

# Die aktualisierten schweizerischen Richtlinien zur Behandlung des kutanen Melanoms – wo stehen wir heute?

Reinhard Dummer, Sibylle Meier, Mirjam Beyeler, Jürg Hafner, Günter Burg  
Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich

## Einleitung

Das Melanom der Haut hat die höchste Mortalität aller kutanen Neoplasien. Im Jahr 2001 erarbeitete und publizierte ein Expertengremium der Schweizerischen Krebsliga evidenzbasierte Richtlinien zur Abklärung, Therapie und Nachsorge dieses Patientenkollektivs. Aufgrund neuer Daten zur ABCD-Regel, den chirurgischen Sicherheitsabständen, der Sentinellymphknotenbiopsie, der Nachsorge und der Therapie des metastasierenden Melanoms wurden diese Richtlinien nun aktualisiert.

Die Inzidenz des Melanoms steigt in den westlichen Industrienationen seit mehreren Jahrzehnten stetig an, und dieser Trend hat in Europa bis heute angehalten [1]. Das Melanom ist in den westlichen Industrieländern eine der häufigsten Todesursachen in der Altersklasse der 20- bis 40jährigen. Im Jahr 2001 publizierte die Schweizerische Krebsliga Richtlinien zur Abklärung, Therapie und Nachsorge des Melanoms, die nach den wissenschaftlichen Evidenzstufen der Canadian Medical Association gewichtet wurden (Tab. 1 [2]). In der Zwischenzeit stehen neue klinische Daten aus multizentrischen Studien zur Verfügung, die in die vorliegenden, aktualisierten Empfehlungen aufgenommen wurden. Die wichtigsten Neuerungen, die in diesem Artikel diskutiert werden, betreffen die ABCD-Regel, chirurgische Sicherheitsabstände, die Sentinellymphknotenbiopsie, die Therapie des metastasierenden Melanoms sowie die Melanomnachsorge.

## Klinische Aspekte einschliesslich der ABCD-Regel

Das Lebenszeitrisko, an einem Melanom zu erkranken, wird für im Jahr 2000 Geborene in der Schweiz auf 1:70 geschätzt. Zum jetzigen Zeitpunkt werden ungefähr 1500 Neuerkrankungen pro Jahr gezählt (Inzidenz: 16,8/100 000 für Männer und 18,7/100 000 für Frauen), so dass es sich beim Melanom keineswegs um eine seltene Neoplasie handelt [3].

Aus prognostischen und didaktischen Gründen wird das primäre kutane Melanom in vier klinisch klar definierte Typen eingeteilt [4, 5]. Der häufigste Typ ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM) (50%). Es präsentiert sich als asymmetrische, flache, pigmentierte Hautläsion mit unregelmässiger, meist stellenweise sehr dunkler Pigmentierung und Begrenzung sowie Regressionsphänomenen. Das noduläre Melanom (NM) ist eine erhabene (papulöse oder nodöse) Pigmentläsion mit sehr dunkler oder unregelmässiger Pigmentierung und umfasst 30% aller kutanen Melanome. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) (10%) entsteht typischerweise bei älteren Patienten auf chronisch sonnenexponierter Haut. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) (5%) hingegen ist auf die Haut der Hände oder Füsse begrenzt und nicht mit einer UV-Exposition assoziiert. Die restlichen 5% aller Melanome der Haut lassen sich keiner der vier Hauptgruppen zuteilen. Zu ihnen gehören amelanotische, desmoplastische und poly-poide Melanome.

Eine der wichtigsten klinischen Entscheidungshilfen zur Erkennung eines Melanoms ist die ABCD-Regel. Der Buchstabe A steht für «Asymmetrie», B für «Begrenzung», C für «Colour». Neu wird mit dem Buchstaben D nicht mehr der Durchmesser von >5 mm bezeichnet, sondern die «Dynamik». Diese Änderung wurde vorgenommen, weil mindestens 15% aller primären Melanome einen Durchmesser von <5 mm aufweisen und deshalb durch die Anwendung der bisherigen ABCD-Regel verpasst werden [6, 7]. Die Dynamik der Hautläsion (Regression oder Wachstum) ist ein viel präziserer Hinweis auf eine beginnende maligne Entartung und wird deshalb in den neuen Richtlinien empfohlen.

