



21. Erlanger Mini-Symposium

Melanom 2012: neue Therapien, große Hoffnungen, andere Sorgen !

Die neuen Melanom S3 Leitlinien

Dr. med. Thomas Eigentler
Zentrum für Dermatoonkologie
Universitäts-Hautklinik Tübingen

Melanom Leitlinie

Bisher gültige S2 Leitlinie
letztes Update (Kurzfassung)
2007

Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15, 02/2005 1

Claus Garbe, Axel Hauschild, Matthias Volkenandt, Dirk Schadendorf, Wilhelm Stolz, Uwe Reinhold, Rolf-Dieter Kortmann, Christoph Kettelhack, Bernhard Frerich, Ulrich Keilholz, Reinhard Dummer, Günther Sebastian, Wolfgang Tilgen, Gerold Schuler, Andreas Mackensen, Roland Kaufmann

Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines.....	3
1.1 Definition.....	3
1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.3 Klinik und Histologie.....	3
1.4 Prognose und Stadieneinteilung.....	4
2. Diagnostik.....	8
2.1 Klinische und dermatoskopische Diagnostik.....	8
2.2 Histopathologische Diagnostik des malignen Melanoms.....	8
2.3 Hochauflösende Sonographie der Haut.....	9
2.4 Ausbreitungsdiagnostik.....	9
3. Operative Verfahren.....	10
3.1 Allgemeines.....	10
3.2 Operative Versorgung von Melanom-Primärtumoren.....	10
3.3 Besonderheiten: Lentigo maligna Melanom (LMM) / Akral-lentiginöses Melanom (ALM) / Schleimhautmelanom der Kopf-Hals-Region.....	11
3.4 Elektive Lymphknotenresektion/Wächterlymphknotenbiopsie.....	12
3.5 Vorgehen bei Wächterlymphknotenbiopsie -negativen Patienten.....	13
3.6 Vorgehen bei Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie mit Nachweis von Mikrometastasen.....	13
3.7 Klinisch manifeste Lymphknotenmetastasierung.....	14
3.8 Hautmetastasen.....	14
3.9 Resektion von Fernmetastasen.....	15
4. Strahlentherapie.....	16
4.1 Primäres malignes Melanom.....	16
4.2 Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom.....	16
4.3 Regionale Lymphknotenstationen.....	16
4.4 Hautmetastasen.....	17
4.5 Knochenmetastasen.....	17
4.6 Hirnmetastasen.....	18
4.7 Thoraxradiotherapie.....	19



Fast fertige S3 Leitlinie Melanom

Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-LEITLINIE "DIAGNOSTIK,
THERAPIE UND NACHSORGE
DES MELANOMS"

Version 1.0, 02.2012

Leitlinie (Langversion)

DKG Deutsche Krebshilfe AWME

Gliederung

- Eckdaten und Definition S3 Leitlinie
- Evidenzbasierung/EbM
- Entwicklungsprozess
- Erster Einblick in konsentiierte Empfehlungen

S3 Leitlinie Melanom - Eckdaten

Gefördert durch das
Leitlinienprogramm Onkologie



Ziel: Entwicklung und Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

9 Arbeitsgruppen
32 Mandatsträger
21 Experten
Koordinationsteam, Beisitzer,
Schnittstellengruppe



Koordinatoren

Prof. Dr. Claus Garbe, Tübingen
Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen

Systematische Literaturrecherche und Projektmanagement

Dr. Christina Czeschik / Dr. med.
Corinna Kochs (Essen)
Dr. Annette Pflugfelder (Tübingen)

Inhalt

123 Empfehlungen zu 58
Schlüsselfragen in 8 Kapiteln, derzeit
273 Seiten.

Definition

Allgemeine Definition (www.cochrane.de)

„Leitlinien sind **systematisch entwickelte Aussagen** zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten, anderen im Gesundheitssystem tätigen Personen und Patienten. „

„Das **Ziel ist eine angemessene gesundheitsbezogene Versorgung** in spezifischen klinischen Situationen.“

„Leitlinien **entbinden den Arzt nicht von der Überprüfung der individuellen Anwendbarkeit** im konkreten Fall, sie dienen lediglich als Entscheidungshilfen und sind rechtlich nicht verbindlich. Dies unterscheidet sie von Richtlinien.“



Definition - S3

- 1. Stufe (S1) **Empfehlungen einer repräsentativen Expertengruppe**
- 2. Stufe (S2) **Formale Evidenz Recherche ODER formale Konsensfindung**

3. Stufe (S3) **Leitlinie mit ALLEN Elementen systematischer Entwicklung**

Interdisziplinäre Entwicklergruppe (mit Repräsentanten der Anwender, z.B. Patienten, Pflege)

Formale Konsensusfindung (Konsensuskonferenz, Delphi Verfahren)

Evidenzbasierte Medizin (systematische Literaturrecherche und Bewertung)

Logik (klar strukturierte klinische Algorithmen)

Evidenzbasierte Medizin



Does a Metal Spoon improve the Quality of Left-over Sparkling Wine?

