

Das maligne Melanom – neue Erkenntnisse, neue Therapien und einige ungelöste Fragen

U. Wollina und G. Hansel

Zusammenfassung

Das maligne Melanom (MM) ist ein aggressiver Tumor der pigmentbildenden Zellen. Das kutane MM ist ein zunehmend häufigerer Tumor der Haut. Zahlreiche Mutationen wurden identifiziert, die in der Pathogenese des Melanoms von Bedeutung sind. Von praktischer Relevanz sind zum Beispiel BRAF-Mutationen, da sie in die Therapieentscheidungen einfließen.

Das Hautkrebs-Screening hat einen deutlichen positiven Effekt auf die Früherkennung des MM. Früherkennung ist der wichtigste Faktor zur Verbesserung der Diagnose. Neuere optische Verfahren können die Sensitivität und Spezifität der Früherkennung verbessern.

In der Therapie haben zielgerichtete Medikamente Eingang gefunden. Sie verbessern die Situation bei fortgeschrittenen MM, ohne dass ihnen derzeit eine kurative Wirkung zukommt.

Die Prävention, Erkennung und Behandlung des kutanen Melanoms sind eine Domäne der Dermatologie in kollegialer Zusammenarbeit mit anderen Disziplinen.

Melaninpigmentierung

Die Pigmentierung des Menschen ist eine physiologische Reaktion auf



Abb. 2: Multiple In-transit-Metastasen der Kopfhaut.

natürliche ultraviolette Strahlung (UVR). Sie hat sich evolutionär entwickelt. Da sich die größte Dichte an Melanozyten an den Körperöffnungen findet (perioral, äußerer Gehörgang, Warzenhof der Brüste, perigenital und perianal) ist die Beziehung der Melaninsynthese zur angeborenen Immunabwehr naheliegend. Und tatsächlich liegt das Absorptionsmaximum des Melanins im terrestrischen UV- und im sichtbaren Bereich des Lichts (400 – 720 nm). Damit ist Melanin für die Umwandlung physikalischer in chemische Energie bestens geeignet. Einige Intermediärprodukte der Melaninsynthese besitzen antibiotische Eigenschaften. Melanin besitzt Scavenger-Eigenschaften, die den Melanozyten vor dem ungebremsten Angriff von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) schützen. Es wird auch spekuliert, dass Melanin die Folsynthese drosselt, um so Neuralrohrdefekten vorzubeugen (1).

Das maligne Melanom

Das maligne Melanom (MM) ist ein Tumor der Melanozyten. Am häufigsten findet sich das kutane MM. Unter den extrakutanen MM ist das Uvea-MM am häufigsten. Dieses unterscheidet sich in Biologie, Therapie und Prognose deutlich von kutanen MM. Uvea-MM sind die Domäne der Ophthalmologie. Kutane Melanome sind die Domäne der Dermatologie – von ihrer Diagnostik bis zur Behandlung und Nachsorge (Abb. 1).

Die Tumorgenese ist ein Mehrschrittprozess mit charakteristischen Mutationen. Entwickelt der Tumor Metastasen, so können sich divergente somatische Mutationen in hohem Maße in den Filiae entwickeln. Nur wenige Mutationen zeigen eine gewisse Konstanz im Primärtumor und seinen Metastasen, zum Beispiel BRAF und NRAS. Die Kenntnis bestimmter Mutationen wie BRAF ist heute für Therapieentscheidungen beim metastasierenden MM Routine geworden. BRAF-mutierte primäre kutane MM gehen mit einer schlechteren Prognose als BRAF-wild-type-Tumoren einher (2).

Ausbreitung und Metastasierung

Das letzte Jahrzehnt hat zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis der MM-Biologie geführt. Heute verstehen wir das MM als einen sehr früh streuenden Tumor mit Abwanderung von Einzelzellen in Blut- und Lymphkreislauf, jedoch später Metastasierung. Metastasierung wird als aktiver Prozeß begriffen, in dem Tumorzellen ein geeignetes Mikro-Environment suchen und auch aktiv optimieren, um durch ortständige Proliferation eine Metastase zu formieren (seed-and-soil-hypothesis) (Abb. 2).