**Tabelle 1. Evidenzgrade entsprechend der Canadian Medical Association (1998).**

|          |  |
|----------|--|
| Grad I   | Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien (oder Metaanalysen) von genügendem Umfang, so dass die Gefahr, dass sie falsch-positive oder falsch-negative Resultate beinhalten, gering ist. |
| Grad II  | Die Evidenz basiert auf mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie. Das Risiko falsch-positiver oder falsch-negativer Resultate ist höher als bei Grad I.   |
| Grad III | Die Evidenz basiert auf nichtrandomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittstudien.   |
| Grad IV  | Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, die in Konsensuskonferenzen oder Richtlinien publiziert wird.   |
| Grad V   | Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche die Richtlinien verfasst haben, beruhend auf deren Erfahrung.  |

Die Auffichtmikroskopie, sofern sie von einem geübten Dermatologen durchgeführt wird, kann die diagnostische Treffsicherheit um 10 bis 27% erhöhen (Evidenzgrad III) [8].

**Chirurgische Therapie des primären Melanoms**

Verdächtige pigmentierte Hautläsionen sollten mittels Exzisionsbiopsie entfernt werden (Evidenzgrad IV) [4, 9]. Grossflächige, malignitätsverdächtige Pigmentläsionen an funktionell exponierter Lokalisation, vor allem im Gesicht und an den Akren, dürfen biopsiert werden (Inzisionsbiopsie). Bis heute konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Inzisionsbiopsie die Prognose des Melanoms negativ beeinflusst [10]. Die Inzisionsbiopsie soll aber die Ausnahme bilden und diesen speziellen Situationen vorbehalten bleiben (Evidenzgrad V). Die endgültige Diagnose eines Melanoms der Haut wird histologisch gestellt.

**Sicherheitsabstände**

Die Nachexzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand sollte innerhalb von vier bis sechs Wochen nach der Exzisionsbiopsie erfolgen (Evidenzgrad IV). Um 1907 wurde aufgrund einer kasuistischen Beobachtung ein Sicherheitsabstand von 5 cm empfohlen [11]. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts konnten jedoch beweisen, dass die Wahl des Sicherheitsabstandes höchstens einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, aber keine entscheidenden Auswirkungen auf das Risiko der Fernmetastasierung und damit auf die Gesamtüberlebensrate hat [12–14]. Aufgrund der oben zitierten Studien gelten heute Sicherheitsabstände von 0,5 cm bei einem Melanoma in situ, von 1 cm bei einem Melanom mit einem Breslow von <2 mm respektive von 2 cm bei einem Breslow von >2 mm (Tab. 2) (Evidenzgrad II).

Im Gesicht oder an den Akren können die Sicherheitsabstände nicht immer eingehalten werden.

An diesen Stellen kann eine schnittrandkontrollierte Exzision erfolgen, so dass sichergestellt ist, dass das Melanom in toto entfernt wird. Beim Lentigo-maligna-Melanom kommt die Radiotherapie als Therapiealternative in Frage (Evidenzgrad III) [15].

**Prognose**

Für die Prognose des kutanen Melanoms ist die Tumordicke nach Breslow entscheidend (Evidenzgrad I) [16, 17]. Die Tumordicke wird als vertikale Distanz zwischen der oberen Grenze des Stratum granulosum und der tiefsten Ausdehnung des Tumors im histologischen Präparat angegeben. Bei einer Tumordicke von <1 mm beträgt die Zehn-Jahres-Überlebensrate über 80%, bei einer Tumordicke von >4 mm weniger als 60% [18]. Patienten mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen haben eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 30%, bei Fernmetastasen sinkt sie auf unter 5% (Evidenzgrad II). Ein weiterer prognostischer Marker ist die Sentinellymphknotenbiopsie, weshalb diese heute bei Tumoren mit einem Breslow von >1 mm empfohlen wird [19].

