

Wissenschaftliche Leitung

E. Gaffal, Magdeburg
M. Meurer, Dresden
S. Ständer, Münster
R.-M. Szeimies, Recklinghausen
A. Zink, München



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Georg Lodde¹ · Lisa Zimmer¹ · Elisabeth Livingstone¹ · Dirk Schadendorf^{1,2,3} · Selma Ugurel¹

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

² Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Essen, Essen, Deutschland

³ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Malignes Melanom

Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist ein aggressiver Hauttumor, der aus melanozytären Zellen hervorgeht und mit invasivem Wachstum und frühzeitiger Metastasierung assoziiert ist. Neben endogenen Risikofaktoren wie hellem Hauttyp oder genetischer Disposition zur Ausbildung multipler Nävi ist als exogener Risikofaktor v. a. die Exposition gegen ultraviolettes Licht bedeutsam. Die Primärtherapie umfasst die vollständige Exzision des Primarius mit leitliniengerechtem Sicherheitsabstand sowie, bei erhöhtem Metastasierungsrisiko, eine Wächterlymphknotenbiopsie. Prognostisch relevant sind v. a. Tumordicke, Ulzeration des Primärtumors und Befall der Wächterlymphknoten. Die Systemtherapie spielt sowohl adjuvant als auch bei inoperabler Metastasierung eine entscheidende Rolle. Je nach Indikation und molekularpathologischem Profil des Tumorgewebes können Immuncheckpoint- oder zielgerichtete Kinaseinhibitoren eingesetzt werden und bieten die Möglichkeit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.

Schlüsselwörter

Hautkrebs · Nävi und Melanome · Ultraviolette Strahlung · Wächterlymphknotenbiopsie · Resektionsränder

Seit 1970 nahm die Anzahl an Neuerkrankungen an malignem Melanom in Deutschland um mehr als das Fünffache zu

Als wichtigster exogener Risikofaktor der Melanomentstehung ist die UV-Exposition anzusehen

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- können Sie ein malignes Melanom klinisch erkennen,
- sind Ihnen die weiterführenden diagnostischen Schritte geläufig,
- kennen Sie die leitliniengerechte Therapie des malignen Melanoms,
- sind Ihnen die Prognose und Nachsorge beim malignen Melanom bekannt.

Epidemiologie

Weltweit versterben jährlich 55.000 Menschen am malignen Melanom [1]. Von allen im Jahr 2018 weltweit neu diagnostizierten malignen Tumorerkrankungen entfielen etwa 287.000 Fälle auf das Melanom [2]. Mit einer Inzidenz von 33,6 pro 100.000 Personen/Jahr war die Anzahl an Neuerkrankungen im Jahr 2018 in **Australien** am höchsten, gefolgt von **Neuseeland** (33,3 pro 100.000) und **Norwegen** (29,6 pro 100.000). Alterskohortenanalysen zeigten in Australien und Neuseeland einen jährlichen Anstieg der Melanominzidenz um ungefähr 3% im Zeitraum von 1982–2011 [1]. Die jährliche Melanominzidenz in Deutschland lag 2018 bei 21,6 pro 100.000 Personen (altersstandardisierte Rate), und damit weltweit an 7. Position [3]. Seit 1970 nahm die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland um mehr als das 5Fache zu; ein besonders starker Anstieg zeigte sich nach Einführung des **Hautkrebscreenings** im Jahr 2008. Das Robert Koch-Institut schätzt die Anzahl an Neuerkrankungen des Melanoms für das Jahr 2020 auf 22.600 [4]. In Deutschland erkranken etwas mehr Männer als Frauen am malignen Melanom; das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 64,2 Jahren bei Männern etwa 5 Jahre höher als bei Frauen [4].

Risikofaktoren

Entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Melanoms sind die Sonnenexposition der Haut, der Besuch von Solarien, ein heller Hauttyp (Fitzpatrick-Typ 1–2), eine erhöhte Anzahl melanozytärer und/oder dysplastischer Nävi, Epheliden (Sommersprossen) sowie eine positive Familien- und Eigenanamnese für Melanome [5]. Als wichtigster exogener Risikofaktor ist hierbei die UV-Exposition (UV: ultraviolettes Licht) anzusehen. Ätiologisch sind die intermittierende und die chronisch-kumulative UV-Exposition zu unterscheiden. Als **intermittierende UV-Exposition** gelten kurzfristige starke Sonnenexpositionen wie beispielsweise während eines Urlaubs in Ländern nahe dem Äquator oder während des Wochenendes bei Freizeitaktivitäten im Freien. Regelmäßige tägliche Sonnenexpositionen wie z. B. bei beruflichen Aktivitäten

Malignant melanoma

Abstract

Malignant melanoma is an aggressive skin cancer that originates from cells of the melanocytic lineage and is associated with an invasive growth pattern and early spread. Besides endogenous risk factors such as fair skin type or genetic disposition for the formation of multiple nevi, exposure to ultraviolet light is the most important exogenous risk factor. Treatment of patients with primary tumors includes the complete excision of the primary lesion with appropriate safety margins and in patients with an increased risk of metastasis sentinel lymph node excision. Prognostically significant parameters are the Breslow invasion depth, ulceration of the primary lesion, and sentinel lymph node status. Systemic therapy plays an important role in the adjuvant setting and for inoperable tumors. Depending on the indication and the molecular profile of the tumor tissue, immune checkpoint inhibitors or targeted kinase inhibitors can be used and may result in a significant prolongation of survival times.

Keywords

Skin neoplasms · Nevi and melanomas · Ultraviolet rays · Sentinel lymph node biopsy · Margins of excision

im Freien führen hingegen zu erhöhten **chronisch-kumulativen UV-Dosen**. Epidemiologische und molekulargenetische Daten lassen auf unterschiedliche Mechanismen der Melanomgenese durch die intermittierende und die chronisch-kumulative Sonnenexposition schließen [6]: Durch intermittierende UV-Exposition bereits im jungen Lebensalter wird über das **Protoonkogen BRAF** (Gen für die Serin-Threonin-Kinase B-Raf) ein molekularer Signalweg mit Assoziation zur **Nävusbildung** aktiviert. So entstehen insbesondere superfiziell spreitende maligne Melanome und Melanome am Stamm bei jungen Betroffenen ohne Zeichen einer chronischen Lichtalterung der Haut [6]. Die chronisch-kumulative UV-Exposition hingegen führt über das **Protoonkogen NRAS** („neuroblastoma RAS viral oncogene homolog“, [RAS: „rat sarcoma virus“]) zur Aktivierung eines molekularen Signalwegs ohne Assoziation zur Anzahl von Nävi am Integument [1, 6].

Neben der natürlichen UV-Exposition zählen Solarien zu den wichtigsten Verursachern von UV-Strahlung; deren Besuch stellt somit einen weiteren exogenen Risikofaktor dar. Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, steigt signifikant bei jedem einzelnen Solariumbesuch; des Weiteren ist es bei Personen mit einem initialen Besuch eines Solariums im Alter von weniger als 35 Jahren signifikant erhöht [1].