Gestreute Tumorzellen können langfristig und durch das Immunsystem unerkannt überleben, zum Beispiel wenn sie sich im Knochenmark befinden. Diese Eigenschaft, die bei



Abb. 1: Malignes Melanom mit deutlicher Regressionszone (Rechter Bildanteil) und benachbartem kongenitalem melanozytärem Nävus (knotiger Tumor rechts oben).

MM und Mammakarzinom häufiger auftritt, wird als Tumor Dormancy bezeichnet. Sehr späte Erstmetastasierungen haben wir nach zehn Jahren in 1,1 % in unserem Krankengut von nahezu 2.000 MM-Patienten mit mindestens 10-Jahres-Follow-up beobachtet, wobei dieses Phänomen nicht von der Tumordicke, vom Geschlecht oder der Lokalisation des Primär-MM abhängt. Tumor Dormancy zieht als logische Konsequenz die lebenslange Tumorkontrolle nach sich (3, 4).

Epidemiologie und Früherkennung in Deutschland

In Deutschland wurden 2010 mehr als 28.000 Melanom-Neuerkrankungen registriert. Durch Etablierung des gesetzlichen Hautkrebscreenings ist die Zahl der frühen MM im Vergleich zur 2007 um mehr als 50 % gestiegen. Dies spricht für das Instrument des Screenings zur Früherkennung von Hautkrebs im Allgemeinen und des MM im Besonderen. Bei genauerer Analyse der Zahlen wird aber auch deutlich, dass insbesondere Frauen das Screening überdurchschnittlich nutzen.

Das SCREEN-Projekt (Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening in Northern Germany) in Schleswig-Holstein erfasste mehr als 360.000 Einwohner (ca. 19 % der Gesamtbevölkerung). Es hat zwar anfänglich zu einer Inzidenzerhöhung invasiver MM von 34 % geführt, was zu erwarten war. Nach fünf Jahren konnte jedoch sowohl für Männer als auch für Frauen die Inzidenzrate um etwa die Hälfte gesenkt werden. Dies ist ein beachtlicher Erfolg (5).

Neue Methoden der nicht-invasiven Früherkennung

Die klinische Untersuchung mit dem „nackten Auge“ ist bei erfahrenen Dermatologen eine gute Screening-Methode. Sie stößt allerdings dort an ihre Grenzen, wo Patienten mit > 100 Pigmentmalen zur Untersuchung vorstellig werden. Hier ist ihre Ergänzung durch eine standardisierte Ganzkörperfotografie für die Dokumentation, aber auch die Nachuntersuchungen sinnvoll.



Abb. 3: Digitale objektive Bildverarbeitung mit der DB-DermoMIPS-Technologie. Dargestellt ist ein malignes Melanom.

Grundsätzlich wird die sog. ABCDE-Regel zur raschen Orientierung verwendet (Tab. 1). Sie stößt auf ihre Grenzen bei MM kleiner als 6 mm, nicht-pigmentierten Melanomen und subungualen MM. Die Sensitivität der Früherkennung kann durch die Dermoskopie mit Auflichtmikroskop verbessert werden. Allerdings bleibt die Beurteilung semiquantitativ, subjektiv und läßt in der Vergleichbarkeit von Untersucher zu Untersucher Mängel erkennen. Die digitale Dermatoskopie ist ein Verfahren zur Untersuchung und Dokumentation von Pigmentmalen. Mittels objektiver digitaler Bildverarbeitung wird eine vom Untersucher unabhängige „Vermessung“ und Charakterisierung von Pigmentläsionen möglich, die eine ausgezeichnete Vergleichbarkeit zwischen Untersuchern ermöglicht.

Die Domäne des Verfahrens liegt sowohl im Bevölkerungs-Screening als auch in der Nachkontrolle von Risiko-Patienten (MM in der Eigen- oder Familienanamnese, multiples dysplastisches Nävuszellnävus-Syndrom, 6, 7; Abb. 3).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLB)

Die SLB ist ein minimal-invasives chirurgisches Verfahren, eine regionale Mikrometastasierung in Lymphknoten zu erfassen. Der Sentinel oder Schildwächter-Lymphknoten ist der Lymphknoten, welcher als erster das Abstromgebiet des Primärtumors filtrierte. Die SLB spielt heute im Tumorstaging für MM ab 1 mm Dicke eine Rolle. Obwohl die therapeutische Relevanz der SLB kontrovers diskutiert wird, sprechen die

