



S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ – Kurzfassung

S3-Guideline “Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma” – short version

Annette Pflugfelder^{*1}, Corinna Kochs^{*2}, Claus Garbe^{#1}, Dirk Schadendorf^{#2}

(1) Universitäts-Hautklinik Tübingen

(2) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

*geteilte Erstautorenschaft,

#geteilte Letztautorenschaft

Bitte sehen Sie die vollständige Autorenliste am Ende der Publikation sowie die Literatur in der englischen Online-Version.

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin, E-Mail: leitlinienprogramm@krebbsgesellschaft.de; www.leitlinienprogramm-onkologie.de.

1.2. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

2. Einführung

2.1. Patientenzielgruppe

Die S3-Leitlinie Melanom beinhaltet Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms im Primärstadium, lokoregional begrenzten sowie metastasierten Stadium. Schleimhaut- sowie Aderhautmelanome wurden nicht berücksichtigt. Fragestellungen zur Früherkennung wurden in der S3 Leitlinie Prävention von Hautkrebs bearbeitet.

2.2. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen. Die systematische

Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzten wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen.

Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt.

Die Leitlinie soll Qualitätsstandards setzen und damit langfristig die Versorgung von Melanompatienten verbessern.

2.3. Adressaten und Gültigkeitsdauer

Die S3-Leitlinie Melanom richtet sich an Dermatologen, Hausärzte (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung), Gynäkologen, Chirurgen, internistische Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit kutanem Melanom beteiligt sind. Die Leitlinie richtet sich außerdem an betroffene Patienten sowie deren Angehörigen. Desweiteren soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Die durch die AWMF vorgegebene maximale Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 5 Jahre. Eine modulare Aktualisierung in jährlichen Abständen ist geplant.

Im Jahr 2015 ist eine Aktualisierung der gesamten Leitlinie mit Neubenennung der Mandatsträger vorgesehen.

Ansprechpartner für die Aktualisierung: Dr. med. Annette Pflugfelder, Universitäts-Hautklinik Tübingen, E-Mail: annette.pflugfelder@med.uni-tuebingen.de

2.4. Grundlagen der Methodik

Hinweis: die ausführliche Beschreibung des methodischen Vorgehens findet sich in einem gesonderten Dokument auf der Internetseite der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024OL.html>).

2.5. Evidenzbasierung

Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.

Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke.

Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche

Nicht evidenzbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von GCP (good clinical practice) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein Empfehlungsgrad.

Evidenzlevel nach Oxford

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80 % Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
o	Empfehlung offen	kann

Das AWMF-Regelwerk sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch

die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen und Statements

3.1. Epidemiologie

Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Deshalb ist seine frühe Erkennung und bestmögliche Behandlung wichtig.

Nach den neuesten Angaben des Robert-Koch-Instituts lag im Jahr 2008 die Zahl der Todesfälle bei 2500, die der neu aufgetretenen Melanome wird für das Jahr 2008 auf 17 800 geschätzt [1].

3.2 Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

Klassifikation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.1.	Die AJCC-Klassifikation 2009 sollte der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein.	GCP		

Die Tumordicke nach Breslow ist der wichtigste prognostische Faktor in den Primärstadien des Melanoms. Die Tumordickenklassen wurden bereits mit der AJCC Klassifikation von 2001 neu definiert ($\leq 1,0$ mm, 1,01–2,0 mm, 2,01–4,0 mm, > 4 mm). Im Unterschied zu dieser vorhergehenden Klassifikationen wird bei der aktuellen Klassifikation von 2009 neben der Tumordicke und Ulzeration

auch die Mitoserate bei Primärmelanomen von ≤ 1 mm einbezogen [2].

Aufgrund der derzeitigen Studiendaten kann eine generelle Empfehlung für die Messung der Mitoserate ausgesprochen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Mitoserate einen besonders starken prognostischen Aussagewert bei dünnen Melanomen einer Tumordicke ≤ 1 mm Tumordicke hat [3] (Tabelle 1, 2, 3, 4).

Klinische Diagnose

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.2.a	Die Inspektion des Patienten ohne Hilfsmittel ist geeignet, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen.	GCP		

Die Ganzkörperuntersuchung schließt die komplette Inspektion des Integument einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der

Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit ein (Verweis: S3-Leitlinie: Früherkennung und Prävention von Hautkrebs).

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.2.b	Dermatologen sollen zur Diagnostik pigmentierter Hautveränderungen die Dermatoskopie anbieten und im Bereich der Dermatoskopie ausgebildet sein.	A	1b	Leitlinienadaptation: [4]

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom.

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	< = 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1 [#]
T2	1,01–2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01–4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

*Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/ oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor; # Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.

Tabelle 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom.

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)* b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2–3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n)* b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	

*der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

Tabelle 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom.

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht

Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.

Tabelle 4 Stadieneinteilung des malignen Melanoms.

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
o	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Sequenzielle digitale Dermatoskopie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.2.1.a	Die sequenzielle digitale Dermatoskopie kann die Früherkennung von malignen Melanomen, die keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, in der Verlaufskontrolle verbessern.	B	2b	Leitlinienadaptation: [4]
3.2.2.1.b	Die Ganzkörperphotographie stellt eine Möglichkeit zur Früherkennung von malignen Melanomen in Risikokollektiven dar.	-	3b	Leitlinienadaptation: [4]

Primärexzision

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.3.	Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom soll dieses primär mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden.		GCP	

Voraussetzung zur abschließenden histologischen Diagnose-sicherung eines malignen Melanoms ist die Beurteilung des Gesamttumors. Bei der Exzision wird ein lateraler Sicherheitsabstand von ungefähr 2 mm empfohlen, zur Tiefe sollte bis ins Fettgewebe exzidiert werden. Eine Flachexzision wird

bei Verdacht auf ein malignes Melanom nicht empfohlen. In besonderen Situationen, insbesondere bei großen, flächigen Tumoren im Gesicht oder in akraler Haut, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie bzw. Teilexzision durchgeführt werden [5–7].

Sicherheitsabstand bei Primärexzision

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.3.1.a	Für das maligne Melanom soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit den Sicherheitsabständen zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden.	A	1a	de Novo Recherche: [8]
	Stadium			
	Tumordicke nach Breslow			
	Sicherheitsabstandd			
	pT1, pT2	≤1–2 mm	1 cm	
	pT3, pT4	2,01– >4,0 mm	2 cm	
3.2.3.1.b	Die endgültige Entscheidung für abweichende Sicherheitsabstände sollte der Operateur im Einverständnis mit dem informierten Patienten treffen, auch in Abhängigkeit der speziellen anatomischen Lokalisation des Tumors und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik.	GCP		
3.2.3.1.c	Die Exzision zur Tiefe sollte bis zur Faszie erfolgen.	B	2b	de Novo Recherche: [9]

Sicherheitsabstand In-situ-Melanome

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.3.2.	Für In-situ-Melanome soll eine komplette Exzision mit einem seitlichen Sicherheitsabstand von 5 mm durchgeführt werden.	GCP		

Hilfreich ist eine mikrographisch kontrollierte Chirurgie um eine komplette Exzision zu gewährleisten [10–12].

Exzision mit 3-D-Histologie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.3.3.	Bei malignen Melanomen (z. B. Lentigo-maligna-Melanom, akrale Melanome) an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, können reduzierte Sicherheitsabstände verwendet werden. Retrospektive Arbeiten zeigten unter Einsatz der 3-D-Histologie (mikrographisch kontrollierter Chirurgie) nicht vermehrt Lokalrezidive oder ein geringeres Gesamtüberleben. Da die Datenlage für diese Situation limitiert ist, sollte der Operateur die Entscheidung mit dem informierten Patienten zusammen treffen.	GCP		

Amputationen bei subungualen Melanomen sollten fortgeschrittenen Verläufen mit Knochen- oder Gelenkbefall vorbehalten bleiben [12–16].

Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.3.4.	<p>Bei R1- und R2-Situation (mikroskopisch bzw. makroskopisch nachgewiesener Residualtumor) der Primärtumorregion soll immer eine Nachresektion erfolgen, wenn hierdurch eine Ro-Situation erreichbar ist.</p> <p>Wenn durch operatives Vorgehen keine Ro-Resektion erreichbar ist, sollten andere Therapiemodalitäten zur Erreichung einer lokalen Tumorkontrolle (z. B. Hyperthermie Extremitätenperfusion, Strahlentherapie, Kryochirurgie) eingesetzt werden.</p> <p>Bei R1- und R2-Situation der lymphangischen Metastasierungswege sowie der Lymphknoten des lokoregionalen Lymphabflußgebietes ist eine Nachresektion anzustreben. Bei Inoperabilität sollten andere Therapiemaßnahmen erwogen werden.</p> <p>Bei R1- und R2-Resektion von Fernmetastasen (Stad. IV) ist ein individuelles Vorgehen durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz festzulegen.</p>	GCP		

Radiotherapie des Primärtumors

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.4.a	Bei Lentigo-maligna-Melanomen, die aufgrund von Ausdehnung, Lage und/oder Alter des Patienten für eine operative Therapie nicht geeignet sind, sollte die primäre Radiotherapie eingesetzt werden. Hiermit lassen sich gute Tumorkontrollraten erzielen.	B	4	de Novo Recherche: [17–19]
3.2.4.b	Bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren kann eine Radiotherapie mit dem Ziel der lokalen Kontrolle eingesetzt werden.	o	4	de Novo Recherche: [20–22]
3.2.4.c	Bei desmoplastischen Melanomen, die nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert wurden (<1 cm bzw. R1/R2), sollte eine postoperative Radiotherapie durchgeführt werden, um die lokale Tumorkontrolle zu sichern.	B	3b	de Novo Recherche: [23–25]

Histopathologische Untersuchung des Primärtumors

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.5.	<p>Obligat ist das histologische Staging nach der gültigen TNM-Klassifikation (Tumordicke nach Breslow, Ulzeration, Mitoserate bei einer Tumordicke < 1 mm). Die Bestimmung des Tumortyps nach der WHO-Klassifikation ist wünschenswert.</p> <p>Histopathologische Besonderheiten, wie mögliche Assoziation zu einem melanozytären Nävus, eine Regressionszone, morphologische Besonderheiten (z. B. desmoplastische Melanomanteile) und Gefäßleinbrüche sollen, soweit vorhanden, fakultativ mit erfasst werden.</p>	GCP		

Klinisch und histologisch wird in der WHO-Klassifikation zwischen vier Melanomtypen unterschieden: Lentigo-maligna-Melanom, superfiziell spreitendes Melanom, knotiges Melanom, akrolentiginöses Melanom. Daneben existieren seltene histologische Varianten, wie das spitzoide Melanom, das nävoide Melanom sowie das desmoplastische bzw. neurotrope Melanom.

