1 mm) sollen mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm exziiert werden.

Primäre dicke maligne Melanome (Tumordicke > 1 mm) sollen mit einem weiten Sicherheitsabstand von 3 cm exziiert werden. Eine Reduktion des Sicherheitsabstandes kann aus Lokalisationsgründen notwendig werden (z.B. Gesicht). Die im Gesicht häufigen Lentigo maligna Melanome können wegen der kontinuierlichen subklinischen Ausbreitung des Lentigo maligna Anteiles mittels der mikrographischen Chirurgie mit einem reduzierten Sicherheitsabstand (3–5 mm) lokal therapiert werden.

Patienten mit atypischen Pigmentnävi, bei denen ein Melanom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, kann zunächst eine operative Entfernung in toto erfolgen, eine Nachexzision mit dem je nach Tumordicke notwendigen Sicherheitsabstand ist bei histologischer Bestätigung des Melanomverdachts zu veranlassen. Die Nachexzision sollte möglichst innerhalb von 4 Wochen erfolgen.

Sicherheitsabstand

atypische
Pigmentnävi

Nachexzision

1.2 Elektive Lymphadenektomie

Ein Vorteil für das allgemeine Überleben wurde bisher in prospektiven Studien am Gesamtkollektiv nicht bewiesen. Aufgrund retrospektiver und matched pair Untersuchungen zeigt sich, daß im Kollektiv der Patienten mit Primärtumoren einer Dicke von 1,5–4 mm (ohne prätherapeutisch nachweisbarer Metastasierung) nach 10 Jahren 10% mehr Patienten überleben, wenn eine prophylaktische regionäre Lymphknotendissektion durchgeführt worden war. Die elektive Lymphadenektomie kann also bei Primärtumoren mit Tumordicken zwischen 1,5–4 mm vorgeschlagen werden. Bei Rumpflokalisationen müssen durch eine Lymphabflußszintigraphie die drainierenden Lymphknotenstationen festgestellt werden. Mit dieser Methode läßt sich auch der „sentinel-node“ bestimmen und ggf. gezielt auf Mikrometastasen untersuchen. Diese Methode ist jedoch noch in der klinischen Prüfung. Sie sollte Patienten angeboten werden, die einen entsprechenden Tumor haben.

Tumordicke
1,5–4 mm

1.3 Primäre Strahlentherapie

Die alleinige Strahlentherapie ist als Primärbehandlung bei malignem Melanom nur in den wenigsten Einzelfällen indiziert, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist. Die Entscheidung über das Zielvolumen, Zielvolumendosis und Bestrahlungstechnik muß daher individuell getroffen werden.

Gesamtdosis/Fraktionierung: Bei makroskopischem Tumor sollten unter Einhaltung eines Sicherheitssaumes von allseits 3 cm lokal 70,0 Gy bei einer Fraktionierung von



5 x 2 Gy pro Woche angestrebt werden. Bei mikroskopischem Resttumor (R1-Resektion) werden 60,0 Gy empfohlen. Die regionären Lymphabstromgebiete werden nicht adjuvant mitbehandelt.

1.4 Adjuvante Therapie im klinischen Stadium IIa und IIb

Unter adjuvanter Therapie wird die prophylaktische Behandlung von Patienten verstanden, die klinisch und labortechnisch tumorfrei sind, bei denen aber eine erhöhte Metastasierungsgefahr besteht. Vor allem bei dicken primären Melanomen (pT4, bei zusätzlich Risikofaktoren auch pT3) ist die Gefahr der Metastasierung groß, so daß für diese Gruppe zur Verhinderung einer Progredienz eine adjuvante Therapie durchaus sinnvoll erscheint.

In Frage kommt eine adjuvante Immuntherapie vor allem mit Interferon alpha (IFN- α). Ebenfalls angewendet werden adjuvante Chemotherapien.

Gesicherte Daten aus randomisierten Studien liegen für niedrig dosiertes IFN- α (bis 6×10^6 I.E. pro Injektion) nicht vor. Mit hohen Dosen IFN- α (10–20 Mio/m²/Tag) zeichnet sich eine Verlängerung des gesamten Überlebens ab (Kirkwood et al. 1997). Im Rahmen multizentrischer Studien wird derzeit die Wirksamkeit von rIFN-beta im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen und von unterschiedlich hohen Dosen IFN-alpha gegen Beobachtung allein geprüft (siehe Kapitel G. Studien, S. 15).

2. Therapie im Stadium IIIa und IIIb

2.1 Primäre Therapie

Bei Patienten im Stadium III kann eine radikale operative Therapie noch kurativ sein. Deshalb ist diese unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit anzustreben.

Bei Satelliten und/oder In-transit-Metastasen (Stad. IIIa) wird empfohlen, diese nach Möglichkeit operativ zu entfernen (scharfe Exzision, Kryotherapie, CO₂- oder Neodym-Yag-Laser-Behandlung). Eine elektive Lymphadenektomie erscheint sinnvoll.

Bei klinischem Nachweis regionärer Lymphknotenmetastasierung (Stad. IIIb) ist eine radikale Lymphadenektomie indiziert.

Im Extremitätenbereich ist die hypertherme Zytostatikaperfusion in therapeutischer Indikation zu erwägen. Bei inoperablem Befund werden von der Extremitätenperfusion mit IFN-alpha, IFN-gamma und Melphalan Ansprechraten bis 90% und krankheitsfreie Intervalle mit Medianwerten bis zu 3,6 Jahren berichtet. Der Einfluß auf die Gesamtüberlebensdauer ist jedoch noch offen.



2.2 Adjuvante Therapie

Aufgrund mehrerer Studien ist die Behandlung mit IFN- α heute als das am besten wirksame adjuvante Behandlungskonzept im Stadium IIb anzusehen. Mit niedrigen Dosen wurde eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Cascinelli 1995) mit höheren Dosen des gesamten Überlebens berichtet (Kirkwood 1997). Über die optimale Dosierung kann derzeit nicht sicher entschieden werden. Die Behandlung mit 3 x 3 Mio. I.E. pro Woche über 2–3 Jahre wurde in den meisten Studien durchgeführt. Eine Alternative könnte die Behandlung mit Vindesin darstellen, die bei einem größeren Kollektiv zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens führte. Hier werden 3 mg/m² KO alle 14 Tage für 6 Monate, dann für weitere 6 Monate alle 3 Wochen und schließlich für weitere 12 Monate alle 4 Wochen angewendet (Retsas 1994). Die Wirksamkeit einer Behandlung mit IFN- α oder eine Kombination von IFN- α und DTIC gegenüber Beobachtung allein bei Patienten mit Lymphknotenmetastasierung (Stadium IIb) wird derzeit multizentrisch geprüft (siehe Kapitel G. Studien, S. 15).

IFN- α

Vindesin

3. Therapie im Stadium IV

Bei Patienten im Stadium IV besteht in der Regel keine kurative Therapiemöglichkeit mehr.

Die Auswahl der Behandlungsmethoden soll unter dem Gesichtspunkt des palliativen Charakters dieser Maßnahmen erfolgen; dabei soll die zu erwartende Belastung des Patienten gegenüber den möglichen Behandlungsergebnissen sorgfältig abgewogen werden.

3.1 Operative Behandlung

Die operative Entfernung einzelner Metastasen bei isoliertem Befall der Lunge, der Leber oder des ZNS hat sich als lebensverlängernd erwiesen und kann im Einzelfall zu langdauernder Remission führen. Darüber hinaus kann die operative Entfernung von Hautmetastasen helfen, Beschwerden vorzubeugen und die psychische Belastung (Stigmatisierung) des Kranken zu mildern.

