

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. T. Luger

Retrospektive, monozentrische Analyse des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens nach Mono-, Poly- und Biochemotherapie bei Patienten mit fernmetastasiertem malignem Melanom

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Ewelina Katarzyna Stratmann, geb. Kies  
aus Rybnik/ Polen

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Meinhard Schiller
2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. dent. Carsten Lippold

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h. c. T. Luger  
Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Meinhard Schiller  
Koreferent: Priv.- Doz. Dr. med. dent. Carsten Lippold

## **Zusammenfassung**

Retrospektive, monozentrische Analyse des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens nach Mono-, Poly- und Biochemotherapie bei Patienten mit fernmetastasiertem malignem Melanom, vorgelegt von Ewelina Katarzyna Stratmann, geb. Kies

Die Therapie des fernmetastasierten, malignen Melanoms stellt den behandelnden Arzt in Hinblick auf die eingeschränkte Prognose vor große Herausforderungen.

Zielsetzung dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse des Überlebens nach Mono-, Poly- und Biochemotherapie von Patienten, die im Zeitraum von 1995-2005 mit nachgewiesenen malignen Melanom im Stadium IV am Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Münster, behandelt wurden.

Der Altersdurchschnitt der analysierten Patienten (n=143) lag bei  $55\pm 13,85$  Jahren mit einer beinahe ausgeglichenen Geschlechterverteilung. Mit der Kaplan-Meier-Analyse wurde für das gesamte Patientenkollektiv eine mediane Überlebenszeit von  $16,00\pm 1,82$  Monaten für das Gesamtüberleben berechnet. Diese unterschied sich nicht signifikant in den einzelnen Chemotherapiegruppen, die im Rahmen der "first-line-Therapie" (n=97) gegeben wurden (DTIC= $13\pm 1,54$  Monate (n=17); DTIC+IFN- $\alpha$ = $16\pm 5,37$  (n=25), DBCT(Cisplatin, DTIC, BCNU, Tamoxifen)= $15\pm 1,28$  Monate (n=46), Biochemotherapie(DTIC, IFN, IL-2, Cisplatin, Vinblastin)= $12\pm 4,01$  Monate (n=9)). Die Überlebenszeit bis zum ersten Jahr lag relativ ausgewogen in den Gruppen DTIC (59%), DTIC+IFN- $\alpha$  (60%), und DBCT (59%), wohingegen die Überlebenszeit nach einer Biochemotherapie nur 39% betrug. Die Analyse weiterer prognostischer Marker zeigt bei der Lokalisation des Primarius im Kopf-Hals-Bereich (