

Interne Richtlinien zum kutanen malignen Melanom

Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitoses
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitosis < 1/mm ² b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
N		
	No. of Metastatic Nodes	Nodal Metastatic Burden
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
M		
	Site	Serum LDH
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated
Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase. *Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy. †Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.		

Table 2. Anatomic Stage Groupings for Cutaneous Melanoma

	Clinical Staging*				Pathologic Staging†		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Any T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
	Any T	N3	M0				
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

†Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial (ie, sentinel node biopsy) or complete lymphadenectomy. Pathologic stage 0 or stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

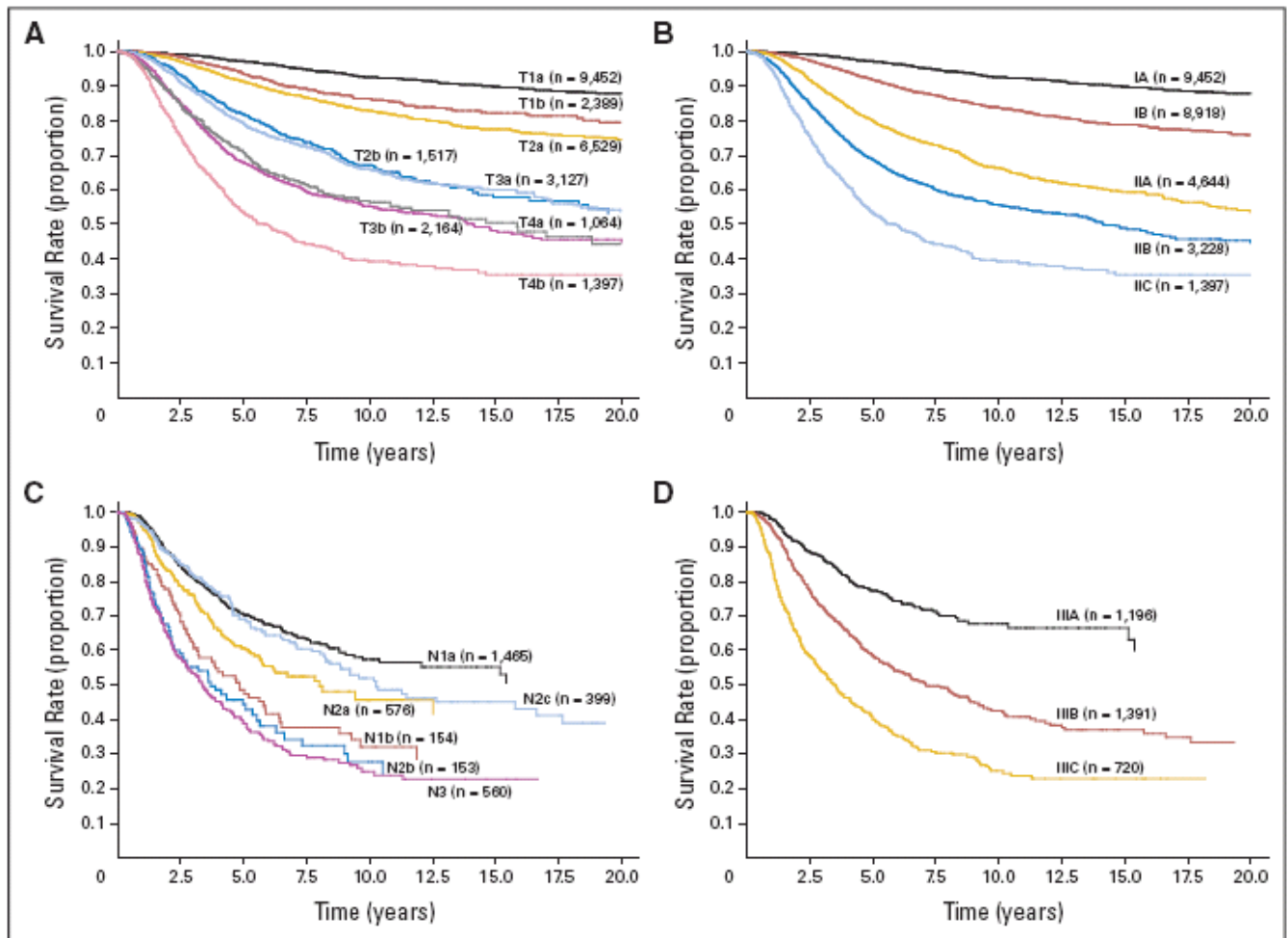


Fig 1. Survival curves from the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database comparing (A) the different T categories and (B) the stage groupings for stages I and II melanoma. For patients with stage III disease, survival curves are shown comparing (C) the different N categories and (D) the stage groupings.

Staging[3]

Internistischer und dermatologischer Status

Labor

- Blutbild, Chemie inklusiv LDH, S - 100

Keine Bildgebung

- Stadium I – IIA

Hals – Ultraschall

ORL

- Bei Kopf- / Hals – Melanom Breslow \geq 1mm oder Ulzeration oder ab Clark Level IV
- Bei auffälligem LK \rightarrow FNP

Sentinel – Node Biopsy (SNB)

Nuklearmedizin, Dermatologie, ORL, Plastische oder Viszerale Chirurgie

- Breslow \geq 1mm oder Ulzeration oder ab Clark Level IV