3.2 Strahlentherapie

3.2.1 Skelettmetastasen

Bei symptomatischen bzw. statikgefährdenden ossären Destruktionen stellt sich die Indikation zur Strahlenbehandlung.

Gesamtdosis/Fraktionierung: 4 x 3,0 Gy pro Woche, 36,0 Gy Zielvolumendosis. Liegen begleitende Weichteiltumoren vor, werden 4 x 2,5 Gy pro Woche bis 45,0 Gy appliziert. Liegen Teile des Rückenmarks im Bestrahlungsfeld: 40 Gy Zielvolumendosis.



3.2.2 Befallene Lymphknotenregionen

Bei Befall von den Lymphknotenregionen im Zervikalbereich supraclavikulär, axillär, inguinal ist zunächst die Operation die Therapie der Wahl. Bei einer Operation non in sano (R1-Resektion) bzw. Inoperabilität stellt sich die Indikation zur Strahlentherapie. Die Indikation muß jedoch auch in Abhängigkeit der klinischen Gesamtsituation getroffen werden. Im Einzelfall wird zusätzlich die Hyperthermie eingesetzt (siehe unten). Gesamtdosis/Fraktionierung: 5 x 1,8 Gy pro Woche, 54,0 Gy Zielvolumendosis.

Bei symptomatischen Lymphknotenmetastasen mediastinal, paraaortal, parailiackal stellt sich die Indikation zur Strahlentherapie auch ohne vorausgehende Operation.

Gesamtdosis/Fraktionierung: 5 x 2,0 Gy pro Woche, 50,0 Gy Zielvolumendosis.

3.2.3 Hirnmetastasen

Unbehandelt sterben fast alle Patienten mit Hirnmetastasen innerhalb von 4 Monaten nach Diagnosestellung. Allgemeingültige Richtlinien für die Behandlung sind nur schwer zu erarbeiten, da systematisch prospektive Untersuchungen mit adäquaten Endpunkten (Überlebenszeit, Rezidivrate im Gehirn, Ansprechen auf Symptome, Qualität der Palliation) kaum vorliegen. Im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen steht die Strahlentherapie. Bei 70–90% aller Patienten beobachtet man ein Ansprechen der häufigsten klinischen Symptome (Kopfschmerzen, Krampfanfälle) ohne daß eine Verlängerung der Überlebenszeit bewiesen werden konnte. Bei solitären Hirnmetastasen scheint jedoch eine lokale Tumorkontrolle die Überlebenszeit positiv zu beeinflussen.

Neben dem Standardtherapiekonzept einer homogenen Ganzhirnbestrahlung werden daher die Patienten mit Hirnmetastasen innerhalb von Behandlungsprotokollen therapiert, die den Stellenwert unterschiedlicher strahlentherapeutischer Methoden klären sollen.

- **Solitäre Hirnmetastasen**

Lokale Tumorkontrolle läßt hier eine Verlängerung der Überlebenszeit erwarten, so daß neben der Strahlentherapie des Ganzhirns die Indikation zu einer lokalen Tumoraufsättigung gestellt wird.

Gesamtdosis/Fraktionierung: 5 x 3,0 Gy/Woche, 30 Gy Zielvolumendosis. Aufsättigung der Metastasenregion bis 45 Gy Zielvolumendosis, alternativ mittels stereotaktischer Einzel- Strahlentherapie.

- **Multiple Hirnmetastasen**

Strahlentherapie des Ganzhirns.

Gesamtdosis/Fraktionierung: 5 x 3,0 Gy/Woche, 30 Gy Zielvolumendosis. Je nach Ausdehnung der Befunde ggf. zusätzliche Aufsättigung der größten Herde mittels stereotaktischer Einzel-Strahlentherapie.



3.3 Hyperthermie

Neben einer hyperthermen Perfusion in Kombination mit Chemotherapie kann zur Wirkungssteigerung einer Strahlenbehandlung eine regionale Hyperthermie eingesetzt werden. In der internationalen Literatur werden verschiedene erfolversprechende Daten veröffentlicht, die eine kombinierte Behandlung, bestehend aus Strahlentherapie und Hyperthermie beschreiben. Die Hyperthermie wird innerhalb von Behandlungsprotokollen eingesetzt.

- **Indikation**

Generell ist die Hyperthermie nur bei vorliegendem, makroskopischem Tumor sinnvoll. Je nach Tumorausdehnung und -lokalisation kommt die Oberflächen- oder Tiefenhyperthermie zum Einsatz.

- **Lymphogene Metastasierung (zervikal, supraklavikulär, axillär oder inguinal).**

Die Hyperthermie wird als Oberflächen- oder Tiefenhyperthermie eingesetzt bei:

- strahlentherapeutisch vorbehandelten Regionen
- ausgedehntem, inoperablem Befall

Es kommt hierbei eine kombinierte radio-/thermotherapeutische Behandlung zum Einsatz. Liegt keine strahlentherapeutische Vorbehandlung vor, wird die oben erwähnte Gesamtdosis und Fraktionierung eingesetzt. Bei strahlentherapeutischer Vorbelastung kann eine erneute Strahlentherapie mit reduzierter Dosis erwogen werden. Die Entscheidung über Höhe der Gesamtdosis und Fraktionierung muß im Einzelfall individuell getroffen werden.

- **Lokalrezidiv oder auch inoperable, ausgedehnte Primärbefunde**

In den Literaturstellen werden Verbesserungen des Ansprechens (2-Jahres-Kontrolle) um den Faktor 1,6 angegeben. In Anbetracht der Verbesserung einer kurativen Chance unter persistierender lokaler Kontrolle aller bekannten Manifestationen ergibt sich die Indikation zur kombinierten Behandlung (Hyperthermie und Strahlentherapie). Da in der Regel keine radiogene Vorbelastung vorliegt, wird die Strahlentherapie mit obengenannter Gesamtdosis und Fraktionierung durchgeführt. Die Entscheidung über den Einsatz der Hyperthermie orientiert sich an der Tumorausdehnung und -lokalisation.

- **Durchführung der Therapie**

Die Hyperthermie wird 2mal pro Woche während der Zeit der Strahlenbehandlung vor der Radiatio durchgeführt. Zwischen 2 Sitzungen sollten mindestens 72 Stunden verstreichen. Anzustreben sind Temperaturen zwischen 40° und 43°C unter weitgehender Schonung des umliegenden Normalgewebes. Die Dauer einer Behandlung umfaßt nach Erreichen von 40°C intratumoraler Temperatur 60 Minuten, maximale Zeit nach Beginn der Behandlung 90 Minuten.



3.4 Chemotherapie

Ein Ansprechen auf Chemotherapien wurde v.a. bei Metastasierung in die Weichteile und die Lungen, z.T. auch in die Leber beschrieben. Immerhin kommt es bei ca. 20%–30% der Patienten unter verschiedenen Mono- bzw. Polychemotherapien zu partiellen oder sogar vollständigen Tumorremissionen, und bei einem anderen Teil der Patienten ist mit einer Krankheitsstabilisierung zu rechnen. Diese Patienten erfahren in der Regel unter der Chemotherapie auch eine Lebensverlängerung.