Tab. 1: Die ABCDE-Regel zur Erkennung von Melanomen der Haut

A	Asymmetrie	eine asymmetrische Gestalt ist das sensitivste Kriterium
B	Border/Begrenzung	unscharfe Grenzen, verwischte Übergänge von Pigmentläsion zur Umgebung sind Warnzeichen
C	Color/ Farbe	Mehrfarbigkeit einer Läsion, insbesondere auch ein Farbverlust, kann auf ein Melanom hindeuten
D	Durchmesser	mehr durch Konsens als durch Wissenschaft wird die Grenze bei 6 mm gelegt; es gibt aber auch benigne Pigmentmale von mehr als 60 cm Durchmesser
E	Evolution	früher als Erhabenheit eingeordnet, wird heute der Schwerpunkt auf die Veränderung einer Läsion gelegt; insbesondere asymmetrisches Wachstum wird als eines der Warnzeichen angesehen.

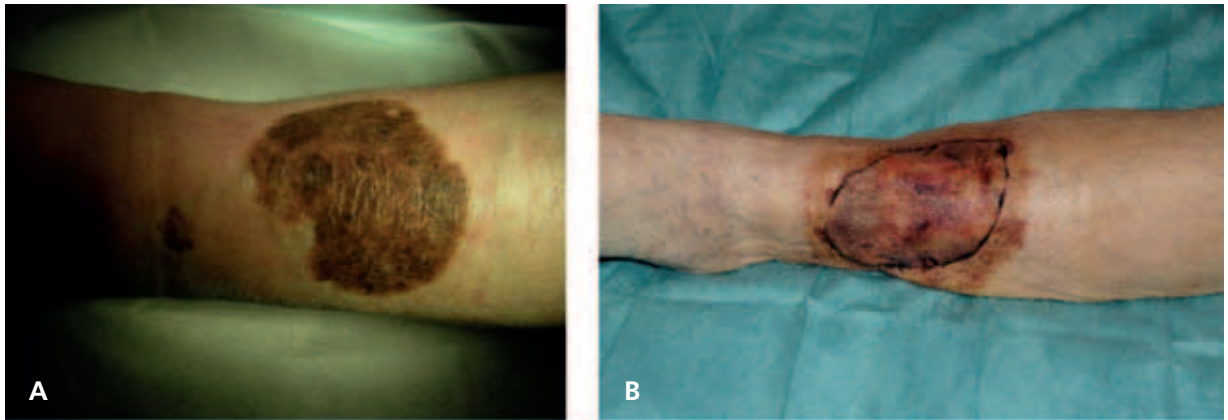


Abb. 4: Großes Lentigo-maligna –Melanom des Unterschenkels (a). (b) Nach Resektion mit Sicherheitsabstand und Vollhauttransplantation.

eigenen Daten für eine signifikante Verlängerung des rezidiv-freien Intervalls und eine Verminderung der MM-bedingten Mortalität von 50 % (8).

Im Falle eines positiven Sentinels ist die Lymphknotendisektion anzustreben. Die SLB ist Bestandteil der Leitlinien-gerechten Ausbreitungsdiagnostik (9).

Primärprävention

Der wichtigste exogene Faktor für MM im Allgemeinen ist die UVR. Da etwa 60 % der lebenslangen UVR in den ersten zwei Lebensjahrzehnten einwirken, ist der Schutz vor intensiver UVR und vor Sonnenbränden im Kleinkind- und Kindesalter von größter Relevanz. Eigene Untersuchungen in einer 3-Jahresstudie bei

Vorschulkindern ließen erhebliche Lücken des UV-Schutzes erkennen (10).

Ein wichtiger legislativer Schritt war das Solarienverbot für Jugendliche. Weitere Anstrengungen sind erforderlich. Risikogruppen in der Bevölkerung sollten eine intensivere Vorsorge erhalten (Tab. 2).

Die Therapie des Primärtumors

Goldstandard der MM-Therapie ist die komplette weiträumige Exzision des Primärtumors. Bei Tumoren an komplexeren anatomischen Lokalisationen (Kopf-Halsbereich, Genitale) ist die mikrographisch-kontrollierte Chirurgie (delayed Mohs) zu bevorzugen. Die empfohlenen Sicherheitsabstände sind Tab. 3 zu entnehmen. Grundsätzlich ist in der Tiefe der Erhalt der Muskelfaszie anzustreben (Abb. 4).