Die Lokalisation des Melanoms am Integument ist für die Typenbestimmung und zur Definition der regionären Lymphknoten von Bedeutung. Sowohl perineurale Invasion (Pn-Klassifikation) als auch Gefäß- (V-Klassifikation) und/oder Lymphgefäßleinbrüche (Lymphangiosis melanomatosa, L-Klassifikation) sollten im Befundbericht erwähnt werden.

Tabelle 5 Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in der initialen Ausbreitungsdiagnostik für Melanom-Patienten bis einschließlich Stadium IIB.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei asymptomatischen Patienten bei Diagnose des Primärtumors bis Stadium IIB	Empfehlungs-Grad	Level of Evidence
MRT Kopf	Nein	A	3b-
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf*)	Nein	A	1a
Röntgen-Thorax	Nein	A	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
Lymphknoten-Sonographie	Ja (ab Stadium IB)	A	1a
Knochen-Szintigraphie	Nein	B	3b
Tumormarker S100	Ja (ab Stadium IB)	o	1a
Tumormarker LDH	Nein	B	2b

* PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper).

Die lateralen und tiefen Schnittränder sollen auf das Fehlen bzw. Vorhandensein von Melanomverbänden beurteilt werden (Residualtumor-(R-)Klassifikation).

Mikrometastasen und In-transit-Metastasen im Primärexizisat werden in der TNM-Klassifizierung im N-Status berücksichtigt.

Ergebnisse immunhistologischer Untersuchungen zur melanozytären Differenzierung (z. B. S100B-Protein, HMB45, Melan A) sollen mitgeteilt werden.

Initiale Ausbreitungsdiagnostik bis Stadium IIB

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integument einschließlich der angrenzen-

den und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit einschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen (Tabelle 5).

Von besonderer Problematik der bildgebenden Verfahren wie MRT, CT, Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax in den Tumorstadien I bis IIB ist die nicht klar zu quantifizierende Rate falsch negativer und falsch positiver Befunde. Während falsch negative Befunde in falscher Sicherheit wiegen und damit eine rechtzeitige Diagnosestellung sogar verzögern können, ziehen falsch positive Befunde Folgeuntersuchungen nach sich, die zu einer Verunsicherung des Patienten mit unnötigen zusätzlichen Belastungen beitragen.

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Ganzkörper-CT

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.1.	Die Ganzkörper-CT soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [26–29]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Schädel-MRT

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.2.	Die MRT des Schädels soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	A	3b-	De-novo-Recherche: [30–31]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Röntgen-Thorax

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.3.	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung soll bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	A	2b	De-novo-Recherche: [27; 32–36]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Lymphknoten-Sonographie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.4.	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms ab Tumorstadium IB durchgeführt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [37]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Abdomen-Sonographie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.5.	Die Abdomen-Sonographie sollte bei asymptomatischen Patienten mit Primärdiagnose eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	B	2b	De-novo-Recherche: [33; 38–40]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik S100B, MIA, LDH

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.6.a	S100B kann bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms bestimmt werden.	o	1a	De-novo-Recherche: [41]
3.2.6.6.b	Es kann aufgrund der unzureichenden Studienlage zur Zeit keine Aussage dazu gemacht werden, ob MIA bei der Primärdiagnose eines Melanoms die gleiche prognostische Aussagekraft wie S100B hat.		2b-	De-novo-Recherche: [42–45]
3.2.6.6.c	LDH im Serum sollte bei asymptomatischen Patienten bei der Primärdiagnose eines Melanoms nicht bestimmt werden.	B	2b	De-novo-Recherche: [32]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – PET/CT

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.7.	PET und PET/CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIA/IIB durchgeführt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [27, 29, 46]

Initiale Ausbreitungsdiagnostik – Skelettszintigraphie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.6.8.	Die Skelettszintigraphie soll beim Initialstaging bei Patienten bis Stadium IIA/IIB nicht als Standard durchgeführt werden.	A	3b	De-novo-Recherche: [34, 39, 47–49]

Wächterlymphknoten-Biopsie

Indikationen für eine Wächterlymphknoten-Biopsie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.7.1.a	Zur Stadienzuordnung soll die Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1.0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fern-Metastasierung durchgeführt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [50–56]
3.2.7.1.b	Bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen positiven Wächterlymphknoten sollte die Wächterlymphknoten-Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren (0,75–1 mm) durchgeführt werden, dazu gehören Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate	B	1a	De-novo-Recherche: [50–56]

Die Regression des Primärtumors korrelierte in Studien nicht mit einer Wächterlymphknoten-Positivität [52, 57, 58] bzw.

war mit einer geringeren Rate an positiven Wächterlymphknoten korreliert [54, 59].

Verfahren zur Detektion des Wächterlymphknotens

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.7.2.	Lymphdrainagewege sollten durch präoperative Lymphszintigraphie lokalisiert und Wächterlymphknoten mittels intraoperativ manuell gelenkter Gamma-Sonde detektiert werden. Weitere Verfahren können ergänzend eingesetzt werden.	GCP		

Zu den weiteren Verfahren, die die Lokalisierung bzw. das Auffinden von Wächterlymphknoten erleichtern können, zählen:

- ▶ statische Single-Photon-Emissions-Computertomographie/ Computertomographie (SPECT/CT) [60, 61].
- ▶ Gammakamera (intraoperativ) [62, 63].
- ▶ 3-D-Navigationsgeräte (befinden sich aktuell noch in der Erprobung) [64].

▶ Injektion eines lymphgängigen Farbstoffes (z. B. Patentblau V) in Tumorlokalisierung (unmittelbar präoperativ) [65, 66], die jedoch aufgrund von Risiken (wie anaphylaktische Reaktion, permanente Tätowierung, Schmerzhaftigkeit bei Injektion) von einigen Zentren kritisch gesehen wird [67].

Beurteilung und technische Aufarbeitung von Wächterlymphknoten

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.7.3.	Wächterlymphknoten sollen durch einen in der Beurteilung von Primärtumoren von Melanomen erfahrenen Histopathologen beurteilt werden. Die technische Aufarbeitung des Wächterlymphknotens soll nationalen oder internationalen Protokollen entsprechen.	GCP		

Es wurden verschiedene Protokolle vorgeschlagen, die eine umfangreiche Aufarbeitung des Wächterlymphknotens vorsehen, um kleine Tumorabsiedlungen zu erfassen [68–72]. Als Mindestanforderung wurde in Konsensus-Empfehlungen angesehen, dass nach Halbierung des Wächter-LK mindestens vier Gewebeschnitte pro Hälfte angefertigt und unter-

sucht werden. Bei sehr kleinen Wächter-LK können es auch weniger sein.

Es sollten Färbungen mittels Hämatoxylin-Eosin (H&E) und immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden, die gebräuchlichsten Marker sind HMB-45, S-100 und MelanA/MART-1. Es kann auch ein Cocktail dieser Marker zur Anwendung kommen.

Histologischer Befundbericht des Wächterlymphknotens

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.7.4.	Es sollen folgende Informationen im histopathologischen Befund des Wächter-LK enthalten sein: 1. Nachweis von Nävus- oder Melanomzellen 2. im Fall von Melanomzellen Angabe prognostisch wichtiger Parameter 3. größter Durchmesser der Mikrometastase	GCP		

Im Falle eines Melanomzellnachweises im Wächterlymphknoten ist bislang nicht klar definiert, welche Parameter der Tumorlast bzw. wie die Verteilung der Tumorzellen im Lymphknoten im histologischen Befund angegeben werden müssen. Es zeichnen sich aber Parameter ab, die prognostische Relevanz besitzen oder die Beteiligung weiterer, Nicht-Wächterlymphknoten in der betroffenen Lymphknotenregion vorhersagen können. Dazu gehören insbesondere

- ▶ die Länge des größten Melanomzellkonglomerates [73–76], Angabe in Zehntel Millimetern

- ▶ die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel [74, 77, 78]
- ▶ die Infiltration der Lymphknotenkapsel [74, 79] oder der Kapseldurchbruch
- ▶ die Lymphangiosis, d. h. die Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens [75, 76, 80]
- ▶ die Lokalisation der Melanomzellen im Lymphknoten, z. B. subkapsulär versus parenchymal

Tumorlast in Wächterlymphknoten

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2.7.5.	Der Nachweis von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Die Prognose korreliert mit der Tumorlast und der Lage der Melanomzellen im Wächterlymphknoten. Derzeit bleibt offen, welche Parameter als Maß der Tumorlast und der Tumorzell-Lokalisation prognostisch am aussagekräftigsten sind.	2b		De-novo-Recherche: [2, 74, 81, 82]