Als Chemotherapeutika kommt Dacarbazin (DTIC®) in Frage, das in einer Dosierung von 250 mg/m² gelöst in 250 ml isotoner NaCl Lösung als 30-minütige Infusion an 5 aufeinander folgenden Tagen infundiert wird. Die Zyklen werden alle 28 Tagen wiederholt. Ebenfalls möglich ist eine eintägige Therapie mit 850 mg/m² in 28tägigem Zyklus. DTIC ist stark emetogen. Die Therapie erfolgt deshalb unter prophylaktischer Gabe von 8–16 mg Zofran®. Wegen einer möglichen Leuko- und Thrombopenie sind regelmäßige Laborkontrollen durchzuführen. Sehr selten, aber potentiell lebensbedrohlich ist das Auftreten eines Budd-Chiari-Syndroms. Es tritt meistens während des 2. Zyklus auf. Auf folgende Symptomatik ist hinzuweisen:

- Erhöhung von GOT, GPT, γ -GT > 50 U/l, AP > 180 U/l
- Eosinophilie > 8%, abs. Eosinophile > 380/ μ l
- grippeähnliche Symptomatik.

Engmaschige Laborkontrollen v.a. während des zweiten Zyklus sollten durchgeführt werden.

Als Alternative kommt eine Monotherapie mit Vindesin oder mit Fotemustin in Frage, die ambulant durchführbar sind, und die kaum emetogene Nebenwirkungen haben (Tabelle 3). Eine etwas höhere Wirksamkeit haben die Polychemotherapie-Schemata, die in Tabelle 4 angeführt sind.

Tabelle 3: Monotherapien des Malignen Melanoms im Stadium IV

	Dosierung	Erfolgsraten
Dacarbazin	250 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle 3–4 Wochen oder 850 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3–4 Wochen	14–33%
Vindesin	3 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen	15–20%
Fotemustin	100 mg/m ² i.v. Tag 1, 8 und 15 dann 5 Wochen Pause Fortsetzung alle 3 Wochen	20–25% (auch bei Hirnmetastasen)



Tabelle 4: Polychemotherapien des Malignen Melanoms im Stadium IV

	Dosierung	Erfolgsraten
BHD-Schema	BCNU 150 mg/m ² i.v. Tag 1, nur jeden 2. Zyklus Hydroxyurea 1500 mg/m ² p.o. Tag 1–5 DTIC 150 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle 4 Wochen	13–31%
BOLD Schema	Bleomycin 15 mg i.v. Tag 1+4 CCNU 80 mg/m ² p.o. Tag 1 Vincristin 1 mg/m ² i.v. Tag 1+5 DTIC 200 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle 4 Wochen	4–40%
DVP-Schema	DTIC 250 mg/m ² i.v. Tag 1–5 Vindesin 3 mg/ m ² i.v. Tag 1 Cisplatin 100 mg/ m ² i.v. Tag 1 alle 3–4 Wochen oder DTIC 450 mg/ m ² i.v. Tag 1+8 Vindesin 3 mg/ m ² i.v. Tag 1+8 Cisplatin 50 mg/ m ² i.v. Tag 1+8	24–44%
DBCT-Schema	DTIC 220 mg/ m ² i.v. Tag 1–3 BCNU 150 mg/ m ² i.v. Tag 1 alle 6 W. Cisplatin 25 mg/ m ² i.v. Tag 1–3 Tamoxifen 2x 10 mg p.o. täglich alle 3 Wochen	29–55%

3.5 Immuntherapie und Chemoimmuntherapie

Die bisherigen Ergebnisse im klinischen Stadium IV mit „immunmodulierenden“ Verfahren rechtfertigen deren monotherapeutischen Einsatz nicht. Die Monotherapie mit Interferon-alpha oder Interferon-beta oder Interleukin-2 waren bei systemischer Applikation in niedrigen und hohen Dosierungen enttäuschend.

Bei Kombination von IFN- α mit Zytostatika oder IFN- α plus IL-2 plus Zytostatika oder IFN- α und Retinoiden scheinen die Ansprechraten über denen der DTIC-Monotherapie zu liegen.

Die Erfahrungen mit den monoklonalen Antikörpern, es steht der chimäre anti-GD2-Antikörper ch 14.18 zur Verfügung, sind noch gering.

In mehreren Protokollen wird die Wirksamkeit dieser Substanzen geprüft. Patienten können in kontrollierte Studien eingebracht werden (siehe Kap. G. Studien, S. 16).

kontrollierte Studien



F. Nachsorge

1. Kooperative Nachsorge

An der Tübinger Hautklinik wurden seit 1976 mehr als 3.000 Patienten im Rahmen einer Spezialambulanz betreut. Da das Einzugsgebiet der Tübinger Hautklinik groß ist, ist eine engmaschige Nachsorge in Tübingen für die Patienten durch lange Anfahrten sehr beschwerlich und teuer. Aus diesem Grund haben sich seit Jahren die niedergelassenen Fachkollegen an einem kooperativen Nachsorgeprogramm beteiligt. Zur Vereinheitlichung der Nachsorge und Aufrechterhaltung einer standardisierten Nachsorgequalität erhält der Patient bei der Entlassung bzw. nach jeder Nachsorgeuntersuchung in der Klinik einen Nachsorgebrief, der einen Anamnese- und Untersuchungsbogen enthält und an uns zurück geschickt wird.

Aufgaben der Nachsorge

Die Nachsorge erfüllt insbesondere folgende Aufgaben:

- Feststellung der Tumorfreiheit bzw. Früherkennung der Progression
- Psychosoziale Betreuung
- Überwachung des Pigmentsystems zur Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen
- Überwachung einer adjuvanten Therapie
- Sterbebegleitung
- Dokumentation der Krankheitsverläufe
- Datensammlung

Nachsorgedauer

Die Melanomnachsorge erstreckt sich über 10 Jahre nach der ersten operativen Versorgung bzw. nach dem letzten Rezidiv.

Nachsorgeintervalle

In den Stadien I-III werden in den ersten 5 postoperativen Jahren alternierend mit den niedergelassenen Kollegen vierteljährliche und vom 6. bis 10. postoperativen Jahr halbjährliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Abweichungen davon sind möglich. Jedoch muß in den ersten 5 postoperativen Jahren die Nachsorge besonders intensiv sein, da in dieser Zeit 90% der Metastasen diagnostiziert werden. Im Stadium IV sind die Nachsorgeintervalle individuell (Tab. 5).



Tabelle 5: Tumornachsorge bei Melanompatienten

Stadien	Ia, Ib	IIa, IIb	IIIa, IIIb	IV
Röntgen-Thorax	1 x/Jahr	1 x/Jahr	2x/Jahr	individuell
Abdomen-Sonographie	1 x/Jahr	1 x/Jahr	2x/Jahr	individuell
Lymphknoten-Sonographie	1 x/Jahr	2x/Jahr	2x/Jahr	individuell

2. Nachsorgeprogramm

- **Zwischenanamnese**
 Änderung bzw. Neuauftreten oder Exzision von Pigmentherden
 Beschwerden im OP-Gebiet (Narben, Transitstrecke, regionäre Lymphknoten)
 Tumorbezogene oder tumorunabhängige Beschwerden (z. B. Kopfschmerzen, Knochenschmerzen), Gewichtsverlust.
 Medikamenteneinnahme
- **Klinische Untersuchung** der Operationsnarbe, der Transitstrecke, der regionären Lymphknotenstationen sowie der übrigen Lymphknotenstationen
- **Allgemeindermatologische Untersuchung der Haut** und der einsehbaren Schleimhäute hinsichtlich atypischer Nävi, Zweitmelanome und weiterer Hauttumoren
- **Allgemein körperliche tumorbezogene Untersuchung**
- **Labor:** BSG, Leberenzyme, LDH
- **Apparative Diagnostik**
 Eine Ultraschalluntersuchung der hautnahen Lymphknoten wird bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium Ia und Ib einmal jährlich vorgenommen; im Stadium II zweimal jährlich und im Stadium III und IV (besonders IV) bei Bedarf, z. B. unter Therapie, 2 monatig.
 Untersucht werden die drainierenden Lymphknoten (LKs) des direkten Abflußgebietes auch bei unauffälligem Tastbefund. Bei positiven Tastbefunden in anderen LK-Stationen werden auch diese der Untersuchung zugeführt.
 Verwendet wird ein Ultraschallgerät mit einem 7,5-MHz-Schallkopf, der eine Eindringtiefe von etwa 5 cm aufweist. LK-Untersuchungen in tieferen Geweben oder bei sehr adipösen Patienten sind mit 5 MHz möglich. Oberflächliche Subcutanstrukturen stellen sich optimal mit 10 MHz dar. Eine farbcodierte Duplexvorrichtung ist nützlich, jedoch nicht Voraussetzung. Photodokumentiert werden alle auffindbaren Lymphknoten im Abflußgebiet. Sie werden im Längs- und Querschnitt ausgemessen. Dies gilt sowohl für sonomorphologisch unauffällige Lymphknoten



(um eine evtl. spätere Infiltration zu erkennen) als auch für metastasensuspekte Lymphknoten.

