

Malignes Melanom

Inzidenz, Früherkennung und therapeutische Optionen

Marc Schlaepfi, Mark Anliker,
Roger von Moos

Patienten mit einem malignen Melanom (MM) sind jünger als die restliche Population mit soliden Tumoren. Bräunen und die Freizeitsonnenexposition sind wesentliche Risikofaktoren. Durch Screening und Früherkennung kann die Prognose von Patienten verbessert werden. Wichtigste Therapie bleibt die Chirurgie, die von erfahrenen Chirurgen oder Dermatologen sorgfältig durchgeführt werden sollte. Die Entfernung des Sentinellymphknotens hat einen prognostischen Wert und sollte ab einer Tumordicke über 1 mm (nach Breslow) durchgeführt werden. Die adjuvante Gabe von Interferon wird nach wie vor kontrovers beurteilt. Die metastasenfreie Überlebensdauer wurde bei Patienten mit einem positiven Sentinellymphknoten unter pegyliertem Interferon verlängert. Beim metastasierten Melanom gibt es bis heute keine lebensverlängernde Therapien. Aus diesem Grund sollte hier eine konventionelle, systemische Therapie gut abgewogen und nur in palliativer Intention verabreicht werden. Neue Substanzen und Kombinationen werden zurzeit in Studien überprüft.

Das maligne Melanom (MM) ist einer der häufigsten tödlichen Tumoren des jungen Erwachsenen, und seine Häufigkeit nimmt in der Schweiz rasant zu. In Europa haben wir die zweithäufigste Frequenz (ca. 25 pro 100 000 Einwohner pro Jahr) und weltweit die siebthöchste Mortalitätsrate, wobei vor allem Männer mittleren Alters und mit kaufmännischen und akademischen Berufen ein überdurchschnittliches Melanomrisiko tragen. Dies macht deutlich, dass nicht die ständige Sonnenexposition, sondern vor allem das Bräunen und die Sonnenexposition in Ferien und Freizeit die grössere Rolle spielt. Wir bezahlen für das Sonnenverhalten der letzten 30 Jahre («Fry now, pay later!»).

Zwei Drittel der MM treten an den Extremitäten auf, weitere 20 Prozent am Stamm und nur 5 bis 10 Prozent an Kopf und Hals, zudem finden sich die Letzteren eher im höheren Alter



Dr. med. M. Schlaepfi



Dr. med. M. Anliker



Dr. med. R. von Moos

und sind vom Typ des Lentigo-maligna-Melanoms (LMM). Bei den 45- bis 55-Jährigen und bei den 65 bis 75-Jährigen befinden sich die Häufigkeitsgipfel. Im Schnitt (54 Jahre) sind die MM-Patienten einiges jünger als diejenigen mit anderen soliden Tumoren. Da Melanozyten in der Embryogenese aus der Neuralleiste in die Haut einwandern, sind sie auch bei Malignität in der Lage, als einzelne Zellen Metastasen zu setzen und ab zirka 0,75 bis 1 mm Dicke des primären MM lymphogen, hämatogen und perkutan zu metastasieren. Danach gibt es bis heute keine sinnvolle, lebensverlängernde Therapie. In diesem Licht gewinnt die Früherkennung und das Screening von Risikopersonen eine bedeutende Rolle. Die Sterblichkeit pro MM konnte durch die Detektion in früheren Stadien, das heisst einer geringeren MM-Dicke nach Breslow, gesenkt werden. Dazu tragen Aktivitäten der Schweizerischen Krebsliga (z.B. Krebsmobil) und der europaweite «Melanoma Monday», die öffentliche dermatologische Untersuchung von auffälligen Pigmentmalen, bei. Personen mit erhöhtem MM-Risiko sind in *Tabelle 1* aufgeführt.