Bei akrallokalisierten Tumoren (zum Beispiel subungual) ist eine Gewährleistung des Sicherheitsabstandes in die Tiefe nur bei Tis (Melanoma in situ)-Tumoren möglich (Abb. 5). Bei invasiven MM ist deshalb die funktionelle Amputation anzustreben. Die Amputation eines gesamten Strahles ist nicht als chirurgische Regelversorgung anzusehen.

Die Strahlentherapie ist eine Alternative für betagte Patienten mit nicht-resektablen Primärtumoren (insbesondere Lentigo-maligna-Melanome, 11, 12).

Adjuvante Therapie bei Risikopatienten

Als adjuvante Therapie ist die Interferon-alfa-Behandlung zugelassen. Sie

verlängert das rezidivfreie Überleben signifikant, hat jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Gut tolerabel ist die niedrigdosierte subkutane Injektion von Interferon dreimal pro Woche.

Dacarbazin oder Mistel-Therapie sollte adjuvant nicht eingesetzt werden, da sich keine Vorteile, jedoch potenzielle Nachteile für Patienten finden. Dies betrifft unter anderem die Neigung zur Hirnmetastasierung unter Mistelpräparaten (13).

Isolierte Metastasen

Bei isolierten Metastasen ist die chirurgische Komplettresektion der Metastasen anzustreben. Langzeiteffekte sind insbesondere bei isolierten Lungenmetastasen zu beobachten. Bei Hautmetastasen ist neben der Exzision auch die intraläsionale Therapie (siehe unten), die Kryo- und Lasertherapie möglich. Isolierte Metastasen können radiologisch behandelt werden (11, 13).

Multiple Metastasen und zielgerichtete Therapien

Bei multiplen Haut- und subkutanen Metastasen ist die intraläsionale Therapie mit Interleukin 2 möglich. Alternativ stehen die Elektrochemotherapie und die Strahlentherapie zur Verfügung.

Nicht resektable Metastasen innerer Organe (MM-Stadium IV) stellen eine Indikation zur systemischen Chemotherapie und zur zielgerichteten Tumorthherapie (targeted therapy) dar. Die Entscheidung sollte unter Kennt-

Tabelle 2: Risikogruppen mit einem deutlich erhöhten Melanomrisiko (9)

1. ≥ 100 gewöhnlichen melanozytären Nävi;
2. atypischem Nävussyndrom;
3. ≥ 5 atypischen melanozytären Nävi aus Familien mit gehäuft auftretendem malignen Melanom (mindestens zwei Verwandte ersten Grades);
4. einem malignen Melanom in der Vorgeschichte.

Tab. 3: Empfohlene Sicherheitsabstände bei primären kutanen Melanomen (9)

Primärtumor	Empfohlener Sicherheitsabstand in mm
Melanoma in situ	5
MM bis 2 mm Tumordicke	10
MM über 2 mm Tumordicke	20

nis möglicher BRAF-Mutationen getroffen werden. Alle Verfahren im Stadium IV sind primär palliativ und nicht kurativ ausgerichtet.

Das klassische Chemotherapeutikum des Haut-MM ist Dacarbazin mit Ansprechraten von 12 bis 20 %, in Abhängigkeit vom Einsatz als Mono- oder Kombinationstherapie.

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib erzielt Ansprechraten von ca. 50 %, wenn BRAF600E-Mutationen nachweisbar sind. Responder erreichen signifikant längere Überlebenszeiten als Patienten unter Dacarbazin. Dabrafenib ist ein zweiter BRAF-Inhibitor und wirksam bei BRAFV600E- und BRAFV600K-Mutationen. Die Ansprechrate liegt zwischen 13 % (V600K) und 53 % (V600E) mit kompletten Remissionen zwischen 0 und 7 %. Unerwünschte Nebenwirkungen betreffen die erhöhte Photosensitivität und die Induktion nicht-melanozytärer Hautkrebs. Bei Dabrafenib ist eine steroid-sensitive Pyrexie häufiger zu beobachten.