Unklare Befunde sollten in 4- bis 6wöchigem Abstand nachkontrolliert werden. Bei verbleibender Unklarheit sind weitere Kontrollen indiziert. Spätestens nach einem halben Jahr sollte die endgültige Befundfestlegung erfolgen – im Interesse des Patienten histologisch gesichert.

Weiterhin werden bei Patienten in Stadien I bis II 1x pro Jahr eine Abdomensonographie und eine Röntgen-Thoraxuntersuchung in 2 Ebenen durchgeführt. Bei Patienten im Stadium III werden diese Untersuchungen mind. 2x pro Jahr, bei Patienten im Stadium IV individuell veranlaßt. Die weitergehende oder engmaschigere Diagnostik erfolgt bei Bedarf zur Abklärung unklarer Befunde oder Beschwerden (z.B. organbezogene Diagnostik, Computertomographie, Kernspintomographie, Szintigraphie).

- **Eigenuntersuchung**

Dem Patienten wird empfohlen, 1x pro Monat eine Eigenuntersuchung durchzuführen (Operationsnarbe, Transitstrecke, Lymphknotenregionen, Pigmentsystem)

- **Psychosoziale Aspekte**

Aufgabe der Nachsorge ist es, die Patienten bei der psychosozialen Rehabilitation zu unterstützen. Durch Mitbetreuung der Ärzte und Sozialdienst im Krankenhaus haben die Patienten die Möglichkeit, ihre Probleme, Ängste und Belastungen zu besprechen. Sie werden beraten und informiert über Rehabilitationsmaßnahmen (Anschlußheilbehandlung oder Nachsorge- Festigungskuren, Ausstellung eines Schwerbehindertenausweises, berufliche Rehabilitation, Berentung). Außerdem kann eine Beratung über finanzielle Erleichterungen bzw. Klärung von Ansprüchen gegenüber Versicherungsträgern erfolgen. Ambulante Hilfe kann vermittelt werden (mobile soziale Hilfsdienste usw.). Es muß individuell geklärt werden, inwieweit ein Patient eine psychosoziale Betreuung wünscht. Auf die Möglichkeit sozialrechtlicher Maßnahmen ist stets hinzuweisen.

- **Sterbebegleitung**

Wenn ein Patient nicht in der Klinik sondern zu Hause sterben möchte, übernimmt die Melanomnachsorgeambulanz die Regelung der Betreuung durch Hausarzt und soziale Hilfsdienste.

- **Datensammlung und Dokumentation**

Regelmäßig werden in der Nachsorgeambulanz alle Melanompatienten in einem Ersterhebungsbogen erfaßt und der Verlauf dokumentiert. Die Daten werden an das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft weitergegeben.



G. Studien

1. Adjuvante Therapiestudien

1.1 Radomisierte Phase-III-Studien

- **„IFN- α 2b intermediate-high-dose vs. intermediate-low-dose vs. Kontrollen“**
Bei dicken Melanomen (Tumordicke ≥ 4 mm) und/oder regionären Lymphknotenmetastasen.
Studienleitung: Dr. A.M. Eggermont, (EORTC Melanoma Cooperative Group Trial 18952).
Lokale Koordination: Prof. Dr. C. Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Sektion Dermatologische Onkologie
Tel.: (07071) 298 71 10, Fax: (07071) 29 51 87
- **„IFN- α vs. IFN- α plus DTIC vs. Kontrollen“**
Im klinischen Stadium IIIb (Lymphknotenmetastasierung) nach radikaler Lymphadenektomie.
Studienleitung: Prof. Dr. C. Garbe, Tübingen (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie)
Tel.: (07071) 298 71 10, Fax: (07071) 29 51 87

2. Palliative Therapiestudien

2.1 Randomisierte Phase-III-Studien

- **„DTIC, IFN- α plus IL-2 vs. DTIC plus IFN- α „**
Im Stadium der Fernmetastasierung, Stadium IV
Studienleitung: Prof. Dr. W. Tilgen. (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie)
Lokale Koordination: Prof. Dr. C. Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen
Tel.: (07071) 298 71 10, Fax: (07071) 29 51 87
- **„DTIC vs. Temozolomide“**
Im Stadium der Fernmetastasierung, Stadium III und IV
Studienleitung: PD Dr. G. Fierlbeck, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung Dermatologie I
Tel.: (07071) 298 45 80, Fax: (07071) 29 45 80



2.2 Kontrollierte Phase-II-Studie

- „**Polychemotherapie nach dem BOLD-Schema (Bleomycin, Oncovin, Lomustin, Dacarbacin) plus IFN- α plus Isotretinoin**“

Im Stadium der Fernmetastasierung (Stadium IV) als Second-line-Therapie.

Studienleitung: PD Dr. G. Fierlbeck, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung Dermatologie I

Tel.: (07071) 298 45 80, Fax: (07071) 29 45 80

2.3 Kontrollierte Phase-Ib-Studie

- „**Monoklonaler Antikörper ch14.18/GM-CSF-IL-2-Fusionsprotein oder ch14.18/IL-2-Fusionsprotein**“

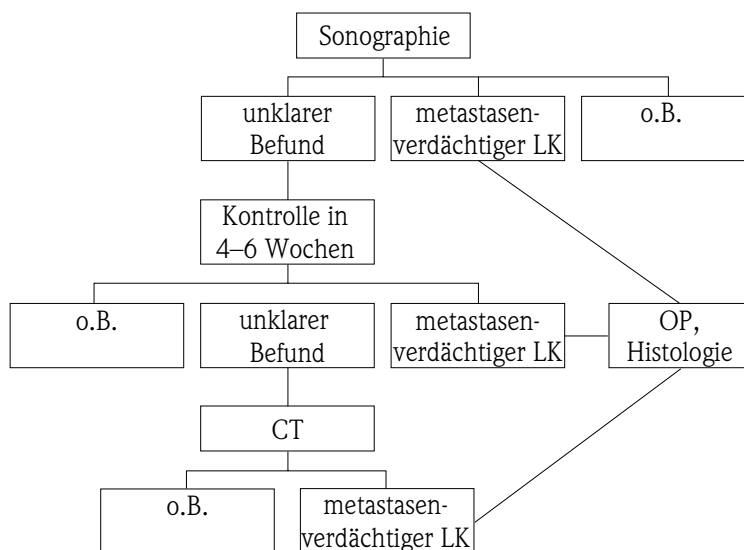
Im Stadium der Fernmetastasierung, Stadium IV