PET/CT

- Stadium \geq IIB

CT

- Bereits Stadium IV und kein PET durchgeführt: Vervollständigung des Stagings mit CT

Schädel – MRI

- Stadium IV mit geplanter therapeutischer Intervention

Therapie

Chirurgie[4]

Dermatologie, ORL, Plastische oder Viszerale Chirurgie

Sicherung der Histologie wenn möglich durch Exzisionsbiopsie

Inklusive Breslow, Clark, Exulzeration

Nachexzision mit Sicherheitsabstand

Breslow	Excision safety margin
Melanoma in situ (Tumor thickness is not indicated) (pTisN0M0)	0.5 cm
\leq 2mm (pT1–2N0M0)	1 cm
$>$ 2 mm (pT3–4N0M0)	2 cm

Komplette Lymphknotendisektion (KLKD)[2, 7, 12, 13]

Rumpf und Extremitäten

Komplette Lymphknotendisektion (KLKD) empfohlen

- Bei klinisch palpabler oder bildgebend darstellbarer Lymphknotenmetastase
- Bei einer Mikrometastase = klinisch oder bildgebend nicht darstellbar, nur durch SNB
 - o $>$ 0.1mm \rightarrow KLKD
 - o \leq 0.1mm (Submikrometastase) und Breslow $>$ 2mm \rightarrow KLKD
 - o \leq 0.1mm (Submikrometastase) und Breslow \leq 2mm \rightarrow keine KLKD
 - o Einzelne Tumorzellen darstellbar (I+) \rightarrow keine KLKD

Kopf und Hals

Komplette Lymphknotendisektion (KLKD) empfohlen

- Siehe Rumpf und Extremitäten
- Falls kein SN darstellbar und Breslow $\geq 1\text{mm}$ \rightarrow KLKD (Parotis - / Neck - / Teil – Neck Dissection) im benachbarten LK-Gebiet

Palliative Chirurgie

- Diskutieren bei isolierter Metastasierung oder zur lokalen Palliation

Systemische Therapien Onkologie/Hämatologie

Adjuvante Immuntherapie

Therapiemodalitäten

- High dose Interferon alpha (IFN) gemäss Gogas:
 - o IFN 15Mio E/qm iv d1-5, Wo 1-4
- Intermediate dose IFN:
 - o IFN 10Mio E sc 3x/Woche, Monat 1
 - o IFN 5Mio E sc 3x/Woche Monate 2-24
- Low dose IFN:
 - o IFN 3Mio E sc 3x/Wo Monate 1-18
- Pegyliertes IFN:
 - o Gemäss Protokoll der EORTC 18991 – Studie
 - o Max. 2 Jahre