**Sentinellymphknotenbiopsie und elektive Lymphknotendissektion**

Die elektive Lymphknotendissektion wird heute nicht mehr empfohlen, da in grossen randomisierten Studien kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte (Evidenzgrad II) [4, 20]. Zum heutigen Zeitpunkt wird bei einem Primärtumor mit einer Tumordicke nach Breslow von >1 mm die Sentinellymphknotenbiopsie empfohlen, die ein genaues prognostisches Staging (Evidenzgrad III) (Tab. 2) erlaubt [19]. Gut 90% aller Lymphknotenmetastasen sind zum Zeitpunkt der Exzision des Primärtumors Mikrometastasen mit einem Durchmesser von <2 mm [21]. Werden im Sentinellymphknoten Mikrometastasen gefunden und eine radikale Lymphadenektomie durchgeführt, anstatt das Auftreten von Lymphknotenmetastasen abzuwarten und erst

**Tabelle 2. Sicherheitsabstände und Zusatzmassnahmen bei der chirurgischen Therapie eines primären kutanen Melanoms (pTis–4 N0 M0).**

| Tumordicke  | Sicherheitsabstand | Bemerkungen  | Evidenzgrad      |
|---|--------------------|--|------------------|
| Melanoma in situ<br>(Tumordicke wird nicht angegeben)<br>(pTis N0 M0) | 0,5 cm             | Erwäge Radiotherapie bei Lentigo-maligna-Melanom bei älteren Patienten     | III              |
| <2 mm (pT1–2 N0 M0)   | 1 cm               | Tumordicke >1 mm:<br>Sentinellymphknotenbiopsie <sup>1</sup>               | II<br>IV         |
| >2 mm (pT3–4 N0 M0)   | 2 cm               | Sentinellymphknotenbiopsie <sup>1</sup><br>Interferontherapie <sup>1</sup> | III<br>IV<br>III |

<sup>1</sup> Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

dann eine Lymphadenektomie vorzunehmen, scheint dies das tumorfreie und gesamte Überleben signifikant zu erhöhen, wie in der Zwischenanalyse einer multizentrischen Studie gezeigt werden konnte [22].

**Klassifikation**

Die überarbeitete Version der pTNM-Klassifikation, welche die mikroskopisch befallenen Sentinellymphknoten mit einbezieht (Mikrometastasen mit einem Durchmesser von <2 mm) (Tab. 3 [↩]), ist zum aktuellen Zeitpunkt das Klassifikationssystem der Wahl (Evidenzgrad IV) [23].

**Chirurgische Therapie lokoregionärer Lymphknotenmetastasen**

Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen (klinisch oder mittels Sentinellymphknotenbiopsie) ist primär ein Staging indiziert, um nach Fernmetastasen zu suchen. Sind keine Fernmetastasen nachweisbar, ist eine radikale Lymphadenektomie der entsprechen-

den Lymphknotenregion indiziert (Evidenzgrad III) [4].

Sind Fernmetastasen vorhanden, kann eine palliative Lymphadenektomie bei schmerzhaften oder bewegungseinschränkenden Tumorkonglomeraten in Erwägung gezogen werden.

**Adjuvante Therapie mit Interferon alpha**

Bei Patienten ohne klinischen Nachweis von Lymphknoten- oder Organmetastasen, aber mit einem primären kutanen Melanom von >1,5 mm Durchmesser, zeigten drei randomisierte kontrollierte Studien mit niederdosiertem Interferon alpha eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit [24–26] (Evidenzgrad III). Auch bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen konnte eine Verlängerung des rezidivfreien und des gesamten Überlebens unter Interferon alpha festgestellt werden [27–29] (Evidenzgrad III). Die optimalen Dosierungsschemata und die geeignete Verabreichungsform (pegyliertes vs. konventionelles Interferon alpha) wurden noch nicht definiert [30, 31] und sind derzeit Untersuchungsgegenstand mehrerer randomisierter kontrollierter Studien.

Viscum album (Iscador®) wird als adjuvante Therapie beim Melanom nicht mehr empfohlen, da in einer randomisierten kontrollierten Studie kein Überlebensvorteil, hingegen ein Trend zu vermehrter ZNS-Metastasierung, auftrat [32].

**Therapie von Fernmetastasen (pTX pNX M1a–c)**

Beim Nachweis von Fernmetastasen kommen verschiedene therapeutische Optionen in Frage (Tab. 4 [↩]).