Studienleitung: PD Dr. G. Fierlbeck, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung Dermatologie I

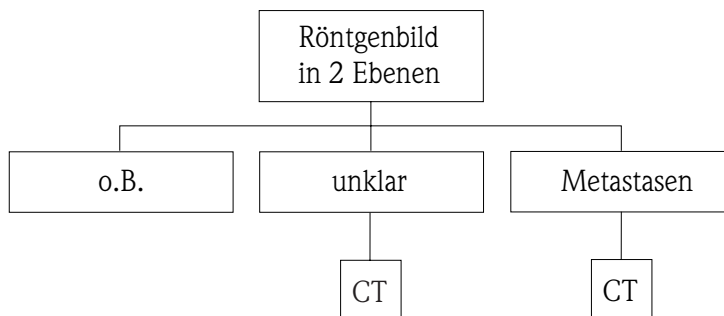
Tel.: (07071) 298 45 80, Fax: (07071) 29 45 80

H. Anhang: Staging – Nachsorgeschemata

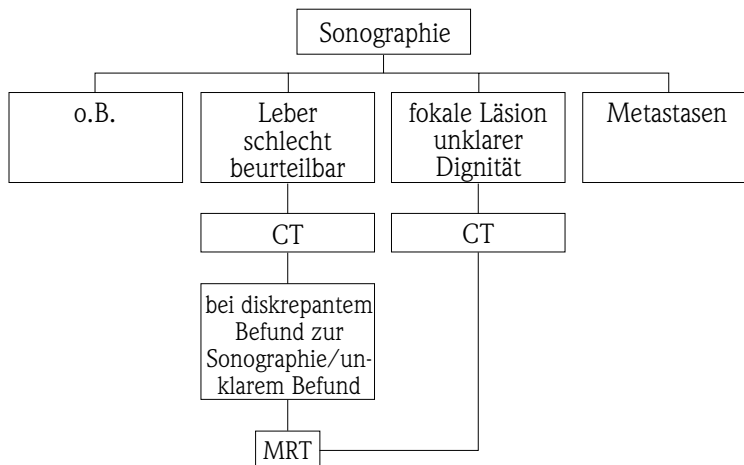
1. Lokoregionäre Lymphknoten (Abb. 1)



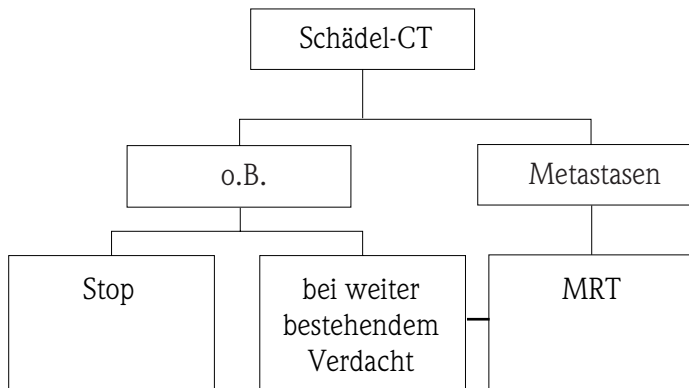
2. Lunge (Abb. 2)



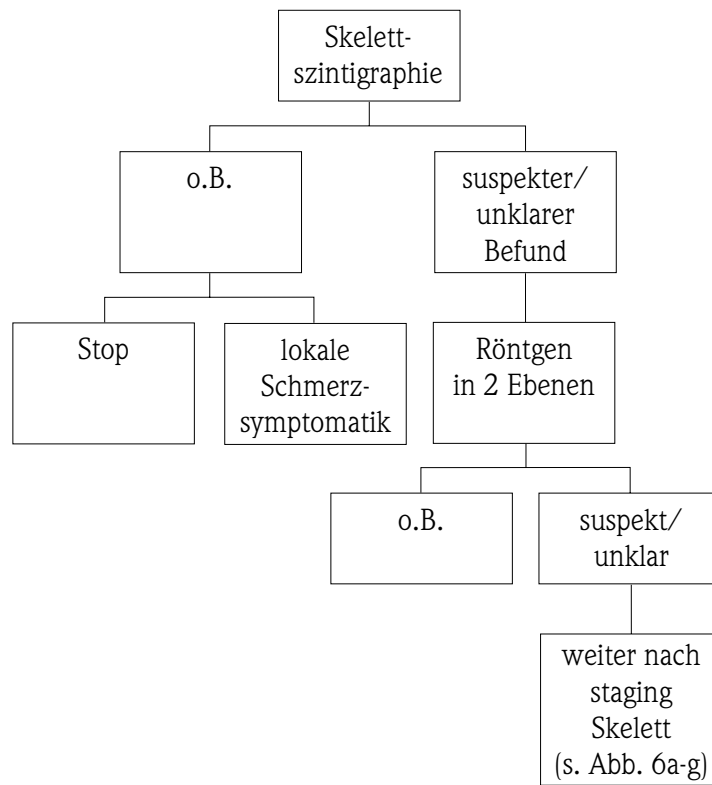
3. Abdomen (Abb. 3)