3.3. Aufklärung und Kommunikation

Das ärztliche Aufklärungsgespräch

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.3.1.	Aufklärung dient der partizipativen Entscheidungsfindung und soll sich an den aktuellen Informationswünschen des Patienten orientieren. Patienten sollen ermutigt werden, dem Arzt ihre derzeitigen Informationsbedürfnisse mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Die Aufklärung soll umfassend, verständlich und wahrheitsgemäß sein und im Verlauf der Behandlung mehrfach erfolgen. Hierbei ist insbesondere auf die Belastbarkeit des Patienten Rücksicht zu nehmen. Der aufklärende Arzt soll sich vergewissern, dass die Informationen vom Patienten verstanden wurden. Angehörige/Bezugspersonen sollen mit Zustimmung des Patienten in den Aufklärungsprozess einbezogen werden.	GCP		

Inhalte des Aufklärungsgesprächs

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.3.2.	Patienten sollen ausführliche und angemessene Informationen zu Diagnostik, Therapie, Nachsorge und sozialmedizinischen Fragen erhalten. Art und Umfang der Informationen richten sich im Besonderen nach dem Stadium der Erkrankung, dem Zeitpunkt im Verlauf der medizinischen Behandlung sowie den Präferenzen des Patienten. Hierbei soll insbesondere auch über den Nutzen und das mit den ärztlichen Maßnahmen verbundene Risiko informiert werden.	GCP		

Kommunikation mit Melanompatienten und Angehörigen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.3.3.	Alle Mitarbeiter des onkologischen Behandlungsteams sollten ein Kommunikationstraining erhalten, um auf Seiten der Patienten eine verbesserte Compliance, Zufriedenheit und Krankheitsbewältigung zu erreichen, sowie auf Seiten des Behandlungsteams die Arbeitszufriedenheit zu stärken.	GCP		

3.4. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

Das Stadium der lokoregionalen Metastasierung (AJCC 2009 Stadium IIIA, IIIB und IIIC) umfasst eine klinisch und prognostisch sehr heterogene Patientengruppe. Das 5-Jahres-Überleben liegt zwischen 23 % und 87 % [81]. Die Mehrheit der Patienten entwickelt erst im Verlauf nach erfolgreicher

Primärexzision Lymphknotenmakrometastasen oder In-transit-Metastasen.

Da im tumorfreien Stadium III ein großer Anteil der Patienten geheilt ist und weder für operative noch für medikamentöse adjuvanten Verfahren bisher ein sicherer Effekt auf das Überleben gezeigt werden konnte, muss der Einsatz von adjuvanten Therapien hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen für die Patienten sorgfältig abgewogen werden.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.	Therapieempfehlungen für Patienten ab Stadium III sollten im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen gegeben werden.	GCP		

Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.	Patienten im Stadium IIC haben ein hohes Rezidivrisiko, das mit dem einer Mikrometastasierung im Stadium III vergleichbar ist. Patienten im Stadium IIC sollen aus diesem Grund bezüglich ihres diagnostischen Vorgehens wie Patienten im Stadium III behandelt werden.	GCP		

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integument einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der

Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit einschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen (Tabelle 6).

Abdomen-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.1.	Die Abdomen-Sonographie sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	B	2b	De-novo-Recherche: [33, 34]

Tabelle 6 Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IIC und III.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung**	Empfehlungs-Grad	Level of Evidence
MRT Kopf	Ja	GCP	-
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf*)	Ja	B	1a
Röntgen-Thorax	Nein	B	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
Lymphknoten-Sonographie	Ja	A	1a
Tumormarker S100B	Ja	A	1a
Tumormarker LDH	Ja	o	1b

*PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper), **Patienten Stadium IIC und III.

Röntgen-Thorax bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.2.	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung sollte bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms nicht als Standard durchgeführt werden.	B	2b	De-novo-Recherche: [33, 34, 36]

Lymphknoten-Sonographie bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.3.	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung eines malignen Melanoms durchgeführt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [29, 33, 37]

Schnittbildgebung bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.4.	Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET/CT in der Diagnostik den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.		1a	De-novo-Recherche: [29]

Für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung ist die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen, so dass

alternativ zur PET/CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

Schädel-MRT bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.5.	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.	GCP		

S100B, LDH, MIA bei lokoregionaler Metastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.1.6.a	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung bestimmt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [41, 83]
3.4.1.6.b	LDH kann als zusätzlicher prognostischer Marker bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung herangezogen werden.	o	1b	De-novo-Recherche: [84]
3.4.1.6.c	Die Bedeutung von MIA speziell bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung ist unklar.	2b-	1b	De-novo-Recherche: [44, 45, 85]

Lymphadenektomie

Die Begriffe Lymphadenektomie und Lymphknotendisektion werden in dieser Leitlinie synonym verwendet.

Elektive Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.2.1.	Die elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie ist beim malignen Melanom nicht empfohlen, unabhängig von der Breslow-Dicke des Primärtumors.	A	1a	Leitlinien-adaption: [4]

Therapeutische Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.2.2.a	Die therapeutische LAD soll beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (zytologische oder histologische Sicherung, Lymphknoten-Sonographie, CT, PET/CT) ohne Hinweis auf Fernmetastasen durchgeführt werden (Stadium IIIB und IIIC).	GCP		
3.4.2.2.b	Bei Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv in einem bereits operierten Lymphabflussgebiet ohne Hinweis auf Fernmetastasen sollte je nach chirurgisch-technischer Möglichkeit die Lymphknotendisektion oder Resektion von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.	GCP		

Komplettierende Lymphadenektomie bei Mikrometastasen am Wächterlymphknoten

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.2.3.a	Bei Vorliegen von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten sollte eine komplettierende Lymphknotendisektion angeboten werden. Die Entscheidung zur komplettierenden Lymphknotendisektion bei Wächterlymphknoten mit minimaler Tumorlast und/oder subkapsulärer Lage muss mit dem Patienten zusammen entschieden werden und sollte weitere Risikofaktoren wie Tumordicke, Ulzeration, Tumormitoserate, Zahl positiver Wächterlymphknoten und anatomischen Sitz des Primärtumors miteinbeziehen.	B	2b	De-novo-Recherche: [2, 74, 81, 82, 86]
3.4.2.3.b	Gewichtete Scores unter Einbezug mehrerer histologischer und/oder klinischer Risikofaktoren können verwendet werden, um das Risiko von Metastasen in Nicht-Wächterlymphknoten einzugrenzen, bedürfen aber weiterer klinischer Validierung vor einer generellen Anwendungsempfehlung.	o	2b	De-novo-Recherche: [74, 77, 86]

Ausdehnung der Lymphknotendisektion

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.2.4.	Vor einer Lymphknotendisektion sollten eine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik und/oder die histologische Sicherung der Lymphknotenmetastasierung z. B. mittels Feinnadelpunktion oder chirurgischer Lymphknotenextirpation vorliegen. Im Vorfeld einer Operation kann ggf. eine Lymphabflussszintigraphie zur OP-Planung durchgeführt werden. Aufgrund des erheblichen Risikos eines Rezidivs der Lymphknotenregion soll eine systematische (radikale) Lymphknotendisektion (LND) durchgeführt werden. Dies gilt für die triangulären Lymphknoten der Leistenregion. Im Bereich der Axilla sollte die Dissektion der typischen Lymphknoten-Stationen Level I – III nur für Primärtumoren vorgenommen werden, die ihren Lymphabfluss in diesem Stromgebiet haben. Im Kopf-Hals-Bereich ist ein differenziertes Vorgehen auf Basis der anatomischen Abflusswege und der präoperativen Diagnostik erforderlich.	GCP		

Gebiet	Ausdehnung	Erweiterung
Kopf/Hals-Bereich	Modifiziert-radikale Neck dissection (MRND)	Superfizielle (laterale, nerverhaltende) Parotidektomie Posterolaterale Neck dissection (retroaurikuläre, subokzipitale LK-Gruppen, seitliches Halsdreieck, Anteile der Leve II – IV dorsal der V. jugularis interna)
Axillär (obere Extremität, Stamm)	Level I – III, je nach Lage des Primärtumors	
Inguinal (untere Extremität, Stamm)	Femorale trianguläre Lymphknoten	Lymphknoten iliakal und obturatorisch

Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.3.a	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden <ul style="list-style-type: none"> ▶ 3 befallenen Lymphknoten ▶ Kapseldurchbruch ▶ Lymphknotenmetastase > 3 cm 	B	1b	de Novo Recherche: [87–96]
3.4.3.b	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstationen sollte nach Resektion eines lymphogenen Rezidivs eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden	GCP		
3.4.3.c	Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen.	A	2b	de Novo Recherche: [87–95, 97]
3.4.3.d	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.		2b	de Novo Recherche: [87, 92, 93, 95, 98, 99]

Adjuvante Medikamentöse Therapie

Adjuvante Chemotherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.1.	Dacarbazin soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	A	1a	Leitlinien-adaptation: [100, 101]

Adjuvante Vakzinationstherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.2.	Eine Vakzinationstherapie soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms außerhalb von klinischen Studien nicht verabreicht werden.	A	1b	Leitlinienadaptation: [100]

Adjuvante Extremitätenperfusion

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.3.	Eine adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan soll in der adjuvanten Therapie des Melanoms nicht verabreicht werden.	A	1b	Leitlinienadaptation: [100]

Adjuvante Immunstimulation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.4.a	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz Levamisol soll nicht verabreicht werden.	A	1a	Leitlinienadaptation: [100, 101]
3.4.4.4.b	Eine adjuvante Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz BCG soll nicht verabreicht werden.	A	1b	Leitlinienadaptation: [100, 101]

Adjuvante Misteltherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.5.	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.	A	1b	De novo Recherche: [102–105]

Adjuvante Interferontherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.6.a	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferon Therapie angeboten werden.	A	1a-	De novo Recherche: [106–111]
3.4.4.6.b	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium IIA kann eine niedrig-dosierte adjuvante Interferon Therapie angeboten werden.	o	1b	De novo Recherche: [112, 113]
3.4.4.6.c	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwarteten Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	GCP		
3.4.4.6.d	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III.		2b	De Novo Recherche: [114]

Tabelle 7 Übersicht randomisierte Studien Interferon alpha untersch. Dosierungen.