Merke.

- Es gibt exogene und endogene Risikofaktoren für die Entstehung des Melanoms.
- Wichtigste exogene und somit beeinflussbare Faktoren sind die intermittierende und kumulative natürliche UV-Exposition sowie der Besuch von Solarien mit artifizieller UV-Exposition.

Pathogenese

Melanozyten haben eine geringe **Zellteilungsrate**. Durch UV-bedingte Punktmutationen und strukturelle Veränderungen des Erbguts („**copy number variation**“ [CNV]) steigt die melanozytäre Zellteilungsrate bis zur malignen Transformation. Maligne Melanome haben mit mehr als 10 Mutationen pro Referenzeinheit (Megabase) eine vergleichsweise hohe Mutationslast [1]. So erzeugt die kurzwelligere UV-B-Strahlung (315–280 nm) in der DNA (Desoxyribonukleinsäure) des Zellkerns häufig eine **Punktmutation** C→T, während die langwelligere UV-A-Strahlung (380–315 nm) häufiger zu einer Punktmutation G→T führt. Neben dieser direkt mutagenen Wirkung der UV-Strahlung kann es durch Bildung **freier Radikale** nach Interaktion von UV-A-Strahlung und Melanin zu weiteren genetischen Veränderungen kommen. Die maligne Transformation des Melanoms geht somit mit einer dauerhaften Aktivierung von Protoonkogenen einher.

Weitere Mutationen wie beispielsweise im Promotor von **TERT** (Gen der Telomerase-Reverse-Transkriptase) führen zur Bildung von Melanoma in situ [1]. Bei invasiven Melanomen finden sich Mutationen in Zellzykluskontrollgenen wie beispielsweise **CDKN2A** („cyclin-dependent kinase inhibitor 2a“) und bei bereits metastasierten Melanomen im für den Zellzyklusarrest wichtigen Onkogen **P53** [7]. Durch all diese genetischen Veränderungen kommt es zu einer Überstimulation zellulärer Signalwege, insbesondere der Signalwege der mitogenaktivierten Phosphokinasen (MAPK), der Phosphoinositol-3-Kinasen (PI3K) und von mTOR („mechanistic target of rapamycin“, [1]).

Klinik

Das Melanom ist eine invasiv wachsende, frühzeitig zur Metastasierung neigende maligne Neoplasie. Klinisch unterscheidet man bei den Primärtumoren verschiedene Subtypen. Bei Kaukasiern sind die häufigsten

- das superfiziell spreitende Melanom (SSM; 60–70 %; **Abb. 1**),
- das noduläre Melanom (NMM; 15–30 %; **Abb. 2**),
- das Lentigo-maligna-Melanom (LMM; 5–15 %; **Abb. 3**) sowie
- das akrolentiginöse Melanom (ALM; 5–10 %; **Abb. 4**; [8]).

Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, steigt signifikant bei jedem einzelnen Solariumbesuch

Maligne Melanome haben mit mehr als 10 Mutationen pro Megabase eine vergleichsweise hohe Mutationslast

Durch die genetischen Veränderungen bei der malignen Transformation kommt es zu einer Überstimulation zellulärer Signalwege

Klinisch unterscheidet man bei den Primärtumoren verschiedene Subtypen



Abb. 1 ▲ Superfiziell spreitende maligne Melanome (SSM)



Abb. 2 ◀ Noduläres malignes Melanom (NMM)

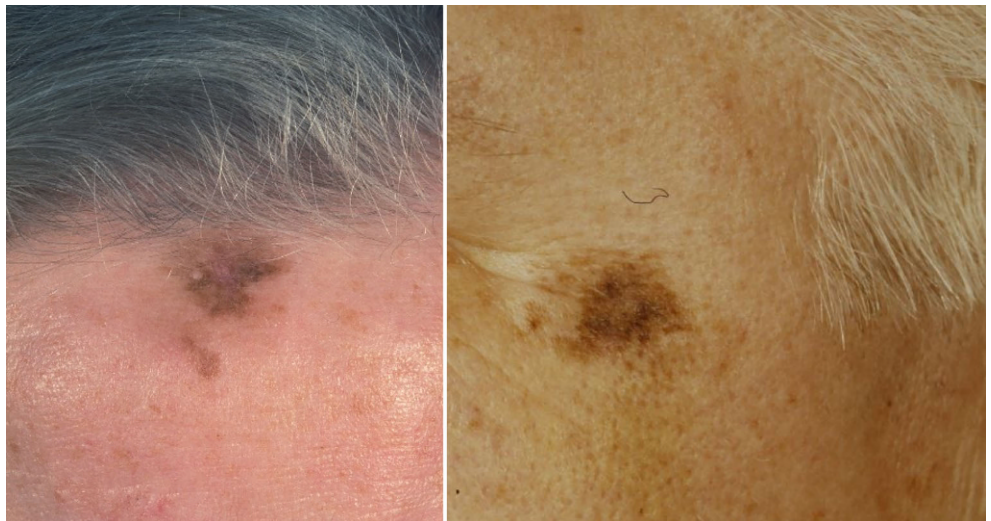


Abb. 3 ▲ Lentigo-maligna-Melanome (LMM)

Weitere Subtypen sind das amelanotische Melanom, das Schleimhautmelanom, das okuläre Melanom und das Melanom mit unklarem Primarius (MUP). Das SSM ist häufig am Stamm lokalisiert und entwickelt sich anamnestisch oft aus bereits vorhandenen Pigmentzellnävi unter Veränderung derselben in Form, Farbe und Größe [8].

Das SSM imponiert häufig als relativ scharf, aber unregelmäßig begrenzte, rundlich-oval bis bizarr konfigurierte Makula. Es können sich **Regressionszeichen** (graue bis weißliche Farbveränderungen) zeigen [8]. Aufgrund des primär horizontalen Wachstums sind SSM meist flach, beim Übergang in sekundär noduläre Melanome finden sich auf dem flächigen Tumoranteil aufsitzende **umschriebene Papeln**.

Das SSM zeigt sich häufig als relativ scharf, aber unregelmäßig begrenzte, rundlich-oval bis bizarr konfigurierte Makula



Abb. 4 ◀ Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Beim NMM steht das vertikale Wachstum im Vordergrund. Daher ist anamnestisch von kürzeren Zeiträumen der Entstehung auszugehen. Hierbei imponiert meist ein dunkelbraun bis schwarz, manchmal auch bläulich pigmentierter Nodus. Typischerweise berichten Patientinnen und Patienten von **intermittierenden Blutungen**, diese stellen einen Hinweis auf das Vorliegen einer Ulzeration dar.

Das LMM entwickelt sich aus einer Lentigo maligna, welche typischerweise seit Jahren an sonnenexponierten Lokalisationen wie zumeist dem Gesicht besteht. Das klinische Bild einer Lentigo maligna stellt sich als unregelmäßig und unscharf begrenzte Makula dar. Bei Veränderung des Pigmentmusters hin zu unregelmäßigen **schwärzlichen Infiltraten** und **kleinen Knötchen** muss an die Diagnose eines Lentigo-maligna-Melanoms gedacht werden.