Geert Jan van Oldenborgh and Fernando L. J. Vos

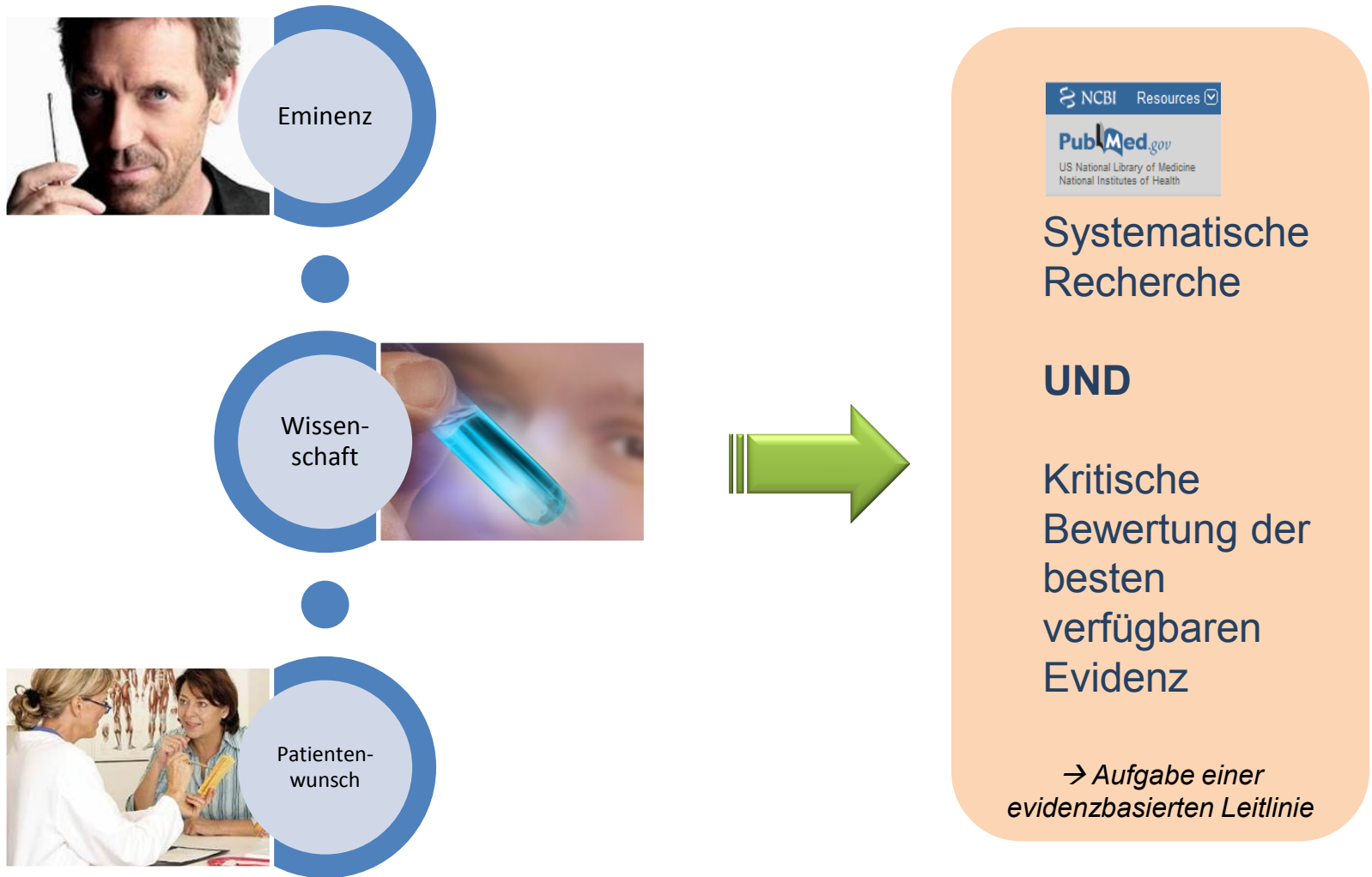
		number of valid ratings	rating (0-10)	standard deviation
Spoon	Effervescence	9	6.44 ± 0.41	1.17
	Flavour	10	6.50 ± 0.50	1.50
No spoon	Effervescence	9	6.33 ± 0.53	1.49
	Flavour	10	6.50 ± 0.40	1.20
Difference	Effervescence	9	0.11 ± 0.61	1.73
	Flavour	10	0.00 ± 0.39	1.18

Table 1: Results of the panel tasting.