Studie	Pat.	Gesamtüberleben	p	Rezidivfreies Überleben	p
Niedrigdosis IFN alpha					
Pehamberger, AMCG, 1998	311	nicht sign., HR n.r.	-	sign., HR n.r.	<0.2
Garbe, DeCOG, 2008	444	sign., HR = 0.62	0.0045	sign., HR = 0.69	0.018
Kleeberg, EORTC 18871, 2004	484	nicht sign., HR = 0.96	0.72	nicht sign., HR = 1.04	0.71
Hancock, UKCCCR, 2004	674	nicht sign., OR = 0.94	0.6	nicht sign., OR = 0.91	0.3
Cascinelli, WHO, 2001	444	nicht sign., HR n.r.	0.72	nicht sign., HR n.r.	0.5
Cameron, SMG, 2001	95	nicht sign., HR n.r.	>0.2	nicht sign., HR n.r.	-
Kirkwood, E1690, 2000	642	nicht sign., HR = 1.04 [§]	0.813	nicht sign., HR = 1.19 [§]	0.171
Grob, FCGM, 1998	489	nicht sign., HR n.r.	0.059	sign., HR n.r.	0.035
Mittlere Dosis IFN alpha					
Hansson, Nordic trial, 2011	855	nicht sign., HR = 0.91	0.642	sign., HR = 0.80	0.030
Eggermont, EORTC 18952, 2005	832	nicht sign., HR = 1.00	0.96	nicht sign., HR = 0.95*	0.59
	835	HR = 0.85	0.11	HR = 0.83*	0.05
Hochdosis IFN alpha					
Kirkwood, E1690, 2000	642	nicht sign., HR = 1.0 [§]	0.995	nicht sign., HR = 1.28 [§]	0.054
Kirkwood, E1684, 1996/2004	287	Update: nicht sign., HR = 1.22 [§]	0.18	Update: sign., HR = 1.38 [§]	0.02
		Initial: sign., HR n.r.	0.0237	Initial: sign., HR n.r.	0.0023
Creagan, NCCTG, 1995	262	nicht sign., HR = 0.9	0.53	nicht sign., HR = 0.83	0.37
Pegyliertes IFN alpha					
Eggermont, EORTC 18991, 2008	1256	nicht sign., HR = 0.98	0.78	sign., HR = 0.82	0.01

Abkürzungen: sign.: signifikant (= Studie zeigte einen signifikanten Vorteil für Interferon alpha), n.r.= not reported, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio; *Eggermont et al. 2005: 3 Behandlungsarme: 13 Monate und 25 Monate Interferon alpha versus Beobachtung; HR bezieht sich in Spalte „rezidivfreies Überleben“ auf das Überleben ohne Fernmetastasen; [§]Kirkwood et al.: HR > 1 = IFN alpha überlegen, Risiko Ereignis nicht zu erleiden liegt zugrunde (im Gegensatz zu den anderen Studien HR < 1 = IFN alpha überlegen, Risiko Ereignis zu erleiden liegt zugrunde).

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.4.6.e	Bei Patienten mit Hochrisiko Melanomen sollte die Möglichkeit einer Teilnahme an einer klinischen Studie überprüft werden.	GCP		
3.4.4.6.f	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor eine adjuvante Therapie mit IFN-alpha diskutiert wurde.		1a-	De novo Recherche: [106–111]

Die Studien zur Interferontherapie wurden in unterschiedlichen Dosierungen, Tumorstadien und mit unterschiedlicher Therapiedauer durchgeführt. Durch die Änderung der Melanomklassifikation der AJCC sind die Studien hinsichtlich ihrer untersuchten Patientenkohorten nicht unmittelbar

vergleichbar. Die Metaanalysen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Interferondosierungen, Schemata und der Dauer der Interferontherapie. Dies bedeutet, dass keine konkreten Interferonschema-Empfehlungen gegeben werden können (Tabelle 7).

Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen (Abbildung 1)

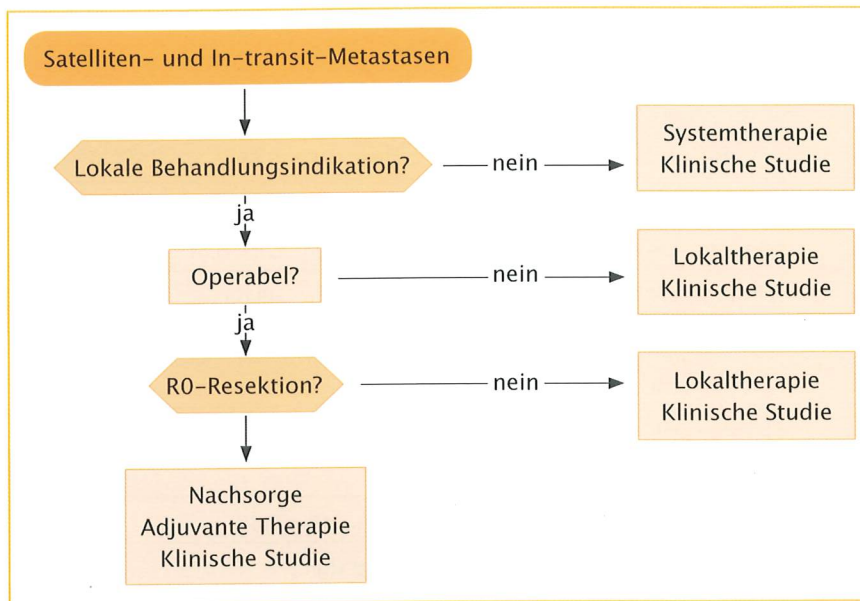


Abbildung 1 Algorithmus lokoregionaler Metastasen. **Lokaltherapie Optionen:** intraläsionale Il-2 Therapie, Radiotherapie, intratumorale Elektrochemotherapie, lokale Immuntherapie mit DNCB oder DCP, isolierte Extremitätenperfusion, CO₂ Laserablation.

Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.6.	Die chirurgische Therapie lokoregionaler Metastasen soll durchgeführt werden, wenn – bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung – dadurch perspektivisch eine makroskopische und mikroskopische vollständige Entfernung (Ro-Resektion) der Metastasen möglich ist.	GCP		

Die Empfehlung bezieht sich auf kutane und subkutane lokoregionale Metastasen (In-transit- und Satellitenmetastasen).

Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.7.	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	o	4	de Novo Recherche: [115–119]

Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.8.a	Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.	GCP		
3.4.8.b	Bei Patienten mit Satelliten und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt werden, wobei die höchsten Ansprechraten für die intratumorale Injektion von Interleukin-2, die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin und die lokale Immuntherapie mit DNCB oder DCP beschrieben sind.	o	4	de Novo Recherche: [120–129]

Algorithmus initiales Stadium IV (Abbildung 2)

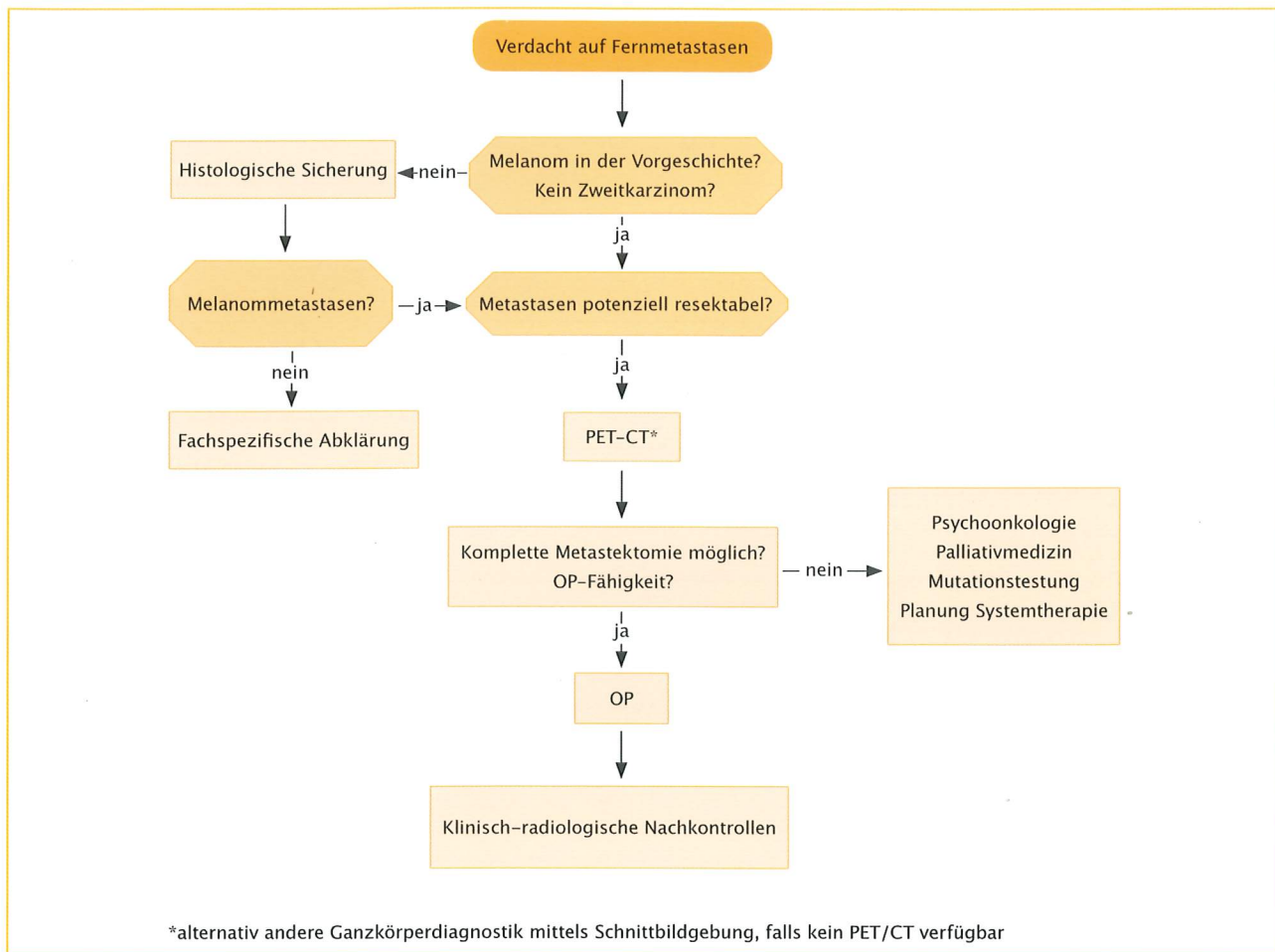


Abbildung 2 Algorithmus zu Diagnostik und OP Indikation bei V.a. Fernmetastasen alternativ andere Ganzkörper Diagnostik mittels Schnittbildgebung, falls kein PET/CT verfügbar.