Bei operablen solitären Organmetastasen ist die chirurgische Resektion sinnvoll. Dies wurde insbesondere für solitäre Lungenmetastasen nachgewiesen, bei denen die Zehn-Jahres-Überlebensrate immerhin 16% beträgt [33] (Evidenzgrad III). Bei multiplen Metastasen in einer Extremität ist die Extremitätenperfusion mit Zytostatika und Interferon alpha eine Option, die das rezidivfreie Überleben verlängert (Evidenzgrad III) [34].

Bei mehreren oder nicht resezierbaren Fernmetastasen wird heute eine Chemotherapie mit Dacarbazin in einer Dosierung von 850–1000 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus empfohlen [35] (Evidenzgrad III). Temozolomid, ein Alkylans mit einer vergleichbaren Ansprechrates wie Dacarbazin, wird aufgrund seiner Liquorgängigkeit bei Hirnmetastasen eingesetzt [36] (Evidenzgrad III). Limitierend zeigte sich im Verlauf der letzten Jahre, dass nur wenige Patienten (5–10%) objektivierbar im Sinne von Teil- oder Vollremissionen

**Tabelle 3. TNM/AJCC-Klassifikation des kutanen Melanoms.**

| <b>T Primärtumor<sup>2</sup></b> |  |  |
|----------------------------------|--|--|
| Tis                              | In situ  |  |
| T1                               | ≤1 mm  | a Ohne Ulzeration<br>b Mit Ulzeration  |
| T2                               | >1–2 mm  | a Ohne Ulzeration<br>b mit Ulzeration  |
| T3                               | >2–4 mm  | a Ohne Ulzeration<br>b Mit Ulzeration  |
| T4                               | >4 mm  | a Ohne Ulzeration<br>b Mit Ulzeration  |
| <b>N Regionäre Lymphknoten</b>   |  |  |
| N1                               | 1 Lymphknoten  | a Mikrometastasen <sup>3</sup><br>b Makrometastasen <sup>4</sup>   |
| N2                               | 2–3 Lymphknoten  | a Mikrometastasen<br>b Makrometastasen<br>c In-transit-Metastasen/Satellitenmetastasen ohne metastatische Lymphknoten <sup>5</sup> |
| N3                               | ≥4 metastatische Lymphknoten, verbackene Lymphknoten oder Kombinationen von In-transit-Metastasen/Satellitenmetastasen oder ulzeriertem Melanom und metastatischen Lymphknoten |  |
| <b>M Fernmetastasen</b>          |  |  |
| M1a                              | Ferne Hautmetastasen, subkutane Metastasen oder Lymphknotenmetastasen (normale LDH)  |  |
| M1b                              | Lungenmetastasen (normale LDH)   |  |
| M1c                              | Alle anderen viszerale Metastasen (normale LDH) oder Fernmetastasen (erhöhte LDH)  |  |

<sup>2</sup> Bei Diskrepanzen zwischen Tumordicke und Clarklevel richtet sich die pT-Kategorie nach dem jeweils ungünstigsten Befund.

<sup>3</sup> Mikrometastasen werden nach elektiver oder Sentinellymphadenektomie diagnostiziert.

<sup>4</sup> Makrometastasen werden definiert als klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen, die nach therapeutischer Lymphadenektomie bestätigt wurden oder als Lymphknotenmetastasen mit einem Kapseldurchbruch.