Das ALM tritt palmar und plantar sowie an den Phalangen und dort insbesondere peri- und subungual auf. Es entwickelt sich häufig aus akral lokalisierten, lentigoartigen Veränderungen. Bei peri- und subungualen Pigmentveränderungen ist die Differenzialdiagnose zu Hämorrhagien oftmals schwierig. Beim ALM ist auflichtmikroskopisch typischerweise eine dunkle Mitpigmentierung der Nagelfalz oder der periungualen Haut erkennbar (**Hutchinson-Zeichen**). Ebenfalls klinisch hinweisend auf ein ALM ist eine streifige Pigmentierung des Nagels mit einer Breite von mehr als 3 mm [8].

Das amelanotische Melanom ist klinisch schwierig zu diagnostizieren. Die entdifferenzierten Melanomzellen können **kein Pigment** mehr bilden, daher ähneln die Tumoren aktinischen Keratosen, Basalzellkarzinomen oder gutartigen Hautveränderungen wie beispielsweise Virusakanthomen [8].

Da Melanome in frühen Erkrankungsstadien mit einer noch geringen Tumordicke eine deutlich bessere Prognose haben als fortgeschrittene Tumoren, gilt der **Früherkennung** verdächtiger Hautläsionen ein Hauptaugenmerk. Die **ABCDE-Regel** [9, 10, 11] wurde erstellt, um Hilfestellung bei der Diagnosefindung, v. a. bei der Abgrenzung gegen benigne Pigmentnävi zu geben:

- A: Asymmetrie,
- B: Begrenzung,
- C: „colour variation“ (inhomogene Farbe)
- D: Durchmesser,
- E: Entwicklung.

Diese Regel unterstützt nicht die Diagnosestellung beim amelanotischen Melanom.

Diagnostik

Bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Melanoms sollten regelmäßige Untersuchungen der gesamten Haut durchgeführt werden. Ärzte, die ein Hautkrebscreening anbieten, sollten in der Auflichtdermatoskopie ausgebildet sein [12]. Weitere bildgebende Maßnahmen können unterstützend angewendet werden [1, 12]. In Deutschland werden regelmäßige Screeninguntersuchungen der gesamten Haut ab dem 35. Lebensjahr emp-

Das LMM entwickelt sich aus einer typischerweise seit Jahren an sonnenexponierten Lokalisationen bestehenden Lentigo maligna

Das amelanotische Melanom ist klinisch schwierig zu diagnostizieren

Melanome in frühen Erkrankungsstadien mit einer noch geringen Tumordicke haben eine deutlich bessere Prognose

Ein Hautkrebscreening anbietende Ärzte sollten in der Auflichtdermatoskopie ausgebildet sein

Tab. 1 TNM-Klassifikation des malignen Melanoms nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017. (Nach [12])

T-Klassifikation		
T1	a	<0,8 mm Tumordicke ohne Ulzerationen
	b	0,8–1 mm Tumordicke und <0,8 mm mit Ulzerationen
T2	a	>1–2 mm Tumordicke ohne Ulzerationen
	b	>1–2 mm Tumordicke mit Ulzerationen
T3	a	>2–4 mm Tumordicke ohne Ulzerationen
	b	>2–4 mm Tumordicke mit Ulzerationen
T4	a	>4 mm Tumordicke ohne Ulzerationen
	b	>4 mm Tumordicke mit Ulzerationen
N-Klassifikation		
N0		Keine regionäre Lymphknotenbeteiligung
N1a-c		1 Lymphknoten betroffen, Mikro- oder Makro- oder In-Transit- oder Satellitenmetastase
N2a-c		2 oder 3 betroffene Lymphknoten oder 1 betroffener Lymphknoten mit In-Transit- oder Satellitenmetastase
N3a-c		Mindestens 4 betroffene Lymphknoten oder 2 betroffene Lymphknoten mit verbackenen Lymphknoten
M-Klassifikation		
M0		Keine Fernmetastasierung
M1	a	Metastase in Haut, Subkutis oder nicht regionär betroffener Lymphknoten
	b	Lungenmetastase(n)
	c	Fernmetastasen außerhalb des ZNS
	d	Metastase(n) im ZNS

AJCC American Joint Committee on Cancer, *T* Primärtumor, *N* Lymphknotenbeteiligung, *M* Fernmetastasierung, *ZNS* Zentralnervensystem

Mit Hilfe der Dermatoskopie kann eine diagnostische Sicherheit von bis zu 90 % korrekt gestellten Melanomdiagnosen erreicht werden

Für Hochrisikotumoren wird eine Sonographie der regionären Lymphknotenstationen empfohlen

fohlen [1, 12]. Hierbei ist zu beachten, dass eine Reduktion der Mortalität des Melanoms durch diese regelmäßigen Hautkrebscreenings bislang nicht nachgewiesen werden konnte [1].

Die Mehrzahl der Hochrisikomelanome wird bei der dermatologischen Inspektion klinisch diagnostiziert, ohne apparative oder sonstige Hilfsmittel. Mit Hilfe der Dermatoskopie kann die diagnostische Sicherheit deutlich gesteigert werden, auf bis zu 90 % korrekt gestellter Melanomdiagnosen [1]. Weitere bildgebende Verfahren wie die **konfokale Lasermikroskopie**, die **Impedanzspektroskopie** (EIS) oder die **optische Kohärenztomographie** (OCT) können die Differenzialdiagnostik zwischen Melanomen, dysplastischen Vorläuferläsionen und gutartigen Pigmenttumoren verbessern [12], jedoch sind bis zu 10 % der Melanome mit diesen Methoden nicht zuverlässig diagnostizierbar [1].

Bei klinischem Verdacht auf ein Melanom sollte die **suspekte Läsion** primär in toto exziiert werden, unter Einhaltung eines zunächst **knappen Sicherheitsabstandes** [1, 1, 12]. Nach **histologischer Sicherung** sollten eine dermatologische Inspektion des gesamten Integuments einschließlich der einsehbaren Schleimhäute sowie eine Palpation der Primariusregion, des regionären Lymphabflussgebiets und der Lymphknotenstationen erfolgen. Zusätzlich wird für Hochrisikotumoren (ab pT1b [pathologisch erhobenes Primärtumorstadium 1b]) eine Sonographie der regionären Lymphknotenstationen empfohlen. Bei klinischem oder sonographischem Verdacht auf eine Metastasierung und/oder bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisikoprimärtumor (ab Stadium IIC, Tumordicke nach Breslow mindestens 4 mm und ulzeriert) sollte im Rahmen der Primärdiagnostik eine Schnittbildgebung mittels CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) erfolgen [1, 12].