Extremitätenperfusion bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.9.	Bei Patienten mit multiplen, rasch rezidivierenden Haut- und subkutanen Metastasen (Satellitosis, in-transit Metastasen, lokale Metastasen), die auf Arm oder Bein beschränkt sind, sollte die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion überprüft werden, wenn durch andere Maßnahmen (z. B. wiederholte Exzision, CO ₂ Laserablation) die Metastasen nicht zu kontrollieren sind.	GCP		

3.5. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IV

Neben der Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integument einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit einschließt, werden die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen empfohlen (Tabelle 8).

Tabelle 8 Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im Stadium IV.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
MRT Kopf	Ja	GCP	–
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf*)	Ja	B	1a
Abdomen-Sonographie	Ja	o	3b
Lymphknoten-Sonographie	Ja	o	1a
Knochen-Szintigraphie	Ja	GCP	–
Tumormarker S100B	Ja	A	1a
Tumormarker LDH	Ja	A	1b

*PET/CT, CT, MRT (jeweils Ganzkörper).

Abdomensonographie bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.2.1.	Die Abdomen-Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen durchgeführt werden. Die Methode ist allerdings hinsichtlich der Detektion von Fernmetastasen der MRT, CT und PET bzw. PET/CT unterlegen.	o	3b	De-novo-Recherche: [130–132]

Lymphknoten-Sonographie bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.2.2.	Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie kann bei Patienten mit Verdacht auf oder Nachweis von Fernmetastasen eines malignen Melanoms durchgeführt werden.	o	1a	De-novo-Recherche: [29, 37]

Schnittbildgebung bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.2.3.	Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET/CT den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.		1a	De-novo-Recherche: [29]

Für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung ist die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen, so dass alternativ zur PET/CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

Schnittbildgebende Untersuchungen bei Melanompatienten im Stadium IV unter Therapie sollten in regelmäßigen Abständen, d. h. je nach Therapeutikum alle 6–12 Wochen, wiederholt werden.

MRT-Kopf bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.2.4.	Für die Detektion von Hirnmetastasen eines Melanoms liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.	GCP		

Skelettszintigraphie bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.2.5.	Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit Knochenschmerzen kann eine Skelettszintigraphie zusätzlich zur Abklärung einer Skelettmetastasierung eingesetzt werden.	GCP		

S100B und LDH bei Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.2.6.	S100B soll bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.	A	1a	De-novo-Recherche: [41, 133]
3.5.2.7.	LDH soll als Teil der aktuellen AJCC-Klassifikation bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von Fernmetastasen bestimmt werden.	A	1b	De-novo-Recherche: [2, 134, 135]

Nach der aktuellen AJCC Klassifikation [2] ist LDH regelhaft bei Eintritt in das Stadium IV zu bestimmen.

Diagnostik beim metastasierten okkulten Melanom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.3.	Bei Nachweis von Haut-, Lymphknoten- oder Fernmetastasen bei unbekanntem Primärmelanom wird eine Suche nach einem extrakutanen Primärmelanom nicht empfohlen.	GCP		

Eine klinische, ophthalmologische, otorhinologisch und koloskopische Untersuchung auf der Suche nach einem Primärtumor des Auges, des Innenohrs oder möglicherweise des Darmtraktes ergeben in der Regel keinen Tumornachweis [136]. Die nachweisbaren Lymphknoten- oder Fern-Metas-

tasen sollten unabhängig von der fehlenden Nachweisbarkeit eines Primärtumors sachgerecht den Leitlinien entsprechend behandelt werden. Auch eine vorangehende Ausbreitungsdiagnostik folgt den Standards beim Melanom im Stadium III bzw. IV [137–139].

Molekularpathologische Diagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.4.	Beim Nachweis von BRAF- und c-kit-Mutationen stehen therapeutisch spezifische Inhibitoren zur Verfügung. Ab Stadium IIIB sollte auf Mutationen (c-kit nur bei ALM und Schleimhautmelanom) getestet werden.	GCP		

Falls in der Zukunft auch zielgerichtete Medikamente bei N-RAS-Mutation zur Verfügung stehen, sollten auch hier entsprechende Testungen durchgeführt werden. Eine aktivie-

rende N-RAS-Mutation lässt sich in ca. 15 % der malignen Melanome nachweisen [140].

Operative Therapie von Fernmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.5.	Jeder Patient mit Metastasen eines malignen Melanoms bedarf einer interdisziplinären Entscheidung zur Indikation für eine operative Therapie. Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0 Resektion machbar ist und <ul style="list-style-type: none"> ▶ kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt ▶ positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfren Intervalls) ▶ andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind 	B	2b	de Novo: [141–143]

Medikamentöse Therapie im Stadium IV
Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastektomie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.1.	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.	GCP	-	-

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV wird auf acht Monate (+ 2 Monate) geschätzt [2], wobei eine große interindividuelle Variation besteht. Es besteht allgemeiner Konsens, dass für Melanommetastasen die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist.

Algorithmus medikamentöse Therapie im Stadium IV (Abbildung 3)

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.3.	Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden.	A	1b	de Novo: [145, 146]

Bemerkenswert ist, dass insbesondere Melanompatienten mit hoher Tumorlast (M1c) von der Behandlung mit einem BRAF Inhibitor profitierten. Die Dauer des Ansprechens ist jedoch aufgrund der Ausbildung von Resistenzmechanismen begrenzt und beträgt ca. 5–7 Monate.

Bei wenigen Lungenfiliae wird häufiger ein sehr gutes Ansprechen auf Chemotherapie gesehen, alternativ steht Ipilimumab zur Verfügung. Bei niedriger Tumorlast, geringer Dynamik und geringen klinischen Beschwerden können daher diese Therapieoptionen primär in Betracht gezogen werden.

Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF Inhibitor)

Bei 40–60 % der Melanome werden Mutationen in BRAF detektiert [144]. 90 % dieser Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (BRAFFV600E). Seltener sind andere BRAF Inhibitor sensitive Mutationen wie BRAFFV600K. Dies führt zu einer konstitutiven Aktivierung des RAF-MEK-ERK Signaltransduktionsweges, der relevant ist für die Tumorentwicklung und -progression des Melanoms.

BRAF Inhibitoren sind für Melanompatienten mit BRAF-Wildtyp kontraindiziert. Die empfohlene Dosis beträgt für das bereits zugelassene Vemurafenib 960 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion um mehr als 50 % wird nicht empfohlen.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter B-Raf Inhibition (> 30 %) sind Arthralgie, Exanthem, Alopezie, Fatigue, Photosensitivität, Nausea, Pruritus, Papillome und Plattenepithelkarzinome, häufig vom Keratoakanthom-Typ.