4. Zerebrum (Abb. 4)



5. Skelett (Abb. 5)



6. Spezielle Skelettregionen (Abb. 6a-6g)

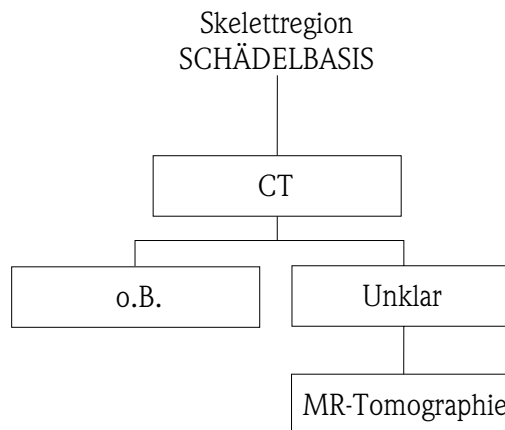


Abb. 6a: Schädelbasis



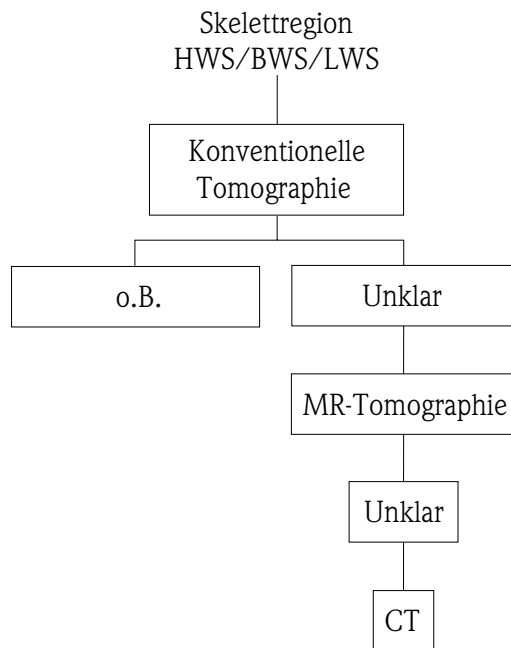


Abb. 6b: HNS/BWS/LWS

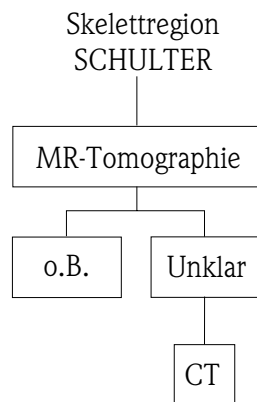


Abb. 6c: Schulter

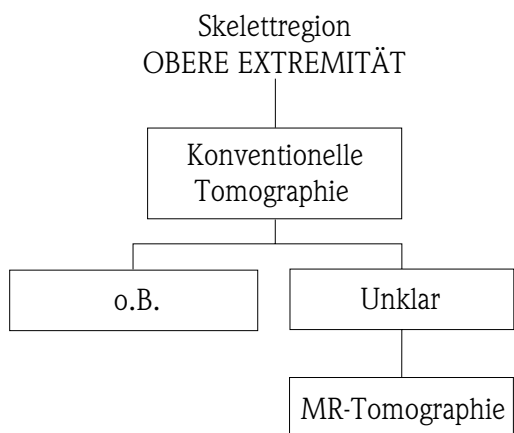


Abb. 6d: Obere Extremität

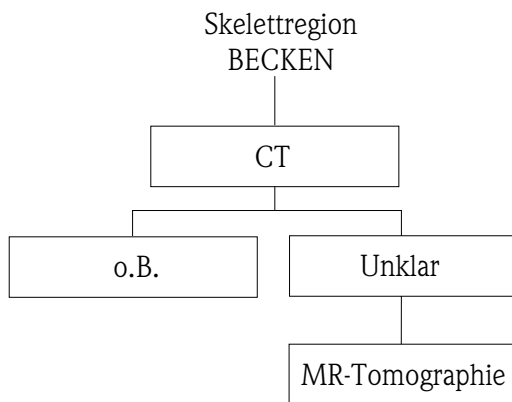


Abb. 6e: Becken

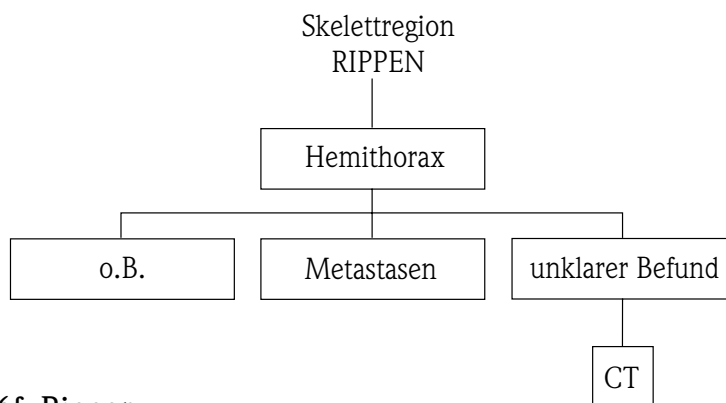


Abb. 6f: Rippen



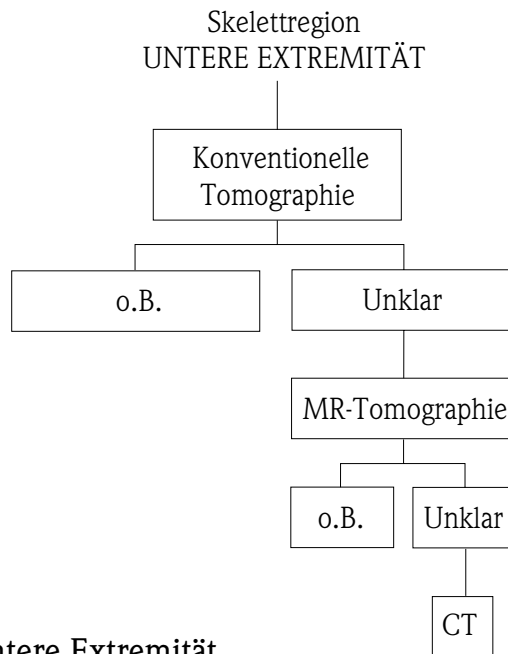


Abb. 6g: Untere Extremität

II. Malignes Aderhautmelanom

A. Einleitung

Das maligne Aderhautmelanom ist eine bösartige Neoplasie, welche von den neuroektodermalen Melanozyten innerhalb der Uvea ausgeht. Die Ätiologie ist noch ungeklärt. Das maligne Aderhautmelanom ist der häufigste primäre maligne intraokulare Tumor mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 0,5 bis 1 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Eine Zunahme der Inzidenz wurde in den letzten Jahren nicht beobachtet. Das rechte und das linke Auge sind gleich häufig betroffen, das beidseitige Aderhautmelanom ist extrem selten (0,18% aller uvealen Melanome). Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose liegt zwischen 55 und 63 Jahren (1). Die Erkrankung betrifft fast ausschließlich Angehörige der weißen Rasse. Sonnenexposition hat wahrscheinlich keine ätiologische Bedeutung (2). Eine hereditäre Prädisposition ist nicht bekannt. Es wurde über eine Assoziation von uvealen und kutanen Melanomen berichtet.

B. Pathologie

1. Histopathologie

Das Aderhautmelanom zeigt eine Bevorzugung der posterioren Uvea, etwa 30% sind auf den hinteren Pol beschränkt, dabei wird die Papille von etwa 25% der Tumoren tangiert. Etwa 25% der Melanome erfassen die hintere und mittlere Uvea. Etwa 50% der Tumoren haben eine Prominenz bis 10mm. Mc Lean (3) unterscheidet in einer Modifikation der Klassifikation von Callender Spindelzell-, Epitheloidzell- und gemischtzellige Melanome. (Die früher gebräuchliche Unterscheidung zwischen Spindelzell-A- und Spindelzell-B-Melanomen ist fallengelassen worden). Die meisten Aderhautmelanome zeigen ein endophytisches Wachstum (glaskörperwärts). Häufig (ca. 60% der Melanome) kommt es zu einer Penetration der Bruchschens Membran und Ausbildung eines Stauschlaucheffektes (Stauung vor allem der venösen Tumorgefäße).

2. Klinik

Die Beschwerden sind überwiegend durch die Lage des Tumors und durch die Ausdehnung der Begleitablätio mit daraus resultierenden Funktionseinschränkungen (vor allem Gesichtsfeldverlust und Visusminderung!) bestimmt. Aus diesem Grund können Tumore in der Fundusperipherie relativ groß werden, bevor subjektive Beschwerden bemerkt werden. Schmerzen treten in der Regel erst dann auf, wenn es zu einem tumorbedingten Winkelblock mit nachfolgendem Sekundärglaukom (Erhöhung des Augeninnendruckes) kommt.

Etwa 5% der Melanome – besonders nekrotische Melanome – erscheinen als intraokulare Entzündung.

Die TNM-Klassifikation spielt für das maligne Aderhautmelanom eher eine untergeordnete Rolle: Tumorgröße (T1 bis T4), Befall regionärer Lymphknoten (N0/N1) und Fernmetastasierung (M0/M1).

3. Prognose

Maligne Aderhautmelanome zeigen besonders im Vergleich zum Retinoblastom oder zum kutanen Melanom ein langsames Wachstum. Wegen der langen Tumorverdopplungszeiten können orbitale Rezidive noch Jahrzehnte nach Enukleation auftreten.

Ein unbehandeltes malignes Aderhautmelanom nimmt in aller Regel einen tödlichen Verlauf (8). Das maligne Aderhautmelanom bedingt die meisten Todesfälle auf ophthalmologischem Fachgebiet. Die 5-Jahres-Letalität liegt insgesamt bei etwa 10 bis 40%. Bis heute gibt es noch keine Verfahren, um Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung feststellen zu können.



Metastasen maligner Melanome können noch Jahrzehnte nach Enukleation auftreten. Wichtige Parameter für die Prognose sind vor allem Tumorgroße, Zytologie (hoher Epitheloidzellgehalt => schlechtere Prognose), Pigmentgehalt (hoher Pigmentierungsgrad => schlechtere Prognose) und Lokalisation (anteriore Lokalisation => schlechtere Prognose).