Evidenzbasierte Medizin - Kritik

- Randomisierte Studien **ethisch nicht vertretbar**
Sollte ein Primärmelanom exzidiert werden?
- **Publikationsbias**
Positive Ergebnisse werden häufiger und höherrangig publiziert
- **Verzerrung** der Ergebnisse durch Metaanalysen
- „Kochbuchmedizin“
- Ergebnisse RCT liegen erst **spät** vor

Evidenzbasierte Leitlinie



Systematische Recherche + kritische Bewertung

S3 Leitlinie Melanom

- 40 von 58 Schlüsselfragen mit geplanter evidenzbasierter Beantwortung
 - 10 Fragen wurden durch Adaptation evidenzbasierter internationaler Quelleitlinien beantwortet
 - Für die übrigen 30 Fragen wurden **21 systematische Literaturrecherchen** durchgeführt
 - Suche in **Medline, Embase und Cochrane Library**
 - Titel- und Abstractscreening von **insgesamt 80 866 Treffer**
 - Methodische Bewertung von 615 Volltexten und Extraktion der Daten in Evidenztabellen
- Formulierung der Empfehlung durch AG's basierend auf klinischer Bewertung der Evidenz

Entwicklungsprozess der S3 Leitlinie



1. Jahr

- Antragsbewilligung im Juli 2009
- Systematische Leitlinienrecherche (Identifikation von Quelleitlinien)
- **1. Konsensustreffen** (Schlüselfragen, Leitliniengruppe)



2. Jahr

- Systematische Literaturrecherche (Pflugfelder, Czeschik, Kochs)
- Erarbeitung der Empfehlungen (9 Arbeitsgruppen)



3. Jahr

- **2. Konsensuskonferenz** (Konsentierung Schlüsselempfehlungen)
- Reviewverfahren (Konsultationsfassung online ab Juni 2012)
- Publikation im Sommer 2012 geplant

Inhalte der Leitlinie

Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15, 02/2005

1

Claus Garbe, Axel Hauschild, Matthias Volkenandt, Dirk Schadendorf, Wilhelm Stolz, Uwe Reinhold, Rolf-Dieter Kortmann, Christoph Kettelhack, Bernhard Frerich, Ulrich Keilholz, Reinhard Dummer, Günther Sebastian, Wolfgang Tilgen, Gerold Schuler, Andreas Mackensen, Roland Kaufmann

Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom

Inhaltsverzeichnis

Bisherige Leitlinie

1. Allgemeines
2. Diagnostik
3. Operative Verfahren
4. Strahlentherapie
5. Adjuvante Therapie des Melanoms
6. Chemotherapie und Chemoimmuntherapie
7. Experimentelle Immuntherapien
8. Nachsorge

Neue S3 Leitlinie

1. Epidemiologie
2. Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung
3. Aufklärung und Kommunikation
4. Diagnostik und Therapie im lokoregionär begrenzten Stadium
5. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium
6. Nachsorge
7. Begleittherapie
8. Versorgungsstrukturen und QM



Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

I.1.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Die AJCC-Klassifikation 2009 sollte der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein.
	Konsensstärke: 100%

„Good Clinical Practice“

Einigkeit unter Experten, bzw. klinisches Standardvorgehen
wissenschaftlicher Nachweis nicht möglich oder nicht verfügbar

Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

1.2.b	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Dermatologen sollen zur Diagnostik pigmentierter Hautveränderungen die Dermatoskopie anbieten und im Bereich der Dermatoskopie ausgebildet sein.
Level of Evidence 1 b	Leitlinienadaptation: The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Ministry of Health, New Zealand. Clinical Practice Guidelines in Australia and New Zealand for the Management of Melanoma. 2008.
	Konsensstärke: 91%

Empfehlungsgrad:

A = soll

B = sollte

0 = kann

Bisher: Zur differentialdiagnostischen Abklärung sollte in der Regel die Dermatoskopie herangezogen werden.

Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

Untersuchungsmethode	Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei asymptomatischen Patienten bei Diagnose des Primärtumors bis Stadium IIB	Empfehlungs-Grad
MRT Kopf	Nein	B
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf*)	Nein	A
Röntgen-Thorax	Nein	A
Abdomen-Sonographie	Nein	B
Lymphknoten-Sonographie	Ja (ab Stadium IB)	A
Knochen-Szintigraphie	Nein	B
Tumormarker S100	Ja (ab Stadium IB)	O
Tumormarker LDH	Nein	B
Konsensstärke: 95%		

Zustimmung
der Mandatsträger
während
Konsensuskonferenz



Kapitel Aufklärung und Kommunikation

VIII.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	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.
	Konsensstärke: 100%

Kapitel Diagnostik und Therapie im lokoregionär begrenzten Stadium

IV.5.+6.a	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2009 Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferon Therapie angeboten werden.
Level of Evidence 1a-	De novo Recherche: Garbe et al. 2011, Mocellin et al. 2010, Verma et al. 2006, Pirad et al. 2004, Wheatley et al. 2003, Lens et al. 2002
	Konsensstärke: 82%

Einschränkung
aufgrund
nur kleinem
Therapievorteil
bei ausgeprägten
Nebenwirkungen

IV.5.+6.d	Empfehlung
GCP	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwarteten Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.
	Konsensstärke: 82%

Level of Evidence nach Oxford:

1a- = systematisches Review

aus randomisierten Studien mit Heterogenität (versch. Dosierung/Stadien)



Kapitel Diagnostik und Therapie im lokoregionär begrenzten Stadium

VIII.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.
Level of Evidence 1b	De novo Recherche: Kleeberg et al. 2004, Augustin et al. 2005, Albarran Weick 1998, Grossarth-Maticek et al. 2007

Level of Evidence nach Oxford

1b = randomisierte Studie

Kleeberg et al. 2004: kein sign. Unterschied von Mistel gegenüber Beobachtung und gegenüber Interferon

Kapitel Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

V.2.–V.3.a	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor empfohlen werden.
Level of Evidence 1b	de Novo Recherche: Chapman et al. 2011
	Konsensstärke: 81%

Level of Evidence nach Oxford

1b = randomisierte Studie

Chapman et al. 2011: Ansprechrate unter Vemurafenib signifikant besser als unter DTIC, mittleres Gesamtüberleben noch nicht bestimmbar

Kapitel Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

V.2.-V.3.c	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden.
Level of Evidence 1b	de Novo Recherche: Robert et al. 2011, Hodi et al. 2010
	Konsensstärke: 79%

Level of Evidence nach Oxford

1b = randomisierte Studien

Robert et al. 2011: Gesamtüberleben sign. besser für Ipi + DTIC gegenüber Placebo + DTIC

Hodi et al. 2010: Gesamtüberleben sign. besser für Ipi gegenüber Impfung

Kapitel Nachsorge

Empfehlung	
GCP	Die Nachsorge sollte nach folgendem Schema und mit den nachfolgenden Untersuchungsmethoden durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100%

Stadium	Körperliche Untersuchung		Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchungen	
	Jahr	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	6-10
IA	6 mtl.	12 mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB	3 mtl.	6-12 mtl.	6** mtl.	-	-	3 mtl.	-	-	-	-
IIC-IV*	3 mtl.	6 mtl.	3 mtl.	6 mtl.	-	3 mtl.	6 mtl.	-	6 mtl.	-

*für R0-resezierte Stadien, ** Nur bei korrektem pathologischen Staging mittels SLNB, Sonst wie IIC

Neu

Bereits ab 4. Jahr reduzierte Unters.intervalle (bisher ab 6. Jahr)

Bildgebung nur noch in den ersten 3 Jahren

Kapitel Begleittherapie

VIII.4	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	<p>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.</p> <p>Patienten sollte aktiv von der Verwendung „alternativer“ Therapien abgeraten werden.*</p>
	Konsensstärke: 91%

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

Kapitel Versorgungsstrukturen und QM

IX.1.	Empfehlung
GCP	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.
	Konsensstärke : 96%

Nächste Schritte...

- Konsultationsfassung online ab Mitte Juni
→ www.ado-homepage.de
- Qualitätsindikatoren
- Freigabe und Publikation Sommer 2012
- Kurzfassung
- Patientenleitlinie

...und danach das UPDATE!