Klassifikation

Die Diagnose eines malignen Melanoms wird histologisch gesichert. Die Stadieneinteilung erfolgt mittels der **TNM-Klassifikation** (T: Primärtumor; N: Lymphknotenbeteiligung; M: Fernmetastasierung; **Tab. 1**). Prognostisch relevant sind die histologische Angabe der vertikalen

Tab. 2 Prognostische Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC 2017. (Nach [12])

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

AJCC American Joint Committee on Cancer,
 T Primärtumor, N Lymphknotenbeteiligung;
 M Fernmetastasierung

Eindringtiefe des Primärtumors nach **Breslow** (in mm), der histologische Nachweis einer Ulzeration des Primärtumors sowie ein makroskopisch oder mikroskopisch festgestellter Lymphknotenbefall [13]. Zur prognostischen Eingruppierung der Erkrankung sollte die aktuellste Auflage der **AJCC-Klassifikation** (AJCC: American Joint Committee on Cancer) verwendet werden; dies ist zurzeit die 8. Auflage aus dem Jahr 2017 ([14]; **Tab. 2**). Aufgrund des verbesserten molekularbiologischen Verständnisses der Melanomerkrankung sowie im Hinblick auf eine potenziell notwendige spätere Systemtherapie sollte bei Hochrisikomelanomen zusätzlich zur histomorphologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung auch eine **molekulargenetische Diagnostik** erfolgen. Auf molekulargenetischer Ebene können aktuell 4 unterschiedliche Subtypen des Melanoms unterschieden werden [15]:

- Melanome mit *BRAF*-Mutation (50 %),
- Melanome mit *NRAS*-, *KRAS*- (Kirsten-RAS) oder *HRAS*-Mutation (*HRAS*: Harvey-RAS; 25 %),
- Melanome mit *NF1*-Mutation (*NF1*: Neurofibromin 1; 15 %) sowie
- Melanome mit keiner der genannten Genmutationen (Triple-Wildtyp; 10 %; [1, 15]).

Ein Anteil der Triple-Wildtyp-Melanome besitzen eine *KIT*-Mutation (*KIT*: Gen für die Tyrosinproteinkinase Kit; [15]). Diese seltene Mutation bietet Therapieansätze mit gegen *KIT* gerichteten Kinasen [16]. Bei Melanomen auf chronisch lichtgeschädigter Haut sind *BRAF*-Mutationen seltener anzutreffen [5]. Bei primär nicht durch UV-Exposition bedingten akralen und mukosalen Melanomen sind insgesamt weniger Mutationen nachweisbar [5]. Eine Übersicht bietet **Tab. 3**.

Therapie

Chirurgische Therapie des Primärtumors und der regionären Lymphknoten

Klinisch melanomverdächtige Hautveränderungen sollten zunächst in toto mit einem knappen Sicherheitsabstand exzidiert werden. Nach histologischer Diagnosesicherung sollten, wenn noch nicht vorliegend, eine vollständige Exzision (**RO-Situation**) sowie, wenn möglich, eine Ausweitung des Sicherheitsabstandes abhängig von der vertikalen Tumordicke nach Breslow erfolgen. Hierbei sollte der resultierende Sicherheitsabstand bei einer Tumordicke bis 2 mm (T1–T2) 1 cm betragen, ab einer Tumordicke von 2 mm und mehr (T3–T4) wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen. **In-situ-Melanome** sollen histopathologisch kontrolliert komplett exzidiert werden, ohne Notwendigkeit eines zusätzlichen Sicherheitsabstandes [12]. Bei Einhaltung dieser Abstände zeigte sich in klinischen Studien eine Reduktion der Lokalrezidivrate, allerdings kein Einfluss auf das Gesamtüberleben [17]. Bei speziellen anatomischen Gegebenheiten (beispielsweise Primärtumorlokalisation im **Gesicht**, an den Akren oder über Gelenken) können reduzierte Sicherheitsabstände verwendet werden [1, 12].

Eine elektive Lymphknotendisektion nach Primärtumordiagnose zeigte in klinischen Studien keinen Überlebensvorteil und sollte nicht durchgeführt werden [1]. Stattdessen sollte bei **Hochrisikotumoren** (Tumordicke ab 1 mm sowie bei geringerer Tumordicke mit vorliegenden Risikofaktoren wie junges Alter der Erkrankten oder Ulzeration) eine Wächterlymphknotenexstirpation (SLNE) durchgeführt werden. Die SLNE komplettiert das pathologische Tumorstaging und unterstützt somit die Prognoseeinschätzung mit möglicherweise resultierender risikoadaptierter adjuvanter Therapie und **stadiengerechter Nachsorge** [1, 12]. Eine nachfolgende komplettierende Lymphknotendisektion bei positivem Wächterlymphknoten (mikroskopischer Lymphknotenbe-

Bei primär nicht durch UV-Exposition bedingten akralen und mukosalen Melanomen sind insgesamt weniger Mutationen vorhanden

Bei einer Tumordicke <2 mm sollte der resultierende Sicherheitsabstand 1 cm, ab einer Tumordicke ≥2 mm 2 cm betragen

Die SLNE komplettiert das pathologische Tumorstaging und unterstützt somit die Prognoseeinschätzung

Tab. 3 Häufigkeit von Genmutationen bei unterschiedlicher Subtypen des malignen Melanoms. (Nach [5])

	Anzahl	BRAF-Mutation	NRAS-Mutation	Wildtyp-BRAF und -NRAS
Melanom auf Haut ohne chronischen Sonnenschaden	40	22 (59%)	8 (22%)	7 (19%)
Melanom auf Haut mit chronischem Sonnenschaden	30	3 (11%)	4 (15%)	20 (74%)
Mukosales Melanom	20	2 (11%)	1 (5%)	16 (84%)
Akrales Melanom	36	7 (23%)	3 (10%)	20 (67%)

Prozentangaben in Klammern: Prozentualer Anteil der jeweiligen Mutationen bei den vier unterschiedlichen Subtypen des malignen Melanoms; Lesebeispiel: Bei 59% der Melanome auf Haut ohne chronischen Sonnenschaden liegen eine BRAF-Mutation vor
BRAF Gen für die Serin-Threonin-Kinase B-Raf, **NRAS** „neuroblastoma RAS viral oncogene homolog“, (**RAS** „rat sarcoma virus“)

fall <1 mm) zeigte in Studien keinen Überlebensvorteil und wird daher nicht mehr empfohlen [1, 18]. Bei klinisch oder apparativ detektierter regionärer Lymphknotenmetastasierung (**makroskopischer Lymphknotenbefall**) dagegen ist die **komplette Lymphknotenendissektion** der betroffenen Region die Primärtherapie der Wahl [1].

Adjuvante Systemtherapie

Nach definitiver operativer Therapie und resultierender klinischer sowie apparativer Tumorfreiheit sollte Patientinnen und Patienten ab **Stadium III** unter Risikoabwägung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen eine adjuvante Therapie angeboten werden [1].