Ipilimumab ist ein Antikörper gegen CTLA-4 und erzielt Ansprechraten von 15 %. Responder erreichen ein signifikant verlängertes Überleben. Immunologische Nebenwirkungen wie gastrointestinale oder kutane Effekte sind häufig und bedürfen teilweise einer immunsuppressiven Therapie (11, 13).

Die neuen zielgerichteten Melanomtherapien geben neue Hoffnung für MM-Patienten im Stadium IV, teils auch bei Hirnmetastasierung. Sie zeigen jedoch auch eigene Limitierungen. Uns fehlen heute (noch) verlässliche Methoden für ein prätherapeutisches Screening, um Non-Responder zu erkennen. Viele Patienten zeigen eine Mixed-response mit

Regression von Metastasen, während andere Metastasen weiter wachsen. Die Tumore können eine sekundäre Therapie-Resistenz entwickeln. Aus diesem Grunde sind kombinierte Therapieprotokolle in der Überprüfung (14).

Die neuen Targeted Therapies besitzen ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Viele Nebenwirkungen treten an Haut und Schleimhäuten auf und müssen frühzeitig erkannt werden, um Gegenmaßnahmen einzuleiten. Unter Ipilimumab sind beispielsweise autoimmune und allergische Reaktionen wie die autoimmune Kolitis, das DRESS-Syndrom und makulopapulöse Exantheme zu beobachten, die möglicherweise auf eine Überbehandlung zurückzuführen sind (13).

Melanom-Nachsorge

Die Melanom-Nachsorge ist einem deutlichen Wandel unterzogen. Nach kritischer Evaluierung der Effektivität und Kosten/Belastung für Patienten ist die abgestufte Diagnostik – je nach Risikoprofil des Patienten – anzuraten (Tab. 4).

Patienten sind zur Selbstuntersuchung der Haut anzuleiten. Die klinische dermatologische Ganzkörperuntersuchung unter Zuhilfenahme der modernen nichtinvasiven optischen Verfahren stellt das Rückgrat der Nachsorge dar. Hier werden nicht nur Zweit-MM, sondern auch andere Hautkrebsfrüher erkannt. Die Lymphknotenultraschalluntersuchung ist in der Nachsorge ab Stadium IB empfohlen (9, 15).

Fazit für die Praxis

Das kutane MM ist ein maligner Tumor der Haut, dessen Prognose durch Früherkennung sehr deutlich verbessert werden kann. Dermatolo-



Abb. 5: Akrolentiginöses subunguales Melanom mit positivem Hutchinson-Zeichen am proximalen und lateralen Nagelfalz.

kopie und digitale Dermatoskopie stellen sinnvolle Ergänzungen zur klinischen Untersuchung dar. In der Behandlung des Primärtumors bleibt die Exzision mit Sicherheitsabstand, im Gesicht auch die mikrographisch-kontrollierte Chirurgie, der Goldstandard. Die adjuvante Behandlung mit Interferon-alfa ist für Risikopatienten eine Option. Studien zeigen eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, nicht aber des Gesamtüberlebens. In der Therapie der Metastasen ist neben den klassischen Verfahren der Metastasen-Chirurgie, der Strahlen- und Chemotherapie nun eine Behandlung mit der zielgerichteten medikamentösen Therapie (targeted therapy) möglich. Bei Patienten im Stadium IV mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Möglichkeit einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden. Liegt eine BRAF-Mutation insbesondere bei hoher Tumorlast vor, ist der Einsatz von BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) zu prüfen (9). Bezüglich Ausbreitungsdiagnostik und Nachsorge werden in der aktuellen S3-Leitlinie zum MM (9) detaillierte Empfehlungen ausgesprochen, die sich an der individuellen Situation des Patienten ausrichten.

Tab. 4: Empfehlungen zur Nachsorge bei Patienten mit malignem Melanom (9)

Stadium	Jahr 1 – 3	Jahr 4 – 5	Jahr 6 – 10
IA	2 x jährlich	1 x jährlich	1 x jährlich
IB-IIB	4 x jährlich	2 x jährlich	1 x jährlich
IIC-IV	4 x jährlich	4 x jährlich	2 x jährlich

Literatur beim Verfasser
Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. habil. Uwe Wollina und
Dr. med. Gesina Hansel
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt,
Städtisches Klinikum
Akademisches Lehrkrankenhaus der
TU Dresden
Friedrichstraße 41, 01067 Dresden