

Factsheet Malignes Melanom (Stand März 2016)

Das maligne Melanom, im Folgenden „Melanom“ genannt, ist ein bösartiger Tumor und die weitaus gefährlichste Form von Hautkrebs (ca. 10 Prozent aller Hautkrebs-Fälle sind Melanome)¹. Das Melanom geht von entarteten Melanozyten aus. Meist entstehen Melanome auf der Haut, sie kommen aber auch an Schleimhäuten der Mundhöhle, der Atemwege und der Anogenitalregion, im Nervensystem und in der Ader- und Bindehaut des Auges vor³. Der Tumor hat eine sehr hohe Metastasierungsrate und ist für mehr als 90 Prozent aller Sterbefälle an Hautkrebs verantwortlich⁴.

Risikofaktoren sind

- Sonnenexposition (vor allem Sonnenbrände),
- genetische Faktoren (etwa 10 Prozent sind familiär gehäufte Melanome),
- multiple melanozytäre Nävi und dysplastische Nävi sowie
- Immunsuppression³.

In der Schweiz gehört das Melanom zu den häufigsten Krebsarten (steht an 5. Stelle der Liste), und diese Prävalenz nimmt stetig zu. Die Rate diagnostizierter Melanome ist seit den 1980er-Jahren stark angestiegen. Gegenwärtig wird bei ca. 2'400 Menschen pro Jahr ein Melanom diagnostiziert – dies ist die höchste Inzidenzrate in Europa und die zweithöchste weltweit.^{1,2} Bei 10 Prozent der neu diagnostizierten Patienten (ca. 240) befindet sich der Tumor bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium 3–4).

Gleichzeitig ist mit 320 Todesfällen pro Jahr die Mortalität des Melanoms nicht gestiegen: Die Schweiz weist die niedrigste melanombezogene Sterblichkeitsrate in Europa auf. Für diese gute Nachricht gibt es mehrere Gründe. Insbesondere hat sich das Bewusstsein für diesen Krebs bei den Menschen erhöht, die Diagnose erfolgt früher und die Patienten profitieren von einer guten Qualität der Behandlung. Wird ein Melanom in einem frühen Stadium entdeckt, kann der Patient (vorwiegend durch Operation) geheilt werden¹.

Im Vergleich zu anderen Krebsarten sind von Melanomen unverhältnismässig viele jüngere Menschen betroffen: Unter jungen Erwachsenen ist das Melanom eine der häufigsten Krebsarten – ca. 28 Prozent aller Fälle werden im Alter unter 50 Jahren diagnostiziert (im Vergleich zu 13 Prozent der Krebsfälle insgesamt).^{1,2}

Warum ist die Schweiz ein solches Hochrisikoland für Melanome? Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass die Schweizer oft Zeit in den Bergen verbringen, wo die Sonneneinstrahlung sehr hoch ist, und häufig in sonnenintensive Länder reisen – und dass ein häufiger Wechsel zwischen solchen Zeiten der intensiven Sonneneinwirkung und Phasen ohne jegliche Sonne (z. B. bei der Arbeit im Büro) stattfindet, was eine Art Schock für die Haut bedeutet.⁵

Symptome

Meist leiden die Patienten mit einem Melanom zum Zeitpunkt der Diagnose nicht unter Beschwerden. Gelegentlich treten Juckreiz oder kleine Blutungen aus dem Tumor auf. Das

Aussehen von Melanomen ist sehr vielgestaltig. Meist handelt es sich um dunkle, braune oder schwarze Flecken, die flach, erhaben oder knotig sein können⁶.

Die wichtigsten Verdachtsmomente für ein Melanom werden in der ABCDE-Regel zusammengefasst:

- A Asymmetrie: asymmetrischer Umriss der Läsion
- B Begrenzung: unscharfe Begrenzung, Ausläufer
- C Colorit: Mehrere Farbtöne innerhalb der Hautveränderung, auffallend dunkle Färbung im Vergleich zu anderen Nävi des Patienten
- D Durchmesser: Grösster Durchmesser über 5 mm
- E Erhabenheit/Entwicklung: Erhabenheit der Hautveränderung über das umgebende Hautniveau bzw. Veränderung einer bestehenden Läsion⁷.

Prognose

Die Prognose wird im Wesentlichen von der Tumordicke bestimmt sowie vom Vorliegen einer tumorbedingten Ulzeration in der Epidermis, von der Metastasierung des Wächterlymphknotens, von Fernmetastasen und deren Lokalisation.