Ipilimumab, ein monoklonaler gegen CTLA4 („cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4“) gerichteter Antikörper, zeigte in einer klinischen Phase-3-Studie (EORTC-18071) eine signifikante Verbesserung sowohl des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens (10 mg/kg KG [KG: Körpergewicht] über 3 Jahre) im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Stadium-III-Melanom in der adjuvanten Situation [19]. Eine weitere Studie (ECOG 1609) ergab für Ipilimumab in einer niedrigeren Dosis von 3 mg/kg KG keinen Unterschied im rezidivfreien Überleben im Vergleich zu 10 mg/kg KG bei deutlicher Reduktion der therapieassoziierten **unerwünschten Wirkungen** [20]. Auf Basis dieser Studien wurde Ipilimumab für die adjuvante Therapie des metastasierten Melanoms in den USA („United States of America“) zugelassen; in der EU (Europäische Union) liegt für diese Substanz in der adjuvanten Situation jedoch keine Zulassung vor.

Zur adjuvanten Therapie des Lymphknoten- (LK) und fernmetastasierten Melanoms zugelassen ist der monoklonale PD-1-Antikörper (PD-1: „programmed cell death protein 1“) Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 2 Wochen für die Dauer von 12 Monaten. In CheckMate 238 wurde festgestellt, dass Nivolumab in einer Dosis von 3 mg/kg KG im Vergleich zu Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG zu einem signifikant verbesserten rezidivfreien Überleben führt (HR [„hazard ratio“]: 0,65), bei gleichzeitig deutlich geringerer therapieassoziiertes Toxizität [21]. Der Wirkstoff wurde im August 2018 EU-weit zur adjuvanten Therapie des metastasierten Melanoms in Stadium III oder IV zugelassen. Auch der PD-1-Antikörper **Pembrolizumab** zeigte in einer Phase-3-Studie im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Vorteil im **rezidivfreien Überleben** im adjuvanten Setting lymphknotenmetastasierter Patientinnen und Patienten (EORTC 1325/KEYNOTE-054; [22]), und erhielt nachfolgend, im Januar 2019, eine EU-weite Zulassung für diese Indikation.

Bei Patientinnen und Patienten mit Stadium-III-Melanom und nachgewiesener **BRAF-V600E/K-Mutation** zeigte eine adjuvante zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (HR: 0,47; Phase-3-Studie COMBI-AD). Das Gesamtüberleben verbesserte sich ebenfalls signifikant (HR: 0,57; [23]). Die Medikamentenkombination Dabrafenib und Trametinib erhielt im August 2018 die EU-weite Zulassung für lymphknotenmetastasierte Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom im adjuvanten Setting.

Zur adjuvanten Therapie des **BRAF-V600**-mutierten Melanoms im Stadium III stehen somit sowohl die **Immunecheckpointinhibitoren** Nivolumab und Pembrolizumab als auch die zielgerichtete Therapie mit der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib zur Verfügung. Vergleichende Daten aus klinischen Studien bezüglich der Überlegenheit einer dieser beiden Optionen liegen aktuell nicht vor. Die Entscheidung für die Auswahl der einen oder anderen Therapiemöglichkeit

Die monoklonalen PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind zur adjuvanten Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen

Die Kombination Dabrafenib/Trametinib ist EU-weit für die adjuvante Therapie bei LK-metastasiertem malignem Melanom zugelassen

Die Auswahl der adjuvanten Therapieoption erfolgt nach sorgfältiger Aufklärung und Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles

muss somit von Behandelndem und Erkranktem nach sorgfältiger Aufklärung und Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles getroffen werden.

Systemtherapie bei Inoperabilität

Immuncheckpointinhibition

Die Ergebnisse der Systemtherapie des metastasierten Melanoms wurden durch die Einführung von Immuncheckpointinhibitoren deutlich verbessert [24]. Initiale Studien zeigten, dass das **Langzeitüberleben** metastasierter Patientinnen und Patienten bereits allein durch die Gabe des **CTLA4-Inhibitors** Ipilimumab gesteigert werden kann [25]. Die Phase-3-Studie CheckMate 067 [23] sowie weitere Phase-3-Studien ergaben, dass PD-1-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab) im Vergleich zu Ipilimumab eine deutlich höhere Effizienz bezüglich des Therapieansprechens, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig geringerer Toxizität aufweisen. Unter Nivolumab, 3 mg/kg KG alle 2 Wochen, wurden 8 % der Therapien abgebrochen, im Vergleich zu 16 % bei Ipilimumab, 3 mg/kg KG alle 3 Wochen in 4 Gaben [23].

Des Weiteren wurde berichtet, dass eine Kombination aus CTLA4- und PD-1-Inhibition (Ipilimumab plus Nivolumab) eine höhere Effizienz hinsichtlich Therapieansprechen und Überlebenszeiten aufweist als eine Monotherapie mit einem PD-1-Inhibitor, bei allerdings deutlich erhöhter **therapieassoziiertes Toxizität** [23]. Das 4-Jahres-Gesamtüberleben liegt unter der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab bei 53 %, bei vergleichsweise nur 47 % unter Monotherapie mit Nivolumab [26]. Bei 56 % der Patientinnen und Patienten traten unter der Kombinationstherapie Nebenwirkungen Grad 3–4 auf, und 30 % mussten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen beenden. Nach aktueller Studienlage profitieren von einer Kombinationstherapie mit CTLA4- und PD-1-Inhibitoren insbesondere Erkrankte mit Risikofaktoren wie erhöhter LDH-Serumkonzentration (LDH: Laktatdehydrogenase), mukosalen Melanomen, geringer PD-L1-Expression (PD-L1: Ligand 1 von PD-1), sowie asymptomatischen Hirnmetastasen [1, 27].

Sowohl die Monotherapie mit einem PD-1-Hemmer als auch die Kombinationstherapie mit Inhibitoren von CTLA4 und PD-1 entwickelten sich zum aktuellen Behandlungsstandard des inoperablen metastasierten Melanoms. Diese Checkpointinhibitoren gehen mit einem spezifischen Nebenwirkungsprofil einher, den sog. immunvermittelten unerwünschten Wirkungen („immune-related adverse events“ [irAE]), welche für jede einzelne Substanzgruppe (Anti-CTLA4, Anti-PD-1) ähnliche unerwünschte Effekt, in jedoch unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung, beinhalten. So kommt es beispielsweise unter Ipilimumab dosisabhängig gehäuft zu autoimmunbedingten **gastrointestinalen** und **endokrinologischen Nebenwirkungen** [28]. Unter Therapie mit PD-1-Inhibitoren sind hingegen häufiger **autoimmunvermittelte Pneumonitiden** zu beobachten [29]. Aufgrund der Bedeutung der frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen und der Einleitung adäquater Gegenmaßnahmen wurden detaillierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der irAE unter Checkpointinhibition entwickelt [30]. Entsprechend sollten vor Einleitung einer solchen Therapie die **individuellen Risiken** und der Nutzen für den jeweiligen Erkrankten abgewogen und mit den aufgeklärten Patientinnen und Patienten besprochen werden.