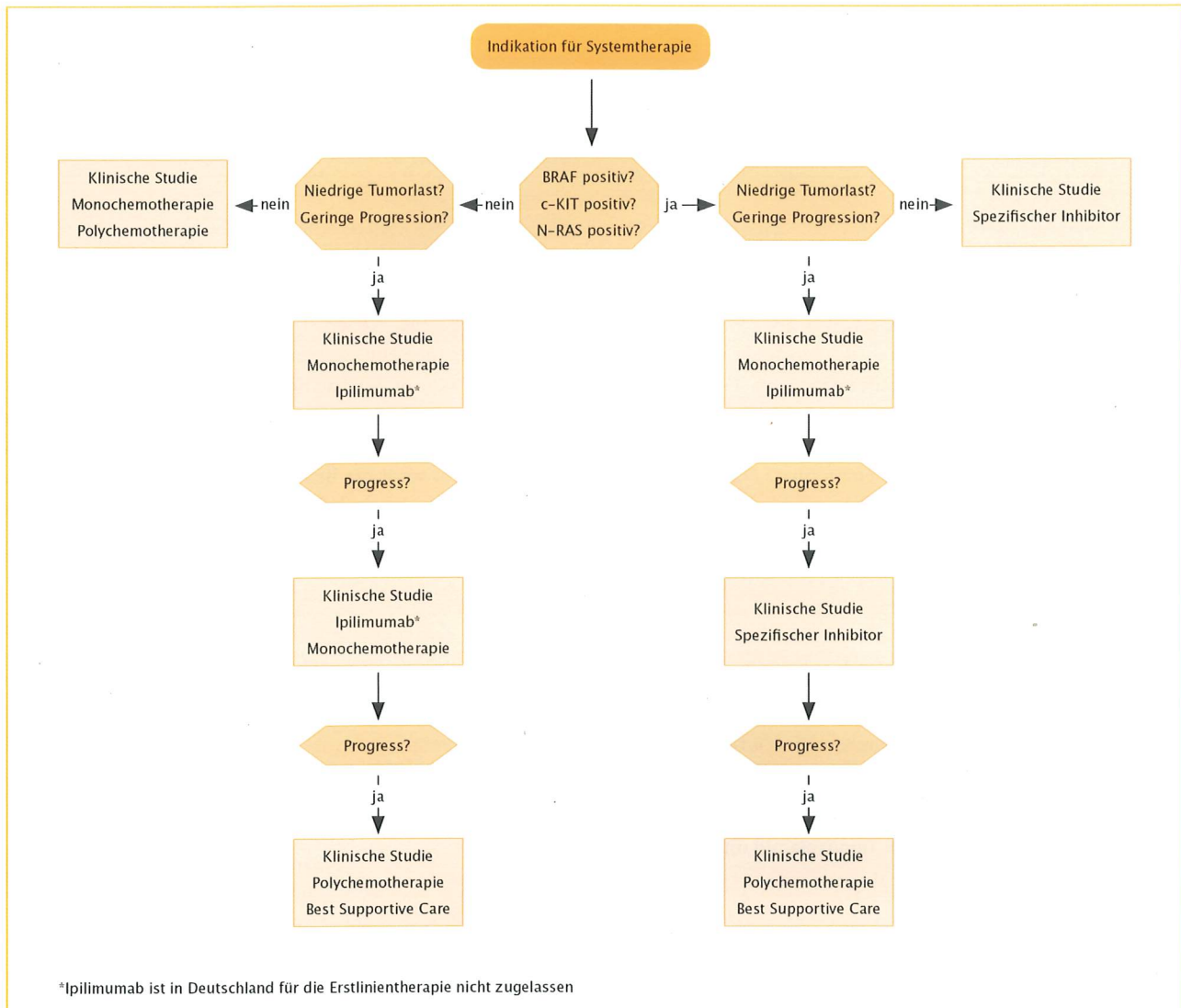


Abbildung 3 Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.

Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT Inhibitor)

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.4	Bei c-KIT Inhibitor sensitiver c-KIT Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT Kinase-Inhibitor geprüft werden.	GCP		

Bisherige Beobachtungen aus Phase II Studien sprechen dafür, dass Patienten mit c-KIT Aberration auf eine Behandlung mit einem c-KIT Kinase-Inhibitor ansprechen können [154, 155]. Patienten mit einer c-KIT Mutation in Exon 11 bzw. in Exon 13 sprechen am besten auf Imatinib (400 mg/d) an. Eine c-KIT

Mutation findet sich insgesamt selten, am ehesten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ödeme, Fatigue, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Nausea, Neutropenie und Leberenzymerrhöhung. Insgesamt sind die Nebenwirkungen in der Regel mild bis moderat.

Immuntherapie im Stadium IV

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.5.	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden.	A	1b	de Novo: [149, 150]

Ipilimumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen (CTLA-4) auf der T-Zelle blockiert, welches zuvor aktivierte T-Zellen negativ reguliert. Durch die Blockade von CTLA4 wird die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, Autoimmunität und die Antitumor-Immunität augmentiert.

Es werden vier Zyklen mit Ipilimumab 3 mg/kgKG p.i. über 90 min alle drei Wochen empfohlen. Da Ipilimumab schwere immunvermittelte Nebenwirkungen induzieren kann, ist die Compliance des Patienten unabdingbar. Es

treten insbesondere kutane (Exantheme), gastrointestinale (Colitis), hepatische (Hepatitis), endokrine (Hypophysitis) und neurologische Nebenwirkungen auf. Für das Nebenwirkungsmanagement wurden dezidierte Leitlinien ausgearbeitet, die u.a. in der Fachinformation eingesehen werden können. Da das Ansprechen auf Ipilimumab verzögert bis zu zwölf Wochen und sogar Monate nach Therapiebeginn eintreten kann, wird die Beurteilung des Tumoransprechens auf Ipilimumab erst nach Abschluss der vier Applikationen empfohlen.

Monochemotherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.6.a	Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	o	1b	De novo Recherche: [145, 149, 151–166]
3.5.6.6.b	Die Wirksamkeit von Temozolamid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent.		1b	De novo Recherche: [152, 159, 161]

In randomisierten klinischen Studien wurden die Chemotherapeutika Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Vindesin, Detorubicin und Fotemustin als Einzelsubstanzen untersucht, jedoch ohne Placebo-kontrollarm. Für keine der Substanzen konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden. Das alkylierende Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) wurde bisher am meisten verwendet und gilt als Standard- bzw. Referenztherapeutikum für Patienten mit metastasiertem Melanom. Ein objektives Ansprechen wurde bei 5–12 % der Patienten in aktuellen Phase III Studien beschrieben, wobei nur einzelne Patienten dauerhaft ansprechen. Temozolomid ist ein orales alkylierendes Zytostatikum mit dem gleichen aktiven Metaboliten und ähnlichem günstigen Nebenwirkungsprofil wie Dacarbazin. In Phase III Studien haben Temozolomid und Dacarbazin äquivalente Wirksamkeit gezeigt [159, 168]. Häufige Nebenwirkungen von Dacarbazin und Temozolomid sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. In einer Phase III Studie war

Fotemustin hinsichtlich Überleben und Ansprechen gleichwertig zu Dacarbazin [159] (Tabelle 9).

Tabelle 9 Übersicht Monochemotherapien für das metastasierte Melanom.

Medikament	Dosierung
Dacarbazin	800–1200 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3–4 Wochen oder 250 mg/m ² i.v. Tag 1–5 alle 3–4 Wochen
Temozolomid	15–200 mg/m ² oral Tag 1–5 alle 4 Wochen
Fotemustin	100 mg/m ² i.v. Tag 1, 8, und 15 dann 5 Wochen Pause, Fortsetzung alle 3 Wochen

Quelle: S2 Leitlinie Melanom, 2007.

Übersicht verschiedener Polychemotherapie Schemata für das metastasierte Melanom (Tabelle 10).

Polychemotherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.7.a	Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.		1a	De novo Recherche: [164, 166–172]
3.5.6.7.b	Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden.	GCP		

Biochemotherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.8.	Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon alpha und Interleukin-2 bestehende Biochemotherapie sollte heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen.	A	1a	Leitlinienadaptation: [173]

Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.9.	Es gibt nur unzureichende Hinweise, dass eine medikamentöse Tumorthherapie im metastasierten Stadium einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat.		1b	de Novo Recherche: [160, 165, 174–187]

Radiotherapie von Fernmetastasen

Radiotherapie – Fraktionierung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.7.1.	Konventionelle Fraktionierungsschemata zeigen im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.		1b	de Novo Recherche: [188]

Tabelle 10 Übersicht verschiedener Polychemotherapie Schemata für das metastasierte Melanom.

Schema	Dosierung
CarboTax Schema	Carboplatin AUC6 i.v. Paclitaxel 225 mg/m ² i.v. d1q21, ab 5. Zyklus Dosisreduktion (C AUC5/P 175 mg/m ²)
GemTreo Schema	Gemcitabin 1 000 mg/m ² i.v. Treosulfan 3 500 mg/m ² i.v. d1,d8q28
DVP Schema	DTIC 450 mg/m ² i.v. Vindesin 3 mg/m ² i.v. Cisplatin 50 mg/m ² i.v. d1,d8q21/28
BHD Schema	BCNU (Carmustin) 150 mg/m ² i.v. d1q56 Hydroxyurea 1 500 mg/m ² oral d1q56 DTIC 150 mg/m ² i.v. d1–5q28
BOLD Schema	Bleomycin 15 mg i.v. d1,d4q28 Vincristin 1 mg/m ² i.v. d1,d5q28 CCNU (Lomustin) 80 mg/m ² p.o d1q28 DTIC 200 g/m ² i.v. d1–5q28

Quelle: S2 Leitlinie Melanom, 2007AUC = Area under the Curve, d1q21 = d Tage der Medikamentengabe, q Zyklusdauer

Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.7.2.a	Bei Patienten mit akuter Beschwerdesymptomatik durch eine epidurale Kompression im Rückenmarksbereich kann zur lokalen Symptomkontrolle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	o	4	de Novo Recherche: [189]
3.5.7.2.b	Mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität, der Vermeidung von Schmerzen und der Verbesserung einer lokalen Tumorkontrolle, können im Stadium der Fernmetastasierung Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten, die aufgrund ihrer Anzahl, Größe oder Lokalisation nicht operabel sind, einer Radiotherapie unterzogen werden.	o	4	de Novo Recherche: [116, 119, 190–197]
3.5.7.2.c	Die kumulativen Dosen zur Bestrahlung von Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten sollten mindestens 30 Gy erreichen. Eine geringe Tumorgroße ist mit signifikant besseren Ansprechraten verbunden, so dass die Indikation zur Radiotherapie frühzeitig gestellt werden sollte.	B	4	de Novo Recherche: [119, 189, 191, 192, 194, 198, 199]

Die allgemeine Datenlage zur Indikation einer Radiatio im Stadium IV (Fernmetastasierung) des malignen Melanoms ist insgesamt unzureichend. Es existieren keine systematischen, randomisierten multizentrischen Studien zu diesem Thema. Die oben genannten Empfehlungen wurden von zumeist retrospektiven Fallserien mit einem maximalen Evidenzlevel von 4 nach Oxford abgeleitet.

Generell bleibt festzuhalten, dass die Bestrahlung von Fernmetastasen des malignen Melanoms insbesondere bei Haut-, Weichteil-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen gute lokale Kontrollraten und palliative Effekte erzielt. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht gezeigt worden.

Therapie von Knochenmetastasen

Medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.8.1.a	Patienten mit ossären Metastasen sollten Amino-Bisphosphonate* oder den Rank Ligand Inhibitor ** erhalten.			GCP
3.5.8.1.b	Wegen des Risikos von Kieferosteonekrosen sollen unter der Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Prognose vor der Therapie zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchungen und ggf. Behandlungen erfolgen.			GCP

*Ibandronat, Pamidronat, Risedronat, Zoledronsäure, **Denosumab.