Die Prognose für Patienten mit metastasiertem Melanom ist schlecht und weist eine durchschnittliche Überlebensrate von 6 bis 14 Monaten auf.⁸

Bei Fernmetastasen liegt die mediane Überlebenszeit bei 6 bis 9 Monaten, bei Hirnmetastasen nur bei 4 Monaten³.

Therapie

Ein Melanom sollte durch eine Operation vollständig entfernt werden. Bei Tumoren mit mehr als 2 mm Eindringtiefe wird zusätzlich zur Operation eine adjuvante Therapie mit Interferon alfa empfohlen⁴. Bei metastasiertem Melanom können neben der Operation Strahlentherapie, Immuntherapien und zielgerichtete Therapien eingesetzt werden⁶.

Viele Jahre war das Alkylans Dacarbazin (Chemotherapie) beim metastasierten, nicht resektablen Melanom die einzige zugelassene Therapie. Das mediane Überleben der Erkrankten lag bei 6 bis 9 Monaten und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 6 Prozent⁹.

Neue, in den letzten Jahren entwickelte und in die Therapie eingeführte Substanzen haben die Prognose von Melanompatienten erheblich verbessert. Bei BRAF-Inhibitor-empfindlicher BRAF-Mutation wird der Einsatz eines BRAF-Inhibitors bei symptomatischen Patienten mit einer hohen Tumorlast empfohlen.⁴ Durch BRAF- und MEK-Inhibitoren wie Vemurafenib, Dabrafenib oder Trametinib, die bei den etwa 50 bis 60 Prozent der Melanom-Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden können, werden hohe Ansprechraten zwischen 20 Prozent und 80 Prozent, ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) (5 bis 9 Monate) und ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) erreicht¹⁰. Mit Vemurafenib wurde ein medianes Gesamtüberleben von 16 Monaten, mit Dabrafenib von rund 18 Monaten erreicht⁹. Leider entwickelt die Mehrzahl der Patienten sekundäre Resistenzen, die die Erkrankung erneut fortschreiten lassen. Häufig beruht die sekundäre Resistenz auf einer Wiederaktivierung des MAPK-Signalweges, beispielsweise über eine MEK-Mutation. Die

Entwicklung dieser Resistenz kann durch eine Kombination eines BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor wie Trametinib oder Cometinib verzögert werden⁹.

Mit dem Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab steht eine weitere Therapieoption zur Verfügung, welche heute als First-Line-Therapie eingesetzt wird für Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastatiertem Melanom. Ipilimumab zeigte in seiner Registrierungsstudie ein medianes Überleben von 8 bis 14 Monaten.¹¹

Seit März 2016 steht den Patienten mit Keytruda[®] (Pembrolizumab) der erste in der Schweiz zugelassene Anti-PD-1-Antikörper zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom bei Erwachsenen, unabhängig vom BRAF-Status, zur Verfügung.¹²

Literatur

1. Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie SGDV, Medienmitteilung / Faktenblatt zur Nationalen Hautkrebs-Kampagne, Mai 2015
2. 2008-2012 NICER; Stand Oktober 2015; www.krebsliga.ch
3. Tietze JK, et al. Endlich neue Therapieoptionen beim malignen Melanom. Dtsch Med Wochenschr. 2014;139:1462–67.
4. Dummer R, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14279.
5. Hautkrebs eine Volkskrankheit: <http://derma.ch/spec/melanoma/Patienten/1.html> (Zugriff am 1.3.2016)
<http://www.haut-ratgeber.ch/hautkrebs-frueh-erkennen-und-leben-retten-sgdv-medienmitteilung-vom-5mai-2014>
6. Das maligne Melanom <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html> (accessed May 24, 2015).
7. Czeschik JC, et al. Diagnostik des malignen Melanoms. Onkologe 2010;16:1121–30.
8. Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? Cancer 2007
9. McArthur GA, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014;15(3):323-32
10. Schiller M, et al. Übersicht – Aktuelle Entwicklungen der Systemtherapie des fortgeschrittenen metastasierten Melanoms. Tumor, Diagnostik, Therapie. 2015. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1369665?update=true>
11. Luke JJ, et al.. PD-1 pathway inhibitors: The next generation of immunotherapy for advanced melanoma. Oncotarget. 2015;6:3479–92.
12. Yervoy[®] Fachinformation, Stand Dezember 2015, publiziert auf der Website von Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch) (Zugriff am 1.3.2016)
13. Keytruda[®] Fachinformation, Stand März 2016, publiziert auf der Website von Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch) (Zugriff am 8.3.2016)

ONCO-1176129-0004

© 2016 MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Alle Rechte vorbehalten.