<sup>5</sup> In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

**Tabelle 4. Therapiemodalitäten bei Melanommetastasen.**

| Zahl der Metastasen, Lokalisation                    | Therapiemodalitäten (1.–3. Wahl)   | Evidenzgrad     |
|--|--|-----------------|
| In-transit-Metastasen (wenige)<br>(pTX N2c M0)       | 1. Operative Entfernung<br>2. Radiotherapie  | III<br>IV       |
| In-transit-Metastasen (multiple, >5)<br>(pTX N2c M0) | 1. Extremitätenperfusion <sup>6</sup><br>2. Exzision (evtl. systemische Chemoimmunotherapie <sup>6</sup><br>3. Radiotherapie (evtl. systemische Chemoimmunotherapie <sup>6</sup> ) | IV<br>IV<br>IV  |
| Lokoregionäre Lymphknoten<br>(pTX N1,2a–c,3 M0)      | 1. Radikale Lymphadenektomie;<br>bei inkompletter Resektion: Bestrahlung,<br>evtl. zusätzliche Therapie mit Interferon-alpha <sup>6</sup>  | III<br>IV<br>IV |
| Solitäre ZNS-Metastasen (pTX NX M3)                  | 1. Neurochirurgische Entfernung<br>2. Stereotaktische Bestrahlung <sup>6</sup> (je nach Lokalisation evtl. auch 1. Wahl)   | III<br>III      |
| Solitäre Lungenmetastase (pTX NX M1)                 | 1. Operative Entfernung<br>2. Chemoimmunotherapie <sup>6</sup>   | III<br>IV       |
| Multiple Metastasierung (pTX NX M1a–c)               | 1. Chemoimmunotherapie <sup>6</sup>  | IV              |
| Schmerzhafte Knochenmetastasen<br>(pTX NX M1a–c)     | 1. Radiotherapie   | III             |

<sup>6</sup> Diese Therapien sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden.


auf Dacarbazin und Temozolomid ansprechen, so dass mit neuen Substanzen und Kombinationen geforscht wird. Gesamthaft wurden in den letzten 20 Jahren in der Hoffnung, wirksamere und gleichzeitig gut verträgliche Therapien zu finden, über 30 randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt. Bislang zeigte jedoch im Vergleich zu einer Dacarbazinmonotherapie keine der geprüften Substanzen einen signifikanten Überlebensvorteil. Kombinierte Chemoimmunotherapien mit Interferon alpha und/oder Interleukinen sowie Polychemotherapien mit Dacarbazin in Kombination mit Vinblastin, Cisplatin, Bleomycin oder Tamoxifen verbesserten zwar die Ansprechraten, erhöhten die Toxizität aber erheblich und konnten das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern [37, 38]. Verschiedene neue Therapieansätze mit Antisense-Oligonukleotiden [39, 40], Histamin [41], Hitzeschockproteinen, Melanomzellvakzinen und Vakzinen bestehend aus mit Antigenen beladenen dendritischen Zellen [42, 43] konnten die Prognose des metastasierten Melanoms ebenfalls nicht beeinflussen [44].

Weitere Therapieansätze wie die Stimulation des Immunsystems über sogenannte Toll-like-Rezeptoragonisten werden derzeit im Rahmen von Studien geprüft.

**Nachsorgeuntersuchungen**

Es wird empfohlen, die Nachsorge in den ersten fünf Jahren nach der Primärexzision intensiv zu gestalten, da in diesem Zeitraum 90% der Metastasen auftreten [45]. Im sechsten bis zehnten Jahr können Nachsorgeuntersuchungen einmal jährlich erfolgen. Ein Hauptaugenmerk der klinischen Nachsorge liegt in der Erfassung von Zweitmelanomen, welche 5–8% der Patienten im

weiteren Verlauf betreffen. Rund 35% aller Patienten mit einem Lentigo-maligna-Melanom entwickeln innerhalb von fünf Jahren eine weitere kutane Neoplasie, am häufigsten einen epithelialen Hauttumor [15].

Der Einsatz von bildgebenden Verfahren richtet sich nach dem Tumorstadium und der Eindringtiefe des primären Melanoms. Patienten mit einem dünnen primären Melanom (Tumordicke nach Breslow von <1 mm) und ohne nachweisbare Lymphknoten- oder Organmetastasen haben ein geringes Metastasierungsrisiko, so dass bildgebende Verfahren bei der Nachsorge nicht empfohlen werden. Die Patienten werden alle sechs bis zwölf Monate mittels Hautstatus und Palpation der Lymphknotenstationen klinisch nachkontrolliert (Evidenzgrad IV) (Tab. 5 .

Bei Patienten mit einem Melanom zwischen 1 und 4 mm Dicke ohne nachweisbare Lymphknoten- oder Organmetastasen werden bildgebende Verfahren (Thoraxröntgen und Sonographie der Lymphknotenstationen und des Abdomens) in regelmässigen Abständen, wie in Tabelle 5 dargestellt, empfohlen. Nach fünf rezidivfreien Jahren kann auf diese verzichtet werden (Evidenzgrad IV).