Zum Melanom liegen keine spezifischen Daten vor. Die Empfehlungen basieren auf der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update (ASCO) zu Knochen modifizierenden Substanzen" beim metastasierten Mammakarzinom.

Radiotherapie bei Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.8.2.	Zur Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und zur Prävention von lokalen Komplikationen sollte bei Patienten mit ossärer Metastasierung eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	B	4	de Novo Recherche: [190, 193, 196, 198–201]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit einer Radiotherapie in mindestens zwei Dritteln der Fälle von ossärer Metastasierung ein deutlicher palliativer Effekt bezüglich der Schmerzhaftigkeit erreicht werden kann. Folglich sollte diese Therapie bei klinischer Beschwerdesymptomatik oder bei bestehender Frakturgefährdung durchgeführt werden. Asymptomatische und nicht stabilitätsgefährdende Metastasen müssen nicht bestrahlt werden.

Therapie von Lebermetastasen

Metastasen der Leber kommen bei Patienten mit viszeraler Metastasierung in rund 40 % der Fälle vor (eigene Daten, Zentralregister Malignes Melanom). Das Uveamelanom zeigt bei den meisten Patienten im Falle einer Metastasierung einen Leberbefall. Nahezu alle Therapiestudien zur Behandlung einer dominanten Lebermetastasierung beziehen Patienten mit Uveamelanomen mit ein. Deshalb wurden in der Recherche und Bewertung diese Studien mit berücksichtigt. Die Aussagen trennen nicht für Lebermetastasierung kutaner und uvealer Melanome.

Resektion von Lebermetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.9.1.	Bei Patienten mit limitierter Lebermetastasierung sollte die Option einer Metastasektomie geprüft werden, wenn sie als Ro-Resektion durchführbar ist.	B	4	de Novo Recherche: [202–209]

Lokaltherapeutische Verfahren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.9.2.	Ablations-, Infusions-/ Perfusions- und/oder Embolisationsstrategien zeigten in Studien mit niedrigem Evidenzlevel klinisches Ansprechen, jedoch keine grundlegende Prognoseverbesserung und können in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen und deren Lokalisation angewandt werden.	o	4	de Novo Recherche: [210–228]

Therapie von Hirnmetastasen

Chirurgie und Strahlentherapie bei Hirnmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.10.1.a	Die palliative Bestrahlung des Ganzhirns sollte bei multiplen symptomatischen Hirnmetastasen angeboten werden, wenn die erwartete Lebenszeit länger als drei Monate beträgt.	B	1b	de Novo Recherche: [229]
3.5.10.1.b	Die Operation oder stereotaktische Einzelbestrahlung sollte bei begrenzter Hirnmetastasierung eingesetzt werden. Sie verbessern die lokale Tumorkontrolle und	B	3b	de Novo Recherche: [230–233]
3.5.10.1.c	Bei akuter Symptomatik durch Hirnmetastasen sollte die Möglichkeit einer Operation geprüft werden.	GCP		
3.5.10.1.d	Der Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach Lokaltherapie ist noch nicht geklärt.	GCP		

Hirnmetastasen sind die häufigste Todesursache bei metastasierten Melanompatienten und stellen ein großes therapeutisches Problem dar. Sie können sich durch Übelkeit, Kopfschmerz, Hemisymptomatik, akute Blutungen, organisches Psychosyndrom, Krampfanfälle oder Hirnnervenpareesen manifestieren.

Medikamentöse Therapie bei Hirnmetastasen

Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen. Die Blut-Hirn-Schranke ist bei Hirnmetastasen wahrscheinlich nicht intakt (Anreicherung von Gadolinium), daher ergibt sich kein sicherer Vorteil für liquorgängige Medikamente.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.10.2.	Patienten mit Hirnmetastasen kann eine systemische Therapie analog den Empfehlungen bei Metastasierung in andere viszerale Organe angeboten werden.	o	4	de Novo Recherche: [150, 153, 159, 234–242]

3.6. Nachsorge

Dauer der Nachsorge

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.1.	Die risikoadaptierte Nachsorge von Melanompatienten sollte über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen. Nach diesem Zeitraum sollten sich die Maßnahmen auf eine regelmäßige Selbstuntersuchung sowie die jährliche Ganzkörperuntersuchung auf Zweitmelanome beschränken.	B	1b-	De-novo-Recherche: [38, 243–247]

Selbstuntersuchung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.2.	Selbstuntersuchungen durch den Patienten werden als essentieller Bestandteil der Nachsorge angesehen und können zur Früherkennung von Rezidiven oder Zweitmelanomen führen. Die Patienten sollten eine Anleitung zur Selbstuntersuchung auf ein neues Melanom oder zur selbstständigen Erkennung eines Rezidives erhalten.	B	3b	Leitlinienadaptation: [4]

Nachsorgeschema

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.3.	Die Nachsorge von Melanompatienten sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema erfolgen.			GCP
	IA	Jahr 1–3 6-monatl.	Jahr 4–5 jährlich	Jahr 6–10 jährlich
	IB – IIB	3-monatl.	6-monatl.	6-12-monatl.
	IIC – IV*	3-monatl.	3-monatl.	6-monatl.

*für Ro-resezierte Stadien.

Körperliche Untersuchung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.1.	Die körperliche Untersuchung soll bei allen Melanompatienten im Rahmen der Nachsorge erfolgen.	A	2b	De-novo-Recherche: [38, 248–250]

Die körperliche Untersuchung umfaßt eine gezielte Anamnese, die Inspektion des gesamten Integuments sowie Palpation der Primärnarbe, In-transit- und Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen.

Lymphknoten-Sonographie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.2.	Lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Melanompatienten ab Stadium IB in der Nachsorge erfolgen.	A	1a	De-novo-Recherche: [29, 37, 249, 251]

Die Sonographie umfasst die Sonographie der Exzisions-Narbe des Primarius, der In-transit-Straße sowie des lokoregionalen Lymphknoten-Gebietes und ggf. weitere Stationen.

Bestimmung von S100B

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.3.	Der Tumormarker S100B sollte bei asymptomatischen Patienten ab Stadium IB im Rahmen der regulären Nachsorge bestimmt werden.	B	1a	De-novo-Recherche: [41, 43, 248, 249, 252]

Da falsch positive Werte durch eine verzögerte Verarbeitung und warme Lagerung der Blutproben entstehen können, wird empfohlen, die Bestimmung zunächst zu wiederholen. Bei weiterhin erhöhtem Wert ist eine Abklärung mittels eines bildgebenden Verfahrens zu empfehlen.

Röntgen Thorax

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.4.	Röntgen-Thorax-Untersuchungen sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen.	B	2b	De-novo-Recherche: [249, 253, 254]

Abdomen-Sonographie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.5.	Abdomen-Sonographie sollte in der Nachsorge des Melanoms bei asymptomatischen Patienten nicht routinemäßig durchgeführt werden.	B	2b	De-novo-Recherche: [38, 250, 255, 256]

Schnittbildgebung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.6.	Eine Schnittbildgebung sollte routinemäßig in der Nachsorge von Melanompatienten ab Stadium IIC erfolgen.	B	1a	De-novo-Recherche: [29, 255, 257–260]

Schnittbildgebung heißt: MRT-Kopf und PET/CT, GK-MRT oder GK-CT

Skelettszintigraphie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.4.7.	Die Skelettszintigraphie sollte in der Melanomnachsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden.	B	3b	De-novo-Recherche: [34, 49]

Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen								
3.6.4.8.	Die Nachsorge sollte nach folgendem Schema und mit den nachfolgenden Untersuchungsmethoden durchgeführt werden.		GCP									
Stadium	Körperliche Untersuchung	Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchungen				
Jahr	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.	6–12 mtl.	6** mtl.	-	-	3 mtl.	-	-	-	-	-
IIC-IV*	3 mtl.	3 mtl.	6 mtl.	3 mtl.	6 mtl.	-	3 mtl.	6 mtl.	-	6 mtl.	-	-

* für R0-resezierte Stadien, ** nur bei korrektem pathologischem Staging mittels WLKB, sonst wie IIC.

Rehabilitation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6.5.	Patienten mit malignem Melanom sollen über den Rechtsanspruch auf eine Rehabilitationsmaßnahme informiert werden. Das Antragsverfahren sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Krankheitsverarbeitung, Funktions- oder Teilhabestörungen bereits im Rahmen der Primärversorgung initiiert werden. Weitere Voraussetzungen sind das Vorliegen von Rehabilitationsfähigkeit und eine positive Rehabilitationsprognose.	GCP		

3.7. Begleittherapie

Einsatz von Komplementärmedizin

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.7.1.	Komplementäre Verfahren können auf Wunsch des Patienten nach gründlicher Abwägung möglicher Risiken (Neben- und Wechselwirkungen) im Einzelfall eingesetzt werden.	GCP		

Aufklärung komplementäre und alternative Therapien

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.7.2.	Patienten sollten nach ihrer Nutzung von komplementären und „alternativen“ Therapien befragt werden. Patienten, die komplementäre Verfahren einsetzen, sollten auf mögliche Risiken und Interaktionen hingewiesen werden. Patienten sollte aktiv von der Verwendung „alternativer“ Therapien abgeraten werden.*	GCP		

*Hierzu gehören u. a.: Ukrain, Vitamin B 17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), insulinpotenzierte Therapie, ketogene Diät, Vitamine nach D Rath, Neue Germanische Medizin®, Eigenblutzytokine, Zapper, Redifferenzierungstherapie.

Psychoonkologie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.7.3.	Psychosoziales Screening von Melanompatienten sollte routinemäßig in die klinische Praxis implementiert werden. Die Überweisung von Risikopatienten zu spezialisierten psychosozialen Diensten verringert deren Wahrscheinlichkeit, signifikanten Distress zu entwickeln.	GCP		

Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren in Entwicklung und Verlauf von Krebserkrankungen und der individuellen, familiären und sozialen Prozesse der Krankheitsverarbeitung sowie die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation [261]. Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen.

