



Ricarda Rauschenberg

Therapie von Hautmetastasen unter besonderer Berücksichtigung des malignen Melanoms

Ricarda Rauschenberg, Klinik und Poliklinik für Dermatologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Zusammenfassung

Hautmetastasen, ungeachtet welchen Ursprungs, stellen für Patienten nicht nur aufgrund der deutlichen Sichtbarkeit eine erhebliche Belastung dar. Das klinische Bild variiert von rötlich-lividen bis schwarzen Makulae über Papeln bis hin zu ulzerierten Nodi¹. Assoziiert werden unter anderem Schmerzhaftigkeit, Juckreiz sowie ein unangenehmer Geruch beschrieben². Komplikationen wie sekundäre bakterielle Infektionen, Blutungen und Ödeme können hinzukommen. Hautmetastasen erfordern daher eine wirksame multimodale Behandlungsstrategie³.

Schlüsselwörter: Hautmetastasen, multimodale Behandlungsstrategie

Abstract

Cutaneous metastases, despite their origin, burden patients not only because of visibility. Clinical symptoms vary by livid-red to black maculae, papules right up to ulcerated nodi¹. Among others algesia, pruritus and objectionable odor². Complications like secondary bacterial infections, bleedings and edemata can occur. Cutaneous metastases require an effective multimodal therapeutic strategy³.

Keywords: cutaneous metastases, multimodal therapeutic strategy

Einleitung

Die Mehrheit der Patienten mit einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung zeigt initial ein lokoregionales Metastasierungsmuster: 21,7% entwickeln Satelliten- oder In-transit-, 50,2% regionale Lymphknotenmetastasen⁴.

Als **Satellitenmetastasen** werden lymphogene Absiedelungen in der Kutis bzw. Subkutis bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt bezeichnet.

Sofern die „Transitstrecke“, das heißt der Bereich zwischen Primärtumor und dessen regionaler Lymphabflussstation, betroffen ist, spricht man von **In-transit-Metastasen**.

Sie treten durchschnittlich nach einer Latenzzeit von 17 Monaten – nach Exzision des Primärtumors – auf⁴.

Bei 41,8% der Patienten mit Satelliten- oder In-transit-Metastasen findet sich zusätzlich ein positiver Sentinel-Lymphknoten⁵. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt hier (N3) – entsprechend AJCC-Stadium IIIC – etwa 33%⁶. Sind keine Lymphknoten befallen (N2c), steigt sie auf 52% – entsprechend AJCC-Stadium IIIB.

Darüber hinaus können sich Hautmetastasen im Rahmen einer Fernmetastasierung des malignen Melanoms entwickeln.

Filiae viszeraler Tumoren stellen eine wichtige Differentialdiagnose dar. Sie stammen am häufigsten vom Mammakarzinom ab und zeigen sich überwiegend am Stamm⁷.

Therapiealgorithmus

Treten erstmals Hautmetastasen auf, sollte vor der Therapieeinleitung ein Staging – zum Ausschluss weiterer lokoregionaler Metastasen bzw. einer Fernmetastasierung – erfolgen. Anschließend ist eine lokale Behandlungsindikation zu prüfen (vgl. *S3-Leitlinie Malignes Melanom Februar 2013*).

Hierbei stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

- Operative Therapie (R0-Resektion)
- Kryotherapie / Laserablation
- Radiotherapie
- Lokale Immuntherapie
- Elektrochemotherapie
- Isolierte Extremitätenperfusion

Mit der operativen Therapie wird in der Regel ein kurativer Ansatz verfolgt. Die übrigen Verfahren dienen primär der lokalen Tumorkontrolle bzw. dem Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität der Patienten^{3,8}. Eine rasche Linderung oben genannten Symptome steht hier im Vordergrund, wengleich vereinzelt langanhaltende komplette Remissionen, zum Beispiel nach isolierter Extremitäteninfusion, beschrieben wurden⁹.