Patienten mit einem Primärtumor mit einer Dicke nach Breslow von >4 mm oder Status nach operativ entfernten Lymphknoten- bzw. Organmetastasen haben ein hohes Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko. Sie werden in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung am Universitätsspital Zürich alle drei Monate klinisch untersucht und alle sechs Monate abwechslungsweise mittels Sonographie der Lymphknotenstationen und einem Ganzkörper-CT oder -PET nachkontrolliert (Evidenzgrad V) [46]. Bei rezidivfreiem Verlauf werden die Kontrollen reduziert (Tab. 5).

**Tabelle 5. Nachkontrollschema bei Melanompatienten ohne Lymphknoten- und Organmetastasen oder nach operativer Entfernung von Metastasen (Evidenzgrad IV).**

| Tumordicke nach Breslow                              | Jahr nach Diagnosestellung | Zeitpunkt der klinischen Kontrollen | Zeitpunkt und Typ der bildgebenden Verfahren   |
|--|----------------------------|-------------------------------------|--|
| <1 mm  | 1–5                        | Alle 6 Monate                       | Keine  |
| <1 mm  | >5                         | Alle 12 Monate                      | Keine  |
| 1–4 mm   | 1–3                        | Alle 3 Monate                       | Alle 12 Monate: Röntgen-Thorax, Sonographie der lokoregionären Lymphknoten und des Abdomens                            |
| 1–4 mm   | 4–5                        | Alle 6 Monate                       | Alle 12 Monate: Röntgen-Thorax, Sonographie der lokoregionären Lymphknoten und des Abdomens                            |
| 1–4 mm   | >5                         | Alle 12 Monate                      | Keine  |
| ≥4 mm oder Status nach Lymphknoten-/ Organmetastasen | 1–3                        | Alle 3 Monate                       | Abwechselnd alle 6 Monate: Sonographie der lokoregionären Lymphknoten oder CT-/PET-Untersuchung von Thorax und Abdomen |
| ≥4 mm oder Status nach Lymphknoten-/ Organmetastasen | 4–5                        | Alle 6 Monate                       | Abwechselnd alle 6 Monate: Sonographie der lokoregionären Lymphknoten oder CT-/PET-Untersuchung von Thorax und Abdomen |
| ≥4 mm oder Status nach Lymphknoten-/ Organmetastasen | >5                         | Alle 6–12 Monate                    | Keine  |

Sobald eine generalisierte Fernmetastasierung auftritt, können bildgebende Verfahren gezielt zur Abklärung und Therapieplanung bei symptomatischen Tumorherden eingesetzt werden. Die Wertigkeit des löslichen Tumormarkers S-100 im Serum wird von den Fachgesellschaften bei geringer Sensitivität (37–60%) kontrovers diskutiert. Die Erfahrungen verschiedener Institute zeigen jedoch, dass das S-100 bei 60% aller

Patienten mit kleinsten Fernmetastasen erhöht ist und somit auf eine beginnende Fernmetastasierung hinweist [47–49]. Die Bestimmung erfolgt im Serum und verursacht keine hohen Kosten. Steigt das S-100 an, können bildgebende Abklärungen und gegebenenfalls therapeutische Massnahmen frühzeitig eingeleitet werden (Evidenzgrad V).