C. Diagnostik

1. Diagnose und Differentialdiagnose

1.1 Indirekte Ophthalmoskopie

Pigmentierter, z. T. nichtpigmentierter meist gräulicher Tumor, Lipofuszinauflagerungen, mitunter pilzförmiges Erscheinungsbild. Oberfläche mit (tumoreigenem) Gefäßsystem, tumorferne Begleittablatio, Netzhaut-Infiltration (ca. 25% der Melanome führen zur Netzhautinfiltration), Blutungen, Verlagerung der Linse, Vorderkammereinbruch, Erhöhung des Augeninnendruckes (Sekundärglaukom).

Diagnostische
Verfahren

1.2 Diaphanoskopie (Durchleuchtung)

Ausdehnung, topographische Beziehungen zu benachbarten Strukturen, Durchleuchtbarkeit, Tumorbasis.

1.3 Echographie

Ultraschall mit Standard A bzw. B-Scan (4), chorioidale Exkavation, Reflektivität, Nachweis eines Gefäßschwirrens. Farb-codierte Dopplerechographie zur Darstellung tumor-eigener Gefäße (auch Tumorregression nach Bestrahlung), eventuell akustische Gewebstypisierung.

1.4 Natrium-Fluoreszein- und Indozyanin-Grün-Angiographie

Vor allem bei kleinen oder amelanotischen Tumoren kann der Nachweis bzw. das Vorhandensein oder Auftreten von tumoreigenen Gefäßen zur Diagnosesicherung beitragen. Außerdem zur Verlaufskontrolle bei verdächtigen Prozeßen oder bei Zustand nach Bestrahlung.

1.5 Orbita-CT und -NMR

Geeignet zur Beurteilung der Tumorausdehnung (vor allem extra-okular). Das Signalverhalten im T-2-Bild des NMR kann in bestimmten Fällen zur Diagnoseunterstützung herangezogen werden.



Differentialdiagnose

Staging

1.6 18-FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie)

zur Darstellung des Tumor-Stoffwechsels (vor allem nach Radiatio), sowie von Fernmetastasen.

1.7 Nicht mehr angewandte bzw. nicht bewährte Verfahren

Die Immunszintigraphie (5) hat sich wegen der hohen Zahl von falsch negativen Befunden in der Praxis bisher nicht bewährt. Auch der 32 P-Test (Radiophosphor-Test) wird nicht mehr angewandt. Eine Feinnadelbiopsie kommt wegen der möglichen Metastasierungsgefahr nur ausnahmsweise in Betracht (6 u. 7).

Als wichtigste Differentialdiagnose kommen Aderhautnaevi und gutartige Melanozytome in Frage, gefolgt von den Aderhautmetastasen, Aderhauthämangiomen und -osteomen.

2. Ausbreitungsdiagnostik

Zu den Basisuntersuchungen gehören:

- Internistische Durchuntersuchung mit Leberenzymen, Oberbauchsonographie und Röntgen-Thorax
- Dermatologische Untersuchung
- Schädel- und Orbita-CT, ggf. NMR, 18-FDG-PET
- Knochenszintigraphie
- Urologische bzw. gynäkologische Untersuchung (9).

Bei über 95% der Patienten kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein extra-bulbäres bzw. metastatisches Tumorwachstum nachgewiesen werden.

D. Therapie**1. Kontrolle**

Bei kleinen Tumoren bzw. bei zweifelhafter Diagnose sollte wegen des langsamen Wachstums von Aderhautmelanomen zunächst engmaschig kontrolliert werden (Fotodokumentation!). Im übrigen sollten, auch bei einer eindeutigen Diagnose, ältere Patienten nur dann behandelt werden, wenn es um Funktionserhaltung bzw. um Vermeidung von Komplikationen wie Sekundärglaukom geht.



2. Brachytherapie (abhängig von Prominenz)

2.1 Ruthenium-106-Plaque (Applikatoren)

Ruthenium-106-Plaque ist ein kommerziell erhältliches künstliches Nuklid (überwiegend Beta-Strahlen) mit einer Halbwertszeit von 330 Tagen, welches in einer Vielzahl von Applikatorenformen erhältlich ist. Da Beta-Strahlen emittiert werden, ist die Eindringtiefe auf etwa 6 mm von der Applikatorinnenfläche begrenzt, d.h. die Tumorprominenz kann maximal 5 mm (Tumorprominenz plus Skleradicke = 6mm) betragen.

2.2 Jod-125

Jod-125 ist ein künstliches radioaktives Isotop und Gamma-Strahler, kommerziell erhältlich in Form von sog. Seeds. Diese müssen entweder mit passenden Klebern in Applikatormaterialien wie beispielsweise Zahngold eingeklebt oder neuerdings in speziellen Halterungen eingelegt werden. Wegen der Gamma-Strahlung ist hier eine Eindringtiefe bis etwa 10 mm gegeben. Die Halbwertszeit beträgt 60 Tage; daraus resultiert eine begrenzte Haltbarkeit.

2.3 Früh- und Spätkomplikationen bei der Brachytherapie

Ausbildung bzw. Zunahme einer exsudativen Netzhautablösung, Entstehung einer Aderhautabhebung, intraokulare Reizzustände, Glaskörperblutung. Radiogene Opticusneuropathie (30% der Patienten), Strahlenretinopathie, radiogene Katarakt. Gefäßverschlüsse mit daraus resultierenden Komplikationen wie retinaler Neovaskularisation und Sekundärglaukom (10, 11). Behandlung entsprechend der Komplikation(en).

3. Teletherapie

Die perkutane Protonentherapie (geladene Teilchen) erfordert einen extrem hohen apparativen, personellen und finanziellen Aufwand (12). Bisher werden nur ausgesuchte Patienten dieser auch nebenwirkungsreichen Therapie zugeführt (in speziellen Zentren, z. B. Berlin oder Lausanne), z. B. wenn das Melanom am hinteren Augenpol lokalisiert ist.

Die Brachy- und die Teletherapie stellen bulbuserhaltende strahlentherapeutische Maßnahmen dar. Diese sind nur dann sinnvoll, wenn der Tumor eine gewisse Prominenz/Größe nicht überschritten hat; der Basisdurchmesser sowie Lokalisation spielen eher eine untergeordnete Rolle. Ab einer gewissen Tumorgöße jedoch ist nur noch eine chirurgische Therapie sinnvoll.



4. Chirurgische Therapie

- Direkte Tumorexzision (13), sowie Blockexzision (14)
- Die Enukleation (15) ist immer noch die Behandlungsmethode der Wahl bei großen Tumoren (Prominenz > 10mm) in Augen mit schlechter Funktion. Anschließend Orbitaimplantat zur besseren kosmetischen Prothesenversorgung (Auffüllung der Volumenverlustes).
- Exenteratio orbitae bei extrabulbärem Tumorwachstum (massive Orbitainvasion).

5. Photokoagulation

Die Photokoagulation (Xenon-, Laser-) von Aderhautmelanomen kann im Einzelfall durchgeführt werden, sofern die maximale Tumorprominenz nicht über 3 mm liegt.

6. Transpupillare Thermotherapie

Die sog. TTT (Transpupillare Thermotherapie) wird mit dem Diodenlaser bei 810nm durchgeführt und stellt eine hyperthermische Behandlungsform (16) bei Tumoren bis 5mm Prominenz dar. Langzeitergebnisse liegen bisher noch nicht vor.