Ein standardisiertes Therapieregime existiert nicht

Welcher Behandlung der Vorzug gegeben wird, sollte individuell und interdisziplinär, nach Beratung im Tumorboard, entschieden werden. Hierbei sind unter anderem Lokalisation, Anzahl und Größe der Meta-

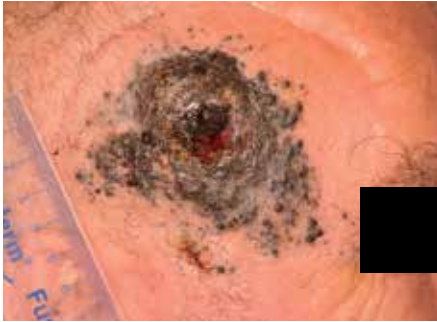


Abb. 1: Lokoregionale Metastasierung eines malignen Melanoms.

stasen, eine Beteiligung innerer Organe, Vortherapien, das Alter, der Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patienten einzubeziehen^{8,10}. Einige Verfahren (wie die isolierte Extremitätenperfusion) werden zudem lediglich an spezialisierten Zentren angeboten. Valide Vergleichsstudien stehen bisher aus.

Neben der Tumorthherapie sollten zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten supportive Behandlungsmaßnahmen eingesetzt werden²:

- eine analgetische Behandlung (nach WHO-Stufenschema)
- eine antipruriginöse Therapie (z. B. mit polidocanolhaltigen Externa, Antihistaminika)
- ein Wundmanagement (ggf. geruchsminimierend, antiinfektiös, sekretionshemmend)
- eine psychoonkologische Mitbetreuung

Operative Therapie

Sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann, Operationsfähigkeit vorliegt und ein funktionelles Defizit hiernach nicht zu erwarten ist, stellt die Exzision aller Hautmetastasen mit histologischer Schnitttrandkontrolle die Therapie der Wahl dar (vgl. *S3-Leitlinie Malignes Melanom Februar 2013*).

Dieses Vorgehen bietet sich insbesondere bei wenigen (bis zu 10) Metastasen an und ist in Lokalanästhesie durchführbar. Die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes ist – im Gegensatz zur Lokalrezidivexzision – nicht notwendig.

Eine engmaschige klinische und sonographische Nachsorge der Patienten ist erforderlich. Zudem sollten adjuvante Therapie-maßnahmen, möglichst im Rahmen einer klinischen Studie, geprüft werden (vgl.

S3-Leitlinie Malignes Melanom Februar 2013).

Kryotherapie oder Laserablation

Alternativ können vor allem multiple (nicht konfluierende) kleine (< 2 cm) Hautmetastasen mittels Laserablation oder Kryotherapie in Lokalanästhesie behandelt werden: Hierbei wird durch extrem niedrige bzw. hohe Temperaturen eine Tumornekrose erzielt¹¹. Die Wundheilung erfolgt jeweils sekundär.

Die Laserablation von Melanommetastasen (nach dem Prinzip der „selektiven Photothermolysen“) wird überwiegend mit dem CO₂-Laser durchgeführt.

Kleinere Läsionen (< 10 mm Durchmesser) werden vaporisiert, größere mit dem Laserstrahl umrandet, sodass das Zentrum z. B. mit einer Pinzette entnommen werden kann¹².

Vorteile der Laserablation stellen die relativ einfache beziehungsweise rasche Durchführbarkeit, geringe Nebenwirkungen und die niedrige Rezidivrate dar; Limitationen ergeben sich im Falle größerer (> 2 cm), konfluierender Metastasen¹¹.

Zudem liegen Daten zur erfolgreichen Anwendung des Nd:YAG-Lasers bei einer Vielzahl von Hauttumoren vor^{13,14}.

Kryochirurgie, als Überbegriff für verschiedene Gefriertechniken, wird in der Dermatologie in verschiedenen Indikationsbereichen eingesetzt; Hierbei wird flüssiger Stickstoff in zwei bis drei „Gefrier-Auftau-Zyklen“ appliziert¹³.