Zielgerichtete Therapie

Für Patientinnen und Patienten mit inoperabel lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom mit Nachweis einer *BRAF*-V600-Mutation waren Therapien mit *BRAF*-/*MEK*-Kinase-Inhibitoren (*MEK*: „mitogen activated protein kinase kinase 1“) hochwirksam. Monotherapien mit *BRAF*-Inhibitoren resultieren in einer objektiven Ansprechrate von etwa 50 %, die durch Kombination mit *MEK*-Inhibitoren auf 70 % gesteigert werden kann [31, 32]. Das mediane **progressionsfreie Überleben** steigt unter Kombinationstherapie mit *BRAF*-/*MEK*-Kinase-Inhibitoren auf 11–14,9 Monate (unter Monotherapie mit *BRAF*-Inhibitoren nur 7–9 Monate). Die **Krankheitskontrollrate** („disease control rate“; Summe aus CR [„complete response“], PR [„partiell response“], SD [„stable disease“]) liegt bei über 90 %; das 5-Jahres-Gesamtüberleben erreicht 34 % (Dabrafenib und Trametinib; [33]). Außerdem geht die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit *BRAF*- oder *MEK*-Inhibitoren allein mit einer geringeren Toxizität einher, da die paradoxe Aktivierung des **MAP-Kinase-Signalwegs** (*MAP*: mitogen aktiviertes Protein), wie unter der Monotherapie mit *BRAF*-Inhibitoren beobachtet, durch *MEK*-Inhibitoren gehemmt wird.

Nivolumab und Pembrolizumab sind bezüglich des Therapieansprechens und des Überlebens deutlich effizienter als Ipilimumab

Laut aktueller Daten profitieren von einer Kombinationstherapie mit CTLA4- und PD-1-Inhibitoren v. a. Erkrankte mit Risikofaktoren

Checkpointinhibitoren gehen mit einem spezifischen Nebenwirkungsprofil einher, den sog. immunvermittelten unerwünschten Wirkungen

Die Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Kinase-Inhibitoren ist wirksamer und weniger toxisch als die jeweiligen Monotherapien

Die zur *BRAF*-/MEK-Inhibition verfügbaren Kombinationen unterscheiden sich v. a. im Nebenwirkungsprofil und der Pharmakokinetik

Eines der Hauptprobleme der zielgerichteten Therapie mit *BRAF*-/MEK-Inhibitoren ist die mögliche Entwicklung von Resistenzen

Aktuell gibt es keine zufriedenstellende zielgerichtete Therapie für *BRAF*-Wildtyp-Melanome

Das injizierte Virus Talimogen laherparepvec wird in Tumorzellen repliziert und bildet ein immunstimulierendes Protein

Ab Stadium IIC sind in der Nachsorge schnittbildgebende Untersuchungen in 6-monatlichen Abständen indiziert

Zurzeit stehen für die *BRAF*-/MEK-Inhibition 3 unterschiedliche Medikamentenkombinationen zur Verfügung:

- Dabrafenib und Trametinib,
- Vemurafenib und Cobimetinib sowie
- Encorafenib und Binimetinib.

Die Kombinationen unterscheiden sich hauptsächlich im Nebenwirkungsprofil und der Pharmakokinetik. So führt die Einnahme von Dabrafenib und Trametinib häufiger zu **Pyrexien**, welche den häufigsten Grund für Dosismodifikationen und Unterbrechungen der Behandlung darstellen, während unter der Kombination mit Vemurafenib und Cobimetinib gehäuft **Fotosensitivitäten** und öfter **Exantheme** beobachtet werden. Allen Therapien auf Basis der *BRAF*-Inhibition ist gemein, dass ein schnelles klinisches Ansprechen innerhalb weniger Wochen zu beobachten ist, sodass insbesondere symptomatische Patientinnen und Patienten von dieser Behandlung stark profitieren können. Auch bei **Hirnmetastasierung** ist die Kombinationstherapie effektiv und zeigt für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination eine **intrakraniale Ansprechrate** von 55 % [34].

Eines der Hauptprobleme der zielgerichteten Therapie mit *BRAF*-/MEK-Inhibitoren ist die Entwicklung von Resistenzen mit Aktivierung unterschiedlicher **alternativer Signalwege**. So kommt es zu einer Reaktivierung des MAP-Kinase- oder einer Aktivierung des PI3K-AKT-Signalwegs (AKT: Serin-Threonin-Proteinkinase) durch *BRAF*-Gen-Amplifikation und *MEK1*- oder *MEK2*-Mutationen [35].

Die zielgerichtete Therapie mit *BRAF*-/MEK-Inhibitoren weist generell ein gutes Nebenwirkungsprofil auf. **Gastrointestinale Symptome** wie Übelkeit und Fatigue sind häufige unerwünschte Wirkungen (36–40 %). Linksventrikuläre kardiale Dysfunktion (8 %) und Prolongation des QT-Intervalls (4 %) treten selten auf, müssen aber durch kardiologische Untersuchungen engmaschig kontrolliert werden [31]. Häufig ist es ausreichend, bei Auftreten unerwünschter Wirkungen die Dosis eines oder beider Medikamente zu reduzieren oder ggf. die Kombination zu ändern.

Aktuell gibt es keine zufriedenstellende zielgerichtete Therapie für Patientinnen und Patienten mit *BRAF*-Wildtyp-Melanomen [1]. Dies stellt insbesondere dann ein Problem dar, wenn diese Klientel nicht oder nicht mehr auf eine Immuncheckpointinhibitorthherapie anspricht.

Weitere Therapieoptionen

Für das Melanom stehen zahlreiche weitere Therapieoptionen zur Verfügung. So können beim nicht resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung **intraläsionale Injektionen** in kutane, subkutane und nodale Läsionen mit Talimogen laherparepvec, einem abgeschwächten replikationsfähigen Virus, erfolgen. Das Virus wird in Tumorzellen repliziert und bildet ein immunstimulierendes Protein (**humanes GM-CSF** [„granulocyte macrophage colony-stimulating factor“]). Es wird vermutet, dass durch die Injektion und die Bildung von GM-CSF eine systemische antitumorale Antwort gefördert und das Tumormikromilieu beeinflusst werden.

In der palliativen Situation können interdisziplinäre Optionen wie eine palliative Radiatio oder eine palliative Metastasen Chirurgie in Frage kommen.

Nachsorge

Die Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom erstreckt sich über einen Zeitraum von **10 Jahren** nach der Erstdiagnose und wird in einer **stadienabhängigen Intensität** durchgeführt. Nach Empfehlung der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie)/DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) sollen den Betroffenen ab Stadium IB in den ersten 3 Jahren nach der Erstdiagnose neben einer Untersuchung der gesamten Haut eine Sonographie der lokoregionären Lymphknoten sowie eine laborchemische Kontrolle der prognostisch bedeutsamen S100B- und/oder LDH-Serumwerte angeboten werden. Ab Stadium IIC sollen zusätzlich schnittbildgebende Untersuchungen (CT, MRT) in 6-monatlichen Abständen erfolgen. Das aktuell empfohlene Nachsorgeschema ist in [Tab. 4](#) dargestellt.