Breslow $> 1.5\text{mm}$ (Breslow $< 4\text{mm}$)

- Low dose IFN für 18 Monate soll diskutiert werden[8]

Stadium IIB – IIIA (T3bN0, T4N0, T4bN0, TxN1a, TxN2a)

- PEG-Intron gemäss EORTC 18991 – Protokoll, für max. 2 Jahre soll empfohlen werden[6].
- Alternative: intermediate dose IFN für 2 Jahre[5]
- Studie

Stadium IIIB – IIIC (klinisch feststellbare nodale Makrometastasen)

- Bei hochmotivierten, jungen Patienten ohne Komorbiditäten kann eine high dose IFN Therapie diskutiert werden[14]
- Studie

Ulzeration bei Breslow \geq 1mm

- Studie EORTC 18081

Palliative Chemotherapie im Stadium IV

First line

Ohne Hirnmetastasen[11]

Dacarbazin (DTIC) iv

Cisplatin, Velbe, Dacarbazin (CVD modifiziert) iv

Mit Hirnmetastasen

Temodal po (Kostengutsprache!)[1]

Second line

Ipilimumab im Expanded Access Programm (BMS) [10]

Carboplatin / Taxol iv[9]

Radiotherapie

Konsilium Radioonkologie

Nach Lymphonodektomie

Bei Hirnmetastasen

Bei lokalem Palliationsbedarf

Weitere lokale Palliation

Dermatologie

Injektionen

Lokales Interferon, Interleukin, etc.

Auftragung

Aldara, etc.

Nachsorge

i.R. Dermatologie und Hausarzt

Erste 3 Jahre

Klinisch

Kontrolle alle 3 – 6 Monate in Abwechslung zwischen Dermatologe und Hausarzt (ev. involvierter Spezialist wie Onkologe (adjuvante Systemtherapie)).

HNO – Bereich: zusätzliche Nachsorge auf HNO (US/FNP Hals) alle 6 Monate.

Bildgebung nur für Hochrisiko Patienten (ab Stadium IIB)

PET / CT nach 1, 2, 3 Jahren

US – Abdomen + LK – Station nach 0.5, 1.5, 2.5 Jahren

Nach 3 Jahren

Klinisch

Kontrolle durch Dermatologe alle 6 – 12 Monate bis 5 Jahre.

In situ Melanome (ohne dysplastische Naevuszell-Naevus-Syndrom) eventuell 12 – monatlich.

Literatur

1. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, Atkins M, Buzaid A, Skarlos D, Rankin EM (2004) Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 22:2101-2107
2. Akkooi ACJ (2009) Excellent long-term survival of patients with minimal sentinel node tumor burden (<0.1mm) according to Rotterdam Criteria: a study of the EORTC melanoma group *European Journal of Cancer Supplements* 7:576
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27:6199-6206
4. Dummer R, Meier S, Beyeler M, Hafner J, Burg G (2006) Die aktualisierten schweizerischen Richtlinien zur Behandlung des kutanen Melanoms - wo stehen wir heute? *Schweiz Med Forum* 6:196-201
5. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, Punt CJ, Delauney M, Sales F, Groenewegen G, Ruiter DJ, Jagiello I, Stoitchkov K, Keilholz U, Lienard D (2005) Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1189-1196
6. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Sales F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, Keilholz U (2008) Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 372:117-126
7. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Schacherer CW, Ross MI (2008) Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 26:4296-4303
8. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ (1998) Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet* 351:1905-1910
9. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U (2009) Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 27:2823-2830
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711-723
11. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R (2001) Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 11:75-81
12. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355:1307-1317
13. MSLT-2 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389571?term=melanoma+lymph+node&rank=2>
14. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Polyzos A, Tsoutsos D, Kalofonos H, Fountzilias G, Panagiotou P, Kokkalis G, Papadopoulos O, Castana O, Papadopoulos S, Stavrinidis E, Vourli G,

Ioannovich J, Gogas H (2009) Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. J Clin Oncol 27:939-944