Vorteile stellen geringe Kosten, wenige Nebenwirkungen (u. a. postinflammatorische Hypo-/Hyperpigmentierungen, Schmerzen), die einfache Anwendung und Wiederholbarkeit der Therapie dar¹⁴. Jedoch liegen zur Behandlung von Hautmetastasen

des malignen Melanoms nur wenige Daten vor.

Radiotherapie

Im palliativen Setting können vor allem kleine (< 4 cm) Hautmetastasen des malignen Melanoms mit einer dosisadaptierten Strahlentherapie versorgt werden.

Für oberflächliche Metastasen kommen schnelle Elektronen, für tiefe Tumoren Photonen in Betracht (vgl. *S3-Leitlinie Malignes Melanom Februar 2013*).

In Studien werden unterschiedliche Fraktionierungen bzw. Dosierungen gewählt.

Das Therapieregime hängt unter anderem von dem Tumorstadium beziehungsweise der Prognose und dem primären Behandlungsziel (Tumormassen- oder Schmerzreduktion) ab, wobei sich in niedrigeren AJCC-Stadien ein besseres Ansprechen zeigte¹⁵.

Overgaard et. al. wiesen in Kombination mit einer Hyperthermie komplette Remissionen von 48 % bzw. Ansprechraten von 80 % (d. h. komplette und partielle Remissionen – bei Radiatio alleine 72 %) nach¹⁶. Langzeitdaten stehen jedoch aus.

Unterschiedliche Substanzen in der lokalen Immuntherapie

Zur lokalen Immuntherapie bieten sich unterschiedliche Substanzen, wie DNCB/DCP, Imiquimod oder IL-2, an. Vorteile dieser Behandlung sind die im Vergleich zu Systemtherapien geringe Toxizität sowie die Anwendbarkeit in den für chirurgische Eingriffe eingeschränkt geeigneten Lokalisationen.

Dinitrochlorobenzol (DNCB) und Diphenylcyclopropenon (DCP) stellen obligate Kontaktallergene und somit Stimulanzien des Immunsystems dar. Unter vierwö-



Abb. 2: Hautbefund vor IL-2-Therapie (l) und nach 6-wöchiger Injektion (r).

chiger Applikation einer 2 % DNCB-Lösung und anschließender DTIC-Therapie iv. konnten in einer Studie von Strobbe et al. Ansprechraten von 37 % (12 % partielle und 25 % komplette Remissionen) erzielt werden¹⁷. Bei einem Drittel der 59 behandelten Patienten traten systemische Reaktionen (vorwiegend Fieber) auf, die in zwei Fällen zum Therapieabbruch führten.

Durch die intraläsionale Injektion von **Interleukin-2** können hohe IL-2-Konzentrationen im Tumorgewebe erzielt werden. Dieses Zytokin führt über die Bildung von Lymphokin-aktivierenden Killer-Zellen zur Apoptoseinduktion beziehungsweise Tumorlyse¹⁸.

In einer Pilotstudie mit 24 Patienten im AJCC-Stadium III/IV wurde nach zwei- bis dreimal wöchentlichen IL-2-Injektionen über 1 bis 57 Wochen – auch nach Versagen einer Vortherapie – eine komplette Remissionsrate von 62,5 % beschrieben¹⁸. Als Nebenwirkungen wurden bei insgesamt guter Verträglichkeit vorwiegend dosisabhängige Lokalreaktionen (Schmerzen, Rötungen, Schwellungen bis hin zu Ulzerationen), grippeartige Symptome, Fatigue und vereinzelt gastrointestinale Beschwerden beobachtet.

Imiquimod ist in Deutschland als Immunmodulator zur Behandlung von aktinischen Keratosen und oberflächlichen Basalzellkarzinomen zugelassen. In Fallberichten wurde – in unterschiedlichen Dosierungen, partiell kombiniert mit IL-2 – auch eine Wirksamkeit bei kutanen Melanommetastasen beschrieben^{19,20}.