7. Fernmetastasen

Die Behandlung von extraokularen Metastasen beim malignen Aderhautmelanom ist bisher sehr enttäuschend (17), die mittlere Überlebensrate beträgt weniger als 6 Monate nach der Diagnose von Fernmetastasen. Systemische Chemotherapien (beispielsweise eine Kombination von Dacarbazin (DTIC), Vincristin, Bleomycin, Lomustin (CCNU) und alpha-Interferon) sind noch in der Erprobungsphase (18). Auch die Immuntherapie zeigt bisher keine überzeugenden Ergebnisse.

E. Nachsorge

Bei kleinen, nicht behandlungsbedürftigen Tumoren wird der Patient nach Diagnosestellung im ersten Jahr alle 3 Monate, später halbjährlich nachkontrolliert. Bei vorausgegangener Brachytherapie sind die Kontrollabstände 1 Monat postoperativ, danach in den ersten beiden Jahren 3-monatlich, danach halbjährlich. Nach Enukleation ebenfalls 1 Monat postoperativ, nach weiteren 3 Monaten und danach 6-monatlich. Bei allen Patienten wird einmal im Jahr eine internistische Durchuntersuchung mit Oberbauchsonogramm, Röntgen-Thorax und Bestimmung der Leberenzyme durchgeführt.



III. Literatur

zu I. Malignes Melanom der Haut und der angrenzenden Schleimhäute

Bajetta E et al. (1990) Phase II Study of interferon-alpha-2a and dacarbazine in advanced melanoma. *Am J Clin Oncol* 13: 405–409.

Becker G, Schlegel W et al. (1995) Stereotactic convergent beam radiosurgery versus stereotactic conformation beam radiotherapy. *Acta neurochir* 63: 44–51.

Becker G, Major J et al. (1996) Stereotaktische Konvergenzbestrahlung. Erste Erfahrungen mit dem System SRS 200. *Strahlentherapie und Onkologie* 172:9–18. Nr. 1.

Cascinelli N (1995) Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN-2a in melanoma patients with regional node metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 410.

Falkson et al. (1991) Improved results with the addition of recombinant interferon alpha-2b to dacarbazine in treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9: 1403–1408.

Fierlbeck G et al. (1995) Combination of highly purified human leukocyte interferon and 13-cis-retinoic acid for the treatment of metastatic melanoma. *Cancer Immun Immunol* 40: 157–164.

Garbe C et al. (1995) Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983–1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanom. *Hautarzt* 46 (10): 683–692.

Kirkwood JM, Ernstoff MS (1990) Role of interferons in the therapy of melanoma. *J Invest Dermatol* 95: 180–184.

Kirkwood JM et al. (1997) Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. *Semin-Oncol*, 24 (1 Suppl 4): 16–23.

Orfanos et al. (1994) Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des Malignen Melanoms der Haut – Stand 1993/94. *Hautarzt* 45: 285–291.

Overgaard J et al. (1995) Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet* 345, 540–543.

Perez C, et al. (1992) Hyperthermia: Perez, C.A., Brady, L.W. (eds.), Principles and practices of radiation oncology. Lippincott, Philadelphia, 396–446.

Petres J et al. (1996) Elektive Lymphknotendisektion bei primärem malignen Melanom. *Hautarzt* 47: 29–34.

Retsas S et al. (1994) Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival. *Cancer* 73: 2119–2130.

Schmitz S et al. (1994) Langwellige ultraviolette Strahlung (UVA) und Hautkrebs. *Hautarzt* 45 (8): 517–25.

Thompson J et al. (1992) Interferon-2a (IFN) does not improve response or survival when added to dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma: Results of a multi-institutional australian randomized trial QMP8704. *Proc Annu Meet AmSoc Clin Oncol* 11:A1177.



zu II. Malignes Aderhautmelanom

- 1) Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ et al. (1988) Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*, 32:239–251.
- 2) Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ et al. (1990) Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol*, 108: 1274–1280.
- 3) Prescher G, Bornfeld N, Becher R (1990) Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 82: 1765–1769.
- 4) Fuller DG, Snyder WB, Hutton WL et al. (1979) Ultrasonographic features of choroidal malignant melanomas. *Arch Ophthalmol*, 97: 1465–1472.
- 5) Schaling DF, Jager MJ, Kroonenburg MJvan et al. (1991) The clinical status of immunoscintigraphy with monoclonal antibodies in ocular melanoma. *Int J Biol Markers*, 6: 25–30.
- 6) Sanders TE, Smith ME (1972) Biopsy of intraocular tumors: A reevaluation. *Int Ophthalmol Clin*, 12: 163–176.
- 7) Karcioğlu ZA, Gordon RA, Karcioğlu GL (1985) Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology*, 92: 1763–1767.
- 8) Pach JM, Robertson DM (1986) Metastasis from untreated uveal melanomas. *Arch Ophthalmol*, 104: 1624–1625.
- 9) Albert DM, Wagoner MD, Smith ME (1980) Are metastatic evaluations indicated before enucleation of ocular melanoma? *Am J Ophthalmol*, 90: 429–431.
- 10) Packer S (1987) Iodine-125 radiation of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology*, 94: 1621–1626.
- 11) Lommatzsch PK (1986) Results after β -irradiation ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol*, 70: 884–851.
- 12) Gragoudas ES, Goiten M, Koehler A et al. (1978) Proton irradiation of choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*, 96: 1583–1591.
- 13) Foulds WF, Damato BE (1986) Alternatives to enucleation in the management of choroidal melanoma. *Aust N Z J Ophthalmol*, 14: 19–27.
- 14) Naumann GOH, Rummelt V, Henke V et al. Block excision of the anterior uvea – Report of 42 cases. In: Bornfeld N et al. (eds) (1991) *Tumors of the eye*. Kugler & Ghedini, Amsterdam, Mailand, New York, pp 561–569.
- 15) Zimmermann LE, McLean IW (1979) An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol*, 87: 741–760.
- 16) Oosterhuis JA, Hanneke G (1995) Transpupillary thermotherapy in choroidal Melanomas. *Arch Ophthalmol*, 113: 315–321.
- 17) Albert DM, Niffenegger AS, Willson JK (1992) Treatment of metastatic uveal melanoma: Review and recommendations. *Surv Ophthalmol*, 36: 429–438.
- 18) Pyrhönen S, Hahka-Kemppainen M, Muhonen T (1992) A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 10:1919.



IV. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Malignes Melanom“

Priv. Doz. Dr.med. G. Fierlbeck, Abteilung Dermatologie I, Universitäts-Hautklinik Tübingen (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Priv. Doz. Dr.med. H. Breuninger, Abteilung Dermatologie I, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Dr.med. Dr.med.dent. H.P. Cornelius, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen

Priv. Doz. Dr.med. H. Einsele, Abteilung Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Frau Dr. S. Friese, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. M. Haen, Internist, Hämatologe, Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. W. Hoffmann, Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, (koordinierender Arzt des ITZ)

Priv. Doz. Dr.med. H.P. Horny, Pathologisches Institut der Universität Tübingen

Dr.med. R.-D. Kortmann, Abteilung für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Frau Prof. Dr.med. I. Kreissig, Abteilung Augenheilkunde III, Universitäts-Augenklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr.med. M. Laniado, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr.med. M. Partsch, Abteilung Augenheilkunde III, Universitäts-Augenklinik Tübingen

Prof. Dr.med. G. Rassner, Abteilung Dermatologie I, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr.med. J.M. Rohrbach, Abteilung Augenheilkunde I, Universitäts-Augenklinik Tübingen

Frau Dr. rer.nat. W. Stroebel, Abteilung Dermatologie I, Universitäts-Hautklinik Tübingen