Lebensqualität

Der Einfluss der Lebensqualität auf die Compliance, konsequente Therapiedurchführung und möglicherweise assoziiert mit einem besseren Krankheitsverlauf (rezidivfreies Überleben) unterstreichen die Bedeutung der Erfassung der LQ. Grundlegend ist eine gezielte, spezifische Erfassung zu fordern, da erst diese eine adaptierte Therapie erlaubt und damit verbundene Symptombesserungen erfassbar macht.

Palliativmedizin

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.7.9.	Bei Melanompatienten im Stadium IV sollte eine frühzeitige Einbindung spezialisierter palliativmedizinischer ambulanter oder stationärer Kompetenz erfolgen. Falls nicht verfügbar, sollte eine entsprechende Beratung stattfinden oder Kontaktadressen vermittelt werden.	GCP		

Für eine optimale Betreuung ist wichtig, Patienten und Angehörige frühzeitig über die Möglichkeiten einer umfassenden, multi-professionellen palliativmedizinischen Versorgung zu informieren [262].

Idealerweise findet der initiale Patientenkontakt zur Palliativmedizin in vertrauter Umgebung statt. Ziel sollte eine gute Vernetzung von supportivtherapeutischen, palliativtherapeutischen und palliativmedizinischen Maßnahmen sein.

3.8. Versorgungsstrukturen und QM

Hauttumorzentren

Das Herzstück des Hauttumorzentrums ist die Interdisziplinäre Hauttumorkonferenz mit den Hauptbeteiligten aus

Dermatologie, internistischer Onkologie, Chirurgie, Radiologie, und Strahlentherapie. Hier sollten möglichst viele therapeutische Entscheidungen getroffen werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tumordokumentation. Alle Hautumoren müssen elektronisch erfasst und dokumentiert werden. Patientenpfade und SOPs (Standard Operational Procedures) für Behandlungen (Wächerlymphknoten, Chemotherapie etc.) werden vorgelegt. Eine gute Kooperation mit den Einweisern, mit der Psychoonkologie und mit dem Sozialdienst muss gewährleistet sein.

Ziel ist die Koordination der Betreuung und interdisziplinäre Versorgung von Hauttumorpatienten entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens. Die Implementierung der vorliegenden S3 Leitlinie spielt hier eine wesentliche Rolle.

Klinische Studien

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.8.2.	Patienten mit metastasiertem Melanom (ab Stadium III) sollen zur Abstimmung der weiteren Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt werden. Die Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien sollte in jedem Fall geprüft werden.	GCP		

Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren, die gemäß einer standardisierten Methodik von den starken (A) Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden, finden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

Korrespondenzanschriften

Prof. Dr. Claus Garbe
 Universitäts-Hautklinik Tübingen
 Sektion Dermatologische Onkologie
 Liebermeisterstraße 25
 72076 Tübingen
 E-Mail: claus.garbe@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Dirk Schadendorf
 Klinik für Dermatologie
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstr. 55
 45122 Essen
 E-Mail: Dirk.Schadendorf@uk-essen.de

Vollständige Liste der Autoren

Annette Pflugfelder*¹, Corinna Kochs*², Andreas Blum³, Marcus Capellaro⁴, Christina Czeschik², Therese Dettenborn⁵, Dorothee Dill⁶, Edgar Dippel⁷, Thomas Eigentler¹, Petra Feyer⁸, Markus Follmann⁹, Bernhard Frerich¹⁰, Maria-Katharina Ganten¹¹, Jan Gärtner¹², Ralf Gutzmer¹³, Jessica Hassel¹⁴, Axel Hauschild¹⁵, Peter Hohenberger¹⁶, Jutta Hübner¹⁷, Martin Kaatz¹⁸, Ulrich R. Kleeberg¹⁹, Oliver Kölbl²⁰, Rolf-Dieter Kortmann²¹, Albrecht Krause-Bergmann⁵, Peter Kurschat²², Ulrike Leiter¹, Hartmut Link²³, Carmen Loquai²⁴, Christoph Löser⁷, Andreas Mackensen²⁵, Friedegund Meier¹, Peter Mohr⁴, Matthias Möhrle^{1,26}, Dorothee Nashan²⁷, Sven Reske²⁸, Christian Rose²⁹, Christian Sander³⁰, Imke Satzger¹³, Meinhard Schiller³¹, Heinz-Peter Schlemmer¹¹, Gerhard Strittmatter³², Cord Sunderkötter³¹, Lothar Swoboda³³, Uwe Trefzer³⁴, Raymond Voltz¹², Dirk Vordermark³⁵, Michael Weichenthal¹⁵, Andreas Werner³⁶, Simone Wesselmann⁹, Ansgar J. Weyergraf³⁷, Wolfgang Wick³⁸, Claus Garbe¹, Dirk Schadendorf² (*geteilte Erstautorenschaft, #geteilte Letztautorenschaft)

(1) Universitäts-Hautklinik Tübingen; (2) Klinik für

Dermatologie, Universitätsklinik Essen; (3) Dermatologische Praxis, Konstanz; (4) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V., Buxtehude; (5) Plastische und Ästhetische Chirurgie, Fachklinik Hornheide; (6) Hautklinik Lüdenscheidt; (7) Hautklinik, Hauttumorzentrum, Klinikum Ludwigshafen; (8) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Vivantes Klinikum Neukölln – Berlin; (9) Deutsche Krebsgesellschaft Berlin; (10) Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsmedizin Rostock; (11) Abteilung Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; (12) Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Köln; (13) Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover; (14) Universitäts-Hautklinik Heidelberg; (15) Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; (16) Sektion Spezielle Chirurgische Onkologie & Thoraxchirurgie, UniversitätsMedizin Mannheim; (17) Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main; (18) Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Wald-Klinikum Gera; (19) Hämatologisch-onkologische Praxis Altona (HOPA), Struensee-Haus, Hamburg; (20) Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg; (21) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Leipzig; (22) Klinik u. Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln; (23) Medizinische Klinik, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern; (24) Universitäts-Hautklinik Mainz; (25) Medizinische Klinik 5 – Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen; (26) Praxisklinik Tübingen – Haut und Venen; (27) Hautklinik, Klinikum Dortmund; (28) Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm; (29) Lübeck; (30) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Asklepios Klinik St. Georg; (31) Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster; (32) Psychosoziale Onkologie, Fachklinik-Hornheide; (33) Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Hamburg; (34) Klinik für Dermatologie Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; (35) Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale); (36) Tumorzentrum Rheinland-Pfalz e. V., Mainz; (37) Klinik für Dermatologie, Fachklinik Bad Bentheim; (38) Abteilung für Neuroonkologie, Universitätsklinik Heidelberg

Mitglieder der Leitliniengruppe

(Funktionen siehe Leitlinie Langversion)

Altmann, Dr. Udo; Anders, Marcus; Augustin, Prof. Dr. Matthias; Blum, Prof. Dr. Andreas; Buchberger, Dr. Barbara; Buhisan, Dr. Dietrich; Czeschik, Dr. Christina; Dill, Dr. Dorothee; Dippel, Prof. Dr. Edgar; Eigentler, Dr. Thomas; Feyer, Prof. Dr. Petra; Follmann, Dr. Markus; Frerich, Prof. Dr. Dr. Bernhard; Garbe, Prof. Dr. Claus; Gärtner, Dr. Jan; Gutzmer, Prof. Dr. Ralf; Hassel, Dr. Jessica; Hauschild, Prof. Dr. Axel; Herzog, Prof. Dr. Dr. Michael; Hohenberger, Prof. Dr. Peter; Hübner, Dr. Jutta; Kaatz, Dr. Martin; Keilholz, Prof. Dr. Ulrich; Kleeberg, Prof. Dr. Ulrich; Klein, Prof. Dr. Dr. Martin; Klinkhammer-Schalke, Dr. Monika; Kochs, Dr. Corinna; Kölbl, Prof. Dr. Oliver; Kortmann, Prof. Dr. R.-D.; Krause-Bergmann, Dr. Albrecht; Kurschat, PD Dr. Peter; Leiter, PD Dr. Ulrike; Link, Prof. Dr. Hartmut; Loquai, Dr. Carmen; Löser, Dr. Christoph; Mackensen, Prof. Dr. Andreas; Mauch, Prof. Dr. Dr. Cornelia; Meier, Prof. Dr. Friedegund; Mohr, Dr. Peter; Möhrle, Prof. Dr. Matthias; Nashan, Prof. Dr. Dorothee; Noah, Prof. Dr. Ernst Magnus; Paradies, Kerstin; Pflugfelder, Dr. Annette; Regensburger, Christiane; Reske, Prof. Dr. Sven; Reusch, Dr. Michael; Rose, Dr. Christian; Sander, Prof. Dr. Christian; Satzger, Dr. Imke; Schadendorf, Prof. Dr. Dirk; Schiller, PD Dr. Meinhard; Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter; Stadler, Prof. Dr. Rudolf; Strittmatter, Dr. Dipl.-Psych. Dipl.-Theol. Gerhard; Sunderkötter, Prof. Dr. Cord; Swoboda, Prof. Dr. Lothar; Trefzer, PD Dr. Uwe; Voltz, Prof. Dr. Raymond; Vordermark, Prof. Dr. Dirk; Weichenthal, Prof. Dr. Michael; Werner, Dr. Andreas; Wesselmann, Dr. Simone; Weyergraf, Dr. Ansgar J.; Wick, Prof. Dr. Wolfgang.

Abkürzungen

EG: Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung, ST = Statement. GCP: Good Clinical Practice (Label für nicht evidenzbasierte Empfehlungen, beruhend auf Expertenkonsens). LoE: Level of Evidence

Die Literatur finden Sie in der englischen Online-Version.