Perspektivisch stellt eine onkolytische Tumortherapie ein neues Behandlungskonzept dar. In einer randomisierten Phase-III-Studie zeigte sich bei Patienten im Stadium IIIB-IV nach einer intraläsionalen Therapie

mit **T-VEC** (talimogene laherparepvec) eine Ansprechrate von 26,4 % – davon 10,8 % komplette Remissionen²¹. Kombinationen mit anderen Immuntherapien werden geprüft.

Elektrochemotherapie

Die Elektrochemotherapie setzt sich aus einer Elektroporation und der systemischen Gabe eines Zytostatikums in geringer Dosierung zusammen: Durch intraläsionale Stromimpulse werden – in Abhängigkeit von deren Amplitude und Dauer – die Permeabilität der Zellmembran erhöht und so die Aufnahme des Zytostatikums im Tumor gesteigert^{22,23}.

Die Behandlung wird wegen ihrer Schmerzhaftigkeit infolge der Muskelkontraktionen bevorzugt in Analgosedierung/Allgemeinanästhesie durchgeführt. Sowohl die einmalige als auch die mehrfache Anwendung sind möglich²⁴.

Als Zytostatika werden Bleomycin iv./intratumoral oder Cisplatin intratumoral eingesetzt. Nebenwirkungen der Behandlung beschränken sich im Wesentlichen auf die Haut mit Schmerzen, Ödemen, lokalen Erythemen und Nekrosen²².

Die Elektrochemotherapie kommt inzwischen nicht nur bei In-transit-Metastasen des malignen Melanoms, sondern auch bei nicht resezierbaren Basal- und Plattenepithelkarzinomen, Kaposi-Sarkomen und Hautmetastasen anderer Karzinome (insbesondere der Brust) zur Anwendung. Ansprechraten bis zu 85 % (75 % komplette und 10 % partielle Remissionen) wurden beschrieben²⁵.

Isolierte Extremitätenperfusion

Insbesondere bei zahlreichen, großen, rasch progredienten In-transit- bzw. Satelliten-

metastasen an einer Extremität sowie nach einem Versagen der oben genannten Therapien ist eine isolierte Extremitätenperfusion in Erwägung zu ziehen (vgl. *S3-Leitlinie Malignes Melanom Februar 2013*).

Sie ist prinzipiell bei verschiedenen Tumorentitäten (insbesondere Sarkomen) anwendbar²⁶.

Es handelt sich um ein technisch aufwendiges Verfahren, bei dem die betroffene Extremität in Allgemeinanästhesie zunächst vaskulär isoliert und daraufhin über einen separaten Kreislauf unter Gewebethermie von 39 bis 40 °C perfundiert wird. Zur Anwendung kommt hierbei im Wesentlichen Melphalan, gegebenenfalls kombiniert mit TNF-alpha, über 90 min mit anschließender Auswaschphase. Weitere Studien zu regionalen Chemotherapien (z. B. Temozolomid i. v.) sind zu erwarten²⁷.

Moreno-Ramirez et al. beschrieben in einem systemischen Review 2010 Ansprechraten von 90,35 % (d. h. 58,2 % komplette und 32,15 % partielle Remissionen) bei lokoregionalen Melanommetastasen an einer Extremität (AJCC-Stadium IIIB/C)²⁸. Die Kombination von Melphalan mit TNF-alpha scheint hierbei der Behandlung mit Melphalan alleine überlegen zu sein.

Patienten sollten über mögliche schwerwiegende Komplikationen, wie eine Epidermo-/Rhabdomyolyse und ein Kompartmentsyndrom, bis hin zur Extremitätenamputation, aufgeklärt werden. Postoperativ können insbesondere eine Überwärmung, Rötung und Blasenbildung, Schmerzen sowie ein Lymphödem und eine Sklerose auftreten²⁸.

Fazit

Sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann, stellt die Exzision aller Hautmetastasen die Therapie der Wahl dar.

Zur lokalen Tumorkontrolle bieten sich unter anderem die Radiatio, Kryochirurgie, Laserablation, lokale Immuntherapie, Elektrochemotherapie und die isolierte Extremitätenperfusion in Kombination mit einer Supportivbehandlung (i. S. eines multimodalen Therapiekonzepts zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten) an.