**Literatur**

- Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. Dermatologische Onkologie. Berlin: Springer; 1997.
- Dummer R, Bosch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2001;203:75–80.
- Levi F, Te VC, et al. Trends in incidence of various morphologies of malignant melanoma in Vaud and Neuchatel, Switzerland. *Melanoma Res* 2005;15:73–5.
- Australian Cancer Network. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Sydney: Stone press; 1997.
- Panizzon RG, Guggisberg D. Klinik und Pathologie des Melanoms. *Ther Umsch* 1999;56:302–8.
- Helsing P, Loeb M. Small diameter melanoma. A follow-up of the Norwegian Melanoma Project. *Br J Dermatol* 2004;151:1081–3.
- Fernandez EM, Helm KF. The diameter of melanomas. *Derm Surg* 2004;30:1219–22.
- Modified ABC-point list of dermoscopy. A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Derm* 2003;48:672–8.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635–48.
- Kaufmann R. Operative Therapie des primären Melanoms. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, eds. *Dermatologische Onkologie*. Berlin: Springer; 1997. p. 330–5.
- Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907;1:927–35.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomised surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262–7.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438–41.
- Meirion T, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombs G, Timmons M, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *NEJM* 2004;350:757–66.
- Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146:1042–6.
- Binder M, Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions. Short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:197–202.
- Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2495 patients. *Br J Cancer* 1992;66:856–61.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients. Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622–34.
- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma review. *Lancet* 2005;365:687–701.
- Balch CM, Soong SJ, Shaw HM. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, eds. *Cutaneous melanoma*. Lippincott Williams & Wilkins; 1992. p. 165–71.
- Hafner J, Schmid, MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Derm* 2004;150:677–86.

- 22 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Essner R, Elashoff R. Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) in clinical stage I melanoma. *American Society for Clinical Oncology*; 2005.
- 23 Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484–91.
- 24 Grob JJ, Dreno B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998;351:1905–10.
- 25 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425–9.
- 26 Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84:1146–9.
- 27 Kleeburg UR, Suci S, Broecker EB, Ruitter DJ, Chartier C, Liénard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus Iscador M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004;40:390–402.
- 28 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7–17.
- 29 Kirkwood J.M, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670–7.
- 30 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Lawson DH, Atkins MB, Agarwala SS, Collins K, et al. Highdose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma. Results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial E2696. *J Clin Oncol* 2001;19:1430–6.
- 31 Eggermont AM. Critical appraisal of IFN-alpha-based adjuvant therapy in stage II-III malignant melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:563–9.
- 32 Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392–9.
- 33 Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Van Geel AN, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000;83:569–72.
- 34 Lens MB, Dawes M. Interferon alpha therapy for malignant melanoma. A systematic review of randomised controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818–25.
- 35 Eggermont A, Kirkwood J. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma. What have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40:1825–36.
- 36 Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomised phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158–66.
- 37 Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, Sosman JA, Sondak VK, Kirkwood JM. A prospective randomised phase III trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha-2b versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3965). An ECOG-coordinated intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:708.
- 38 Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *NEJM* 2004;351:998–1012.
- 39 Frantz S. Lessons learnt from Genasense's failure. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:542-3.
- 40 Jansen B, Wacheck V, Heere Ress E, Schlagbauer Wadl H, Hoeller C. Chemosensitisation of malignant melanoma by BCL2 antisense therapy. *Lancet* 2000;356:1728–33.
- 41 Agarwala SS, Glaspy J, O'Day SJ, Mitchell M, Gutheil J. Results from a randomised phase III study comparing combined treatment with histamine dihydrochloride plus interleukin-2 versus interleukin-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2002;20:125–33.
- 42 Schadendorf D, Nestle FO, Broecker EB, Enk A, Grabbe S. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) as first-line treatment of patients with metastatic melanoma. Results of a prospective-randomised phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 7508.
- 43 Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909–15.
- 44 Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin and IFN-alpha 2b with or without IL-2 in advanced melanoma. Final analysis of EORTC randomised phase III trial 18951. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:708.
- 45 Garbe C, Paul A, Kohler Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: Recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21:520–9.
- 46 Von Schulthess GK, Steinert HC, Dummer R, Weder W. Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. *Acad Radiol* 1998; 5(Suppl):S300–2.
- 47 Mohammed MQ, Abrahma HD, Sherwood RA, MacRae K, Retzas S. Serum S100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* 2001;18:109–20.
- 48 Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta HJ, Meier F, Rasser G, et al. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer* 2003;97:1737–45.
- 49 Jury CS, McAllister EJ, MacKie RM. Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2000; 143:269–74.

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med.  
 Reinhard Dummer  
 Dermatologische Klinik  
 Universitätsspital  
 Gloriastrasse 31  
 CH-8091 Zürich  
[reinhard.dummer@usz.ch](mailto:reinhard.dummer@usz.ch)