Tab. 4 Aktuelles Nachsorgeschema des malignen Melanoms nach Empfehlung der ADO/DDG. (Nach [12])

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknotenultraschall			Labor (S100B, LDH)			Bildgebende Untersuchung (CT/MRT)		
	1–3	4+5	6–10	1–3	4+5	6–10	1–3	4+5	6–10	1–3	4+5	6–10
IA	6-mtl	12-mtl	12-mtl	–	–	–	–	–	–	–	–	–
IB–IIB	3-mtl	6-mtl	6 bis 12-mtl	6-mtl ^b	–	–	3-mtl	–	–	–	–	–
IIC–IV ^a	3-mtl	3-mtl	6-mtl	3-mtl	6-mtl	–	3-mtl	6-mtl	–	6-mtl	–	–

ADO Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, CT Computertomographie, DDG Deutsche Dermatologische Gesellschaft, LDH Laktatdehydrogenase, MRT Magnetresonanztomographie, mtl monatlich

^aR0-resezierte Stadien

^bNur bei korrekter pathologischer Einteilung mittels Wächterlymphknotenexstirpation, sonst wie IIC

Fazit für die Praxis

- Das maligne Melanom zeigt eine weiterhin steigende Inzidenz.
- Prognostisch relevant sind Invasionsstiefe und Ulzeration des Primärtumors sowie der Wächterlymphknotenstatus.
- Eine Wächterlymphknotenexstirpation ist ab einer Tumordicke von 1 mm oder bei Vorliegen von Risikofaktoren indiziert.
- Nach erfolgter chirurgischer Therapie sollte den aufgeklärten tumorfreien Patientinnen und Patienten ab Stadium III eine adjuvante medikamentöse Therapie angeboten werden.
- Bei Inoperabilität soll den aufgeklärten Patientinnen und Patienten eine Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen Immuntherapien mit CTLA4- („cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4“) und/oder PD-1-Inhibitoren (PD-1: „programmed cell death protein 1“) sowie bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation (BRAF: Gen für die Serin-Threonin-Kinase B-Raf) eine zielgerichtete Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren (MEK: „mitogen activated protein kinase kinase 1“) zur Verfügung. Ein möglicher Studieneinschluss sollte überprüft werden.

Korrespondenzadresse

Georg Lodde

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland
georg.lodde@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. G. Lodde: A. Finanzielle Interessen: Reisekostenunterstützung von Novartis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftlicher Angestellter, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen. L. Zimmer: A. Finanzielle Interessen: Honorar: Bristol-Myers Squibb (BMS), Pierre Fabre, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis | Reise-/Übernachungskosten: Amgen, Sanofi, Pierre Fabre, BMS. – Advisory Boards: BMS, MSD, Roche, Pierre Fabre, Sanofi, Novartis. – Patente, Geschäftsanteile, Aktien oder Ähnliches an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Bayer-Aktien. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin Hauttumorzentrum Universitätsklinikum Essen | Mitgliedschaften: ADO, DKG (Deutsche Krebsgesellschaft), DDG. E. Livingstone: A. Finanzielle Interessen: Berater-/Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passive Teilnehmerin: Beraterhonorare und/oder Referentenhonorare von: Amgen, Actelion, Roche, BMS, MSD, Novartis, Janssen, Medac | Reisekostenzuschuss oder -erstattung von: Amgen, MSD, BMS, Pierre Fabre, Sun Pharma und Novartis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Dermatologin (Oberärztin), Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Essen, Essen | Mitgliedschaften: ADO, DDG, Ärztinnenbund. D. Schadendorf: A. Finanzielle Interessen: Berater-/Referentenhonorar, Reise-/Übernachungskosten: Roche, Novartis, BMS, MSD/Merck, Merck-EMD, Amgen, Pierre Fabre, Pfizer, 4Sc, Philogen, LEO Pharma, Regeneron/Sanofi, AstraZeneca, Böhlinger-Ingelheim, MOLOGEN, InflaRX, NeraCare | Berater-/Referentenhonorar: Incyte, Array Biopharma | Beraterhonorar: Immunocore, Systemex. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Universitätsklinikum Essen, Direktor der Klinik für Dermatologie und Direktor des Westdeutschen Tumorzentrums, Essen | Mitgliedschaften: DDG, „American Society of Cancer Research“ (ASCR), „Society of Investigative Dermatology“ (SID), „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) – „Melanoma Cooperative Group“, DKG, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie – Mitglied seit 1996, Präsident 2002–2018, „American Society of

Clinical Oncology“ (ASCO), Mitglied im „Editorial Board of the EJC“ (EJC: „European Journal of Cancer“), Gründungsmitglied der „European Society for Cancer Immunology and Immunotherapy“ (ESCI), „Association for Cancer Immunotherapy“ (CIMT). **S. Ugu-rel:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsunterstützung: Bristol-Myers Squibb und Merck Serono. – Reisekostenunterstützung: Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme. – Bezahlte Beraterin/interne Schulungsreferentin/Gehaltsempfängerin oder Ähnliches: Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Novartis, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin an Universitätsklinik | Vorstandsmitglied AG (Arbeitsgemeinschaft) Dermatologische Onkologie der DKG.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A et al (2018) Melanoma. *Lancet* 392(10151):971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
- World Health Organization International Agency for Research on Cancer, WHO (2019) CANCER TODAY. [Zugegriffen: 30. Mai 2019](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=20&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=. Zugegriffen: 30. Mai 2019
World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (2019) Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, melanoma of skin, both sexes, all ages. <a href=)
- Robert-Koch-Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 30.05.2019
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H et al (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353(20):2135–2147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050092>
- Armstrong BK, Cust AE (2017) Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *Cancer Epidemiol* 48:147–156. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.004>. Epub 2017 May 3
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A et al (2015) The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 373(20):1926–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502583>
- Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (2015) Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 6. Aufl.
- Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW (2003) Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol* 48(5):694–701. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.216>
- Robinson JK, Turrissi R (2006) Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. *Arch Dermatol* 142(4):447–452. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.4.447>
- Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I et al (2004) Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 292(22):2771–2776. <https://doi.org/10.1001/jama.292.22.2771>
- Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>. Zugegriffen: 2. Juni 2019
- Grob JJ, Schadendorf D, Lorigan P, Ascierto P, Larkin J, Nathan P et al (2018) Eighth American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma classification: let us reconsider stage III. *Eur J Cancer* 91:168–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.023>
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al (2017) Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67(6):472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
- Cancer Genome Atlas Network (2015) Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 161(7):1681–1696. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
- Zhan Y, Guo J, Yang W, Goncalves C, Rzymiski T, Dreas A et al (2017) MNK1/2 inhibition limits oncogenicity and metastasis of KIT-mutant melanoma. *J Clin Invest* 127(11):4179–4192. <https://doi.org/10.1172/JCI91258>
- Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M et al (2016) Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: Long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 17(2):184–192. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00482-9)

18. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS et al (2017) Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 376(23):2211–2222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>
19. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H et al (2015) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(5):522–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
20. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O et al (2017) A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon- α -2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *J Clin Oncol* 35(15_suppl):9500. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9500
21. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL et al (2017) Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377(19):1824–1835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
22. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S et al (2018) Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 378(19):1789–1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
23. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V et al (2017) Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 377(19):1813–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
24. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A et al (2017) Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer* 83:247–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.028>
25. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et al (2015) Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 33(17):1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>
26. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL et al (2018) Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(11):1480–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9)
27. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, Lo S, Guminski AD, Brown MP et al (2017) A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 35(15_suppl):9508. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9508
28. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A et al (2017) Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(5):611–622. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30231-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30231-0)
29. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S et al (2016) Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60:190–209. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.025>
30. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I et al (2016) Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 60:210–225. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.024>
31. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al (2015) Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372(1):30–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>
32. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Lischky G et al (2018) Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(5):603–615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6)
33. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E et al (2019) Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>
34. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob J-J, Flaherty KT, Arance A et al (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18(7):863–873. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30429-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30429-1)
35. van Allen EM, Wagle N, Sucker A, Treacy DJ, Johannessen CM, Goetz EM et al (2014) The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov* 4(1):94–109. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0617>

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Aussage zu Epidemiologie bzw. Risikofaktoren des malignen Melanoms ist richtig?

- In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz in Nordeuropa dank konsequenter Primärprävention deutlich rückläufig.
- Ein Risikofaktor für das maligne Melanom ist ein niedriger sozioökonomischer Status.
- Die Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland liegt im weltweiten Vergleich unter den ersten 10 Ländern.
- Mit einem medianen Erkrankungsalter von 75 Jahren ist das maligne Melanom ein Tumor des Menschen mit sehr hohem Alter.
- In Deutschland erkranken mehr Frauen als Männer am malignen Melanom.

? Welcher der folgenden Subtypen des malignen Melanoms tritt (bei Kaukasiern) am wenigsten häufig auf?

- Superfiziell spreitendes malignes Melanom
- Noduläres malignes Melanom
- Lentigo-maligna-Melanom
- Akrolentiginöses Melanom
- Amelanotisches Melanom

? Bei Ihnen stellt sich eine 45-jährige Patientin im guten Allgemeinzustand mit Hautveränderungen der rechten Flanke vor. Seit 8 Wochen habe sich ein kongenitaler Nävus in Form, Farbe und Fläche verändert. Ihre Verdachtsdiagnose lautet superfiziell spreitendes Melanom. Wie gehen Sie weiter vor?

- Sie vereinbaren mit der Patientin eine klinische Verlaufskontrolle in 3 Monaten und unternehmen keine weiteren Schritte.

- Sie nehmen eine Hautprobiopsie zur histopathologischen und immunhistochemischen Diagnostik vor.
- Sie verzichten bei der eindeutigen Klinik auf eine Probiopsie und exzidieren die Läsion in toto zur histopathologischen Diagnostik.
- Sie exzidieren die Läsion mit 3 cm Sicherheitsabstand und planen eine zeitnahe Wächterlymphknotenexstirpation.
- Sie exzidieren die Läsion in toto und führen unverzüglich eine bildgebende Untersuchung durch.

? Welcher Faktor verschlechtert die Prognose des Patienten/der Patientin nicht?

- Nachweis von Ulzerationen
- Geringe Tumordicke
- Erhöhter LDH-Status (LDH: Laktatdehydrogenase)
- Hohe Mitoserate
- Vorhandensein von Lymphgefäßinbrüchen

? Sie haben bei einem 50-jährigen Patienten ein malignes Melanom am Stamm, Tumordicke 1,1 mm ohne Ulzerationen, diagnostiziert. Auf welche weitere Diagnostik kann verzichtet werden?

- Sonographie der Lymphknotenstationen
- Laborchemische Kontrolle des Tumormarkers S100
- Untersuchung des gesamten Hautorgans
- Wächterlymphknotenbiopsie (SLNB)
- Skelettszintigraphie

? Bei einem 77-jährigen Patienten wurde ein malignes Melanom vollständig exzidiert, mit einer Tumordicke von 1,4 mm, ulzeriert. Die anschließende Wächterlymphknotenexstirpation zeigte einen positiven Wächterlymphknoten (Mikrometastase). Das anschließend durchgeführte Staging zeigte *keinen* Hinweis auf eine Fernmetastasierung. In welchem Stadium nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 befindet sich der Patient?

- Stadium IIIB
- Stadium IIC
- Stadium IV
- Stadium IIA
- Stadium IIID

? Wie groß sollte der leitliniengerechte Sicherheitsabstand bei einem Melanom mit einer Tumordicke von 0,6 mm sein?

- 0,5 cm
- 2 cm
- 1 cm
- 0,6 cm
- Kein Sicherheitsabstand indiziert

? Welche Aussage zur Therapie des malignen Melanoms ist richtig?

- Der leitliniengerechte Sicherheitsabstand senkt das Risiko von lokalen Rezidiven.
- Der leitliniengerechte Sicherheitsabstand hat einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben.
- Jeder Patientin und jedem Patienten soll eine Wächterlymphknotenbiopsie angeboten werden.

- Bei positivem Wächterlymphknoten sollte immer eine komplette Lymphadenektomie angestrebt werden.
- Der leitliniengerechte Sicherheitsabstand sollte ohne Berücksichtigung möglicher anatomischer Gegebenheiten eingehalten werden.
- ?** **Die Angehörigen einer Patientin mit malignem Melanom im Stadium IV (Fernmetastasierung) unter Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab ohne relevante Komorbiditäten und ohne relevante unerwünschte Wirkungen unter Therapie fragen nach der Prognose der Erkrankung. Welche Aussage können Sie treffen?**
 - Im Stadium IV unter der Kombinationstherapie liegt das 4-Jahres-Gesamtüberleben bei ca. 53%.
 - Das maligne Melanom verursacht am wenigsten Todesfälle aller Hauttumorarten.
 - Das Gesamtüberleben liegt im Stadium IV bei über 90%.
 - Da das maligne Melanom erst sehr spät metastasiert, liegt kein Nutzen in einer Früherkennung.
 - Die Bestimmung von LDH (Laktatdehydrogenase) und die Expression von PD-1 („programmed cell death protein 1“) spielen keine prognostisch relevante Rolle.
- ?** **Welche Aussage zur Therapie des malignen Melanoms trifft zu?**
 - Bisher gibt es keine Möglichkeit einer adjuvanten Therapie beim malignen Melanom.
 - Eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab ist mit einer höheren Toxizität verbunden als eine Monotherapie mit Nivolumab.
 - Das Gesamtüberleben ist bei einer Therapie mit Ipilimumab am höchsten.
 - Unerwünschte immunvermittelte Wirkungen treten unter einer Systemtherapie nur sehr selten auf.
 - Eine zielgerichtete Therapie beim malignen Melanom ist nicht möglich.