Die Therapieentscheidung sollte individuell und interdisziplinär, nach Beratung im Tumorboard, erfolgen.

Literatur

- Nashan, D., et al., Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Ther*, 2010. 23(6): p. 567-80.
- Borgermann, C., et al., The management of cutaneous metastases. *Urologe A*, 2007. 46(1): p. 56-8.
- Kahler, K.C., F. Egberts, and R. Gutzmer, Palliative treatment of skin metastases in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013. 11(11): p. 1041-5; quiz 1046.
- Meier, F., et al., Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*, 2002. 147(1): p. 62-70.
- Kretschmer, L., et al., Factors predicting the risk of in-transit recurrence after sentinel lymphonectomy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(8): p. 1105-12.
- Balch, C.M., et al., Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6199-206.
- Krathen, R.A., I.F. Orengo, and T. Rosen, Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J*, 2003. 96(2): p. 164-7.
- Rehberger, P., et al., Therapy of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Hautarzt*, 2006. 57(12): p. 1143-51; quiz 1152-3.
- Raymond, A.K., et al., Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg*, 2011. 213(2): p. 306-16.
- Abbott, A.M. and J.S. Zager, Locoregional Therapies in Melanoma. *Surg Clin North Am*, 2014. 94(5): p. 1003-1015.
- John, H.E. and P.J. Mahaffey, Laser ablation and cryotherapy of melanoma metastases. *J Surg Oncol*, 2014. 109(4): p. 296-300.
- Kandamany, N. and P. Mahaffey, Carbon dioxide laser ablation as first-line management of in-transit cutaneous malignant melanoma metastases. *Lasers Med Sci*, 2009. 24(3): p. 411-4.
- Breitbart EW, S.G., Jänner M, Rehpenning W, Carstensen A, Kryochirurgie I. Kryochirurgie, Kryotechnik, Kryonekrose, ultrastrukturelle Morphologie der Kryoläsion. *Zbl. Haut*, 1985. 151: p. 1 - 12.
- http://www.derma.de/fileadmin/derma/pdfs/II_kryochirurgie.pdf. (03.10.2014)
- Seegenschmiedt, M.H., et al., Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 44(3): p. 607-18.
- Overgaard, J., et al., Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996. *Int J Hyperthermia*, 2009. 25(5): p. 323-34.
- Strobbe, L.J., et al., Topical dinitrochlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. *Melanoma Res*, 1997. 7(6): p. 507-12.
- Radny, P., et al., Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer*, 2003. 89(9): p. 1620-6.
- Heber, G., et al., Complete remission of cutaneous and subcutaneous melanoma metastases of the scalp with imiquimod therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. 7(6): p. 534-6.
- Green, D.S., et al., Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol*, 2007. 156(2): p. 337-45.
- Howard L. Kaufman, R.H.I.A., Primary overall survival (OS) from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIb/C and IV melanoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl); abstr 9008a.
- Cadossi, R., M. Ronchetti, and M. Cadossi, Locally enhanced chemotherapy by electroporation: clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. *Future Oncol*, 2014. 10(5): p. 877-90.
- Orlowski, S., et al., Transient electroporation of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol*, 1988. 37(24): p. 4727-33.
- Reinhold, U., Electrochemotherapy of skin tumors. *Hautarzt*, 2011. 62(7): p. 549-58; quiz 559.
- Sersa, G., et al., Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(2): p. 232-40.
- Deroose, J.P., et al., Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 2011. 29(30): p. 4036-44.
- Turley, R.S., A.K. Raymond, and D.S. Tyler, Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis. *Surg Oncol Clin N Am*, 2011. 20(1): p. 79-103.
- Moreno-Ramirez, D., et al., Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist*, 2010. 15(4): p. 416-27.

Korrespondenzadresse

Dr. Ricarda Rauschenberg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
E-Mail: Ricarda.Rauschenberg@uniklinikum-dresden.de