Bei den MM werden das superfiziell spreitende (SSM), das noduläre (NMM), das Lentigo maligna (LMM; meist im Gesicht) und das akrolentiginöse Melanom (ALM; Genitalien, Fuss, Finger) unterschieden. Selten ist das Aderhaut-MM und eine primäre MM-Metastase ohne Primärtumor. Nur 20 Prozent der MM entstehen aus vorbestehenden Nävuszellnävi, 80 Prozent de novo.

Für die Früherkennung ist die öffentliche Informationsarbeit, die Selbstuntersuchung durch den Patienten, das Screening durch den Hausarzt und die Untersuchung beim Hautfachspezialisten hilfreich. Die Fachärzte finden die dünnsten Melanome, danach folgen

die Hausärzte. Kriterien für eine Dysplasie oder ein bereits beginnendes Melanom sind eine Grösse über 5 mm (selten auch kleinere Melanome), Mehrfarbigkeit, Pigmentabbruch, Asymmetrie, Wachstum, Unterschied zu den übrigen Pigmentmalen (das sogenannte hässliche Entlein), Exulzeration, Blutungsneigung und dermatoskopische Kriterien (Black Dots, Schleierbildung, Trabekelbildung u.a.m.) (*Abbildung 1*).

Chirurgische Frühmassnahmen

Die primär kurative Therapie ist die chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand, der von der Tumordicke nach Breslow abhängt (*Tabelle 2*). Die Nachexzision verbessert die Rezidivrate und die Fünf-Jahres-Überlebensrate. Hierbei ist bei der Primärexzision ein nur kleiner Sicherheitsabstand von 1 bis 2 mm zu wählen, um das Aufspüren des Sentinellymphknotens bei der Nachexzision nicht zu gefährden. Die Nachexzision (und allenfalls Sentinellymphknotenexzision) sollte innert vier Wochen nach der Primärexzision erfolgen. Prognostisch wertvoll ist die Entfernung des Sentinellymphknotens ab einer MM-Dicke von 0,75 bis 1 mm (je nach Zentrum), da auch eine potenziell wertvolle adjuvante Therapie mit

Tabelle 1: Relatives Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Kriterien	Relatives Risiko
Hauttyp I	2,3
Melanom in der Familie	1,7
> 100 Nävuszellnävi	7–12
dysplastisches Nävuszellnävussyndrom	6–18
Sonnenbrände vor dem 16. Lebensjahr	2,4–3,5
Melanom in der Eigenanamnese	zirka 3–4
Status nach Chemotherapie	2,3
Langzeitimmunsuppression	zirka 8

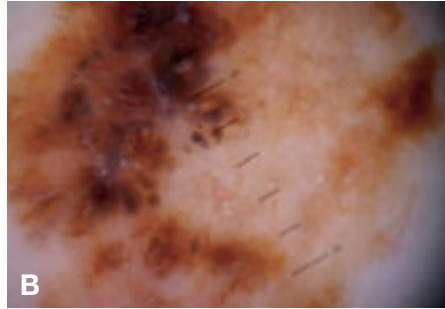
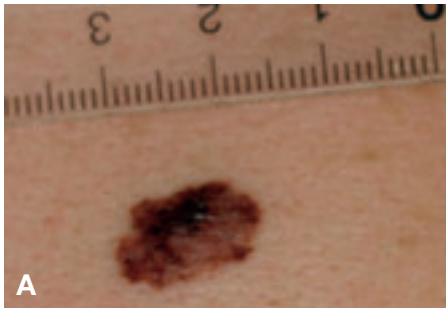


Abbildung 1: Malignes Melanom (MM) vom superfiziell spreitenden Typ mit Inhomogenität, Asymmetrie und Pigmentabbruch (A); dermatoskopisches Bild mit Verklumpung des Pigments, Black Dots und der Ausbildung von Schleiern (B)

Interferon gerade beim Vorhandensein von Mikrometastasen empfohlen wird.

Adjuvante Immuntherapie mit Interferon

Nach einer Studie von Kirkwood et al., die 1996 publiziert wurde, gilt hoch dosiertes Interferon-alpha (IFN- α) über ein Jahr bei einem Patienten mit Hochrisikomelanom (Breslow > 4 mm und/oder Lymphknotenmetastasen) in den USA als Standard. In Europa wird diese Behandlung kontrovers diskutiert, da der veröffentlichte Überlebensvorteil in Folgestudien nicht bestätigt werden konnte und die Toxizität dieser Therapie erheblich ist. Zudem konnten Gogas et al. am ASCO 2007 zeigen, dass vier Wochen IFN i.v. dem Jahresschema äquivalent zu sein scheint (Abstract 8505). Bis jetzt umfasst bei den europäischen adjuvanten Interferonstudien der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) der Kontrollarm trotzdem immer auch einen Nullarm. Allgemein anerkannt ist allerdings die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls unter einer niedrig dosierten Immuntherapie (IFN- α : 3 x 5 Mio. Einheiten subkutan pro Woche) ab einem Breslow-Wert von > 1,5 mm.

Ebenfalls am ASCO 2007 wurde von Eggermont et al. eine grosse randomisierte Phase-III-EORTC-18991-Studie vorgestellt, in der mit adjuvanten pegyliertem Interferon (peg-IFN) Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Stadi-



Abbildung 2: Melanommetastase in der Leiste vor Therapie (A) und nach 6 Wochen Therapie (B) in einer klinischen Studie mit DTIC und Thalidomid in Kombination mit Bevacizumab

um III) über fünf Jahre behandelt wurden. Es zeigte sich ein verlängertes metastasenfreies Überleben (DMFS) bei Patienten mit einem mikroskopischen Lymphknotenbefall (positiver Sentinellymphknoten). Bei Patienten mit makroskopischen Lymphknotenmetastasen konnte kein DMFS-Vorteil erreicht werden (Abstract 8504). Diese Studie bestätigt die frühere EORTC-18952-Studie. Kritisch muss zu dieser Arbeit zum einen gesagt werden, dass das DMFS hier als Surrogat für das Gesamtüberleben verwendet wird, und dass die definitiven Überlebensresultate abgewartet werden müssen. Zum anderen konnten nur 25 Prozent der Patienten das peg-IFN vier bis fünf Jahre er-

halten. Die anderen mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Hauptnebenwirkungen waren Fatigue, Hepatotoxizität und Depression.

Unserer Meinung nach sollte der Einsatz von peg-IFN oder einem äquivalent dosierten IFN bei einem positiven Sentinellymphknoten (Stadium IIIA) mit dem Patienten besprochen werden. Die Therapiedauer bleibt unklar, sollte aber mindestens 18 Monate betragen. Hoch dosiertes IFN über ein Jahr erscheint uns aus den oben erwähnten Gründen nicht gerechtfertigt. Für alle anderen Hochrisikostadien ist es der Standard, keine adjuvante Immunthera-

pie durchzuführen. Diese Patienten sollten ermuntert werden, sich in Studien aufnehmen zu lassen.

Palliative Therapien

Die Prognose bei einem metastasierten malignen Melanom (MMM) ist sehr schlecht. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten mit viszeralen Metastasen weniger als 10 Prozent. Je nach Befallsmuster beträgt die mittlere Überlebensdauer drei bis neun Monate. Je nach Ausdehnung und Lokalisation des Befalls stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Wahl (Tabelle 3). Sämtliche systemische Therapien, sei es mit konventionellen Chemotherapeutika oder mit Immunmodulatoren (Interferon, Interleukin), konnten bis heute in keiner randomisierten Phase-III-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Deshalb sollten Chemotherapien im Stadium IV nur unter palliativen Gesichtspunkten eingesetzt und zuvor eine genaue Analyse der möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen dem potenziellen Nutzen gegenübergestellt werden. Dementsprechend muss der Fokus der Therapie auf ein möglichst günstiges Nebenwirkungsprofil gelegt werden.

Tabelle 2: Sicherheitsabstände und Zusatzmassnahmen bei der chirurgischen Therapie eines primären kutanen malignen Melanoms (pTis-4 N0 M0) (4)

Tumordicke	Sicherheitsabstand	Bemerkungen	Evidenzgrad
Melanoma in situ pTis N0 M0	0,5 cm	Radiotherapie bei Lentigo maligna Melanom bei älteren Patienten möglich	III
< 2 mm (pT1-2 N0 M0)	1 cm	Tumordicke > 1 mm: Sentinellymphknotenbiopsie*	II IV
> 2 mm (pT3-4 N0 M0)	2 cm	Sentinellymphknotenbiopsie* Interferontherapie*	III IV III

*Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Aufgrund dieser limitierten Möglichkeiten sollten diese Patienten, wenn immer möglich, in klinische Studien eingeschlossen werden.

Bei Metastasenlokalisationen mit niedrigem Risiko (Weichteile, Lymphknoten) und langsamer Tumorkinetik besteht in der Regel keine Indikation für eine Polychemotherapie.

Dacarbazin

Als die am besten untersuchte und zugleich älteste Substanz gilt Dacarbazin (DTIC; Dacin®). Klinische Studien ergaben, dass sich in 5,3 bis 28,6 Prozent der Fälle eine Rückbildung der Tumormasse um mehr als 50 Prozent erzielen lässt. Komplette Remissionen sind sehr selten und meist nur von kurzer Dauer. Durch die Einführung effektiver Antiemetika aus der Klasse der HT₃-Antagonisten konnte die subjektive Verträglichkeit von Dacarbazin verbessert werden. Dacarbazin ist ein Zytostatikum, das über die Hemmung der DNS-Synthese als Purinanalogon wirkt. Es wird in der Leber zum wirksamen Metaboliten MTIC umgebaut. Die Wirksamkeit von Dacarbazin ist dadurch direkt an die Leberfunktionalität gebunden. Bei einem Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist sowohl ein geringeres Ansprechen auf die Therapie als auch eine erhöhte Toxizität zu erwarten. Des Weiteren muss angemerkt werden, dass Dacarbacin nicht liquorgängig ist und Hirnmetastasen somit nicht mitbehandelt werden respektive ein Rezidiv im ZNS auch bei Patienten mit gutem

Ansprechen häufig, auch bei sonst erfolgreicher Therapie mit Dacarbazin, zum Tod führt.

Temozolomid

Temozolomid (Temodal®) ist ebenfalls eine alkylierende Substanz, allerdings in Tablettenform. Temozolomid führte in einer direkten Vergleichsstudie gegen Dacarbazin zu einem verlängerten progressionsfreien Intervall, nicht aber zu einer generell längeren Überlebensdauer. Aufgrund seines geringen Molekulargewichts und niedriger Plasmaproteinbindung kann Temozolomid die Blut-Hirn-Schranke schnell passieren. Die Konzentration von Temozolomid in der zerebrospinalen Flüssigkeit beträgt 30 bis 40 Prozent der Plasmakonzentration. Temozolomid ist zurzeit für die Behandlung des Melanoms zwar nicht zugelassen beziehungsweise kassenpflichtig, es ist aber trotzdem die einzige Substanz, die bei ZNS-Metastasen einen therapeutischen Effekt hat.

Impfstudien

Alternativ zu obigen Standardtherapien können Patienten mit langsam wachsenden Tumoren auch in entsprechende Impfstudien in St. Gallen, Lausanne oder Zürich eingeschlossen werden.

Poly- und Biochemotherapien

Bei lebensbedrohlichen Situationen (z.B. massive Lebermetastasierung, paraneoplastische Gerinnungsstörungen usw.) respektive rascher

Tumorkinetik empfiehlt sich eine Polychemotherapie, sofern die Behandlungsindikation gestellt ist, allenfalls auch eine Biochemotherapie (Polychemotherapie plus Zytokine), da mit einer solchen Therapie in der Regel die Ansprechwahrscheinlichkeit höher ist und nach unserer Erfahrung auch rascher eintritt.

Extremitätenperfusion

Bei multiplen In-transit-Metastasen in den Extremitäten, die einer Exzision nicht mehr zugänglich sind, kann die Extremitätenperfusion erwogen werden (Zentrum Lausanne). Hierbei hat sich gezeigt, dass die Remissionsraten in Hyperthermie mit Melphalan, Interferon und TNF- α am effektivsten sind, was die komplette Remissionsrate betrifft.

Perspektiven

Im Zentrum des Interesses stehen zielgerichtete Therapien gegen das Melanom, spezifische Aktivierungswege wie Ras-Raf (Sorafenib), Bcl-2 (Oblimersen) oder die Blockierung der Angiogenese (Bevacizumab). Viele dieser Moleküle werden zurzeit in Phase-II- und Phase-III-Studien geprüft. Die schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) prüft zurzeit die Kombination von Temozolomid in Kombination mit 14-tägigen Infusionen des Angiogenesehemmers Bevacizumab (Abbildung 2). Diese Studie wird an allen grösseren Zentren der Schweiz ambulant durchgeführt. Bis dato konnte mit diesen Kombinationen noch kein klarer Überlebensvorteil gezeigt werden, allerdings ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz, um definitive Aussagen zuzulassen. Die Hoffnung einer verbesserten Therapie des metastasierten Melanoms ruht auf Ansätzen wie diesem. Weitere intensive Anstrengungen in der klinischen Forschung sind bei dieser schwierig zu behandelnden Krankheit von grosser Wichtigkeit. ♦

Korrespondenzadressen:

Dr. med. Marc Schlaeppli,
Oberarzt Onkologie/Hämatologie
Dr. med. Mark Anliker,
Leitender Arzt Dermatologie/Allergologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen
E-Mail: marc.schlaeppli@kssg.ch,
mark.anliker@kssg.ch

Dr. med. Roger von Moos
Leitender Arzt
Med. Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital Graubünden
Loestrasse 170, 7000 Chur
E-Mail: roger.vonmoos@ksg.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Tabelle 3: Therapeutische Optionen bei fortgeschrittenem Melanom

Zahl und Lokalisation der Metastasen	Therapiemodalitäten 1. Wahl 2. Wahl 3. Wahl	Evidenzgrad
In-transit-Metastasen (wenige) (pTxN2cM0)	1. chirurgische Entfernung 2. Radiotherapie	III IV
multiple In-transit-Metastasen (> 5) (pTxN2cM0)	1. Extremitätenperfusion* 2. Exzision (systemische Chemoimmunotherapie*) 3. Radiotherapie (systemische Chemoimmunotherapie*)	IV IV IV
lokoregionale Lymphknoten (pTxN1, 2abc, 3M0)	1. radikale Lymphadenektomie, wenn nicht radikal operabel: – Radiotherapie – zusätzliche Interferontherapie*	III IV IV
solitäre ZNS-Metastase (pTxNXM3)	1. Neurochirurgie 2. stereotaktische RT, Gamma Knife*, je nach Lokalisation ist dies auch erste Wahl	III III
solitäre Lungenmetastase (pTxNXM1)	1. Chirurgie 2. Chemoimmunotherapie*	III IV
multiple Metastasen (pTxNXM1a–1c) schmerzhafte Knochenmetastasen (pTxNXM1a–1c)	1. Chemoimmunotherapie* 1. Radiotherapie 2. evtl. Bisphosphonate	IV III V

*nur in erfahrenen Zentren

Quelle: deutschsprachige Expertenrunde der Skin Cancer Conference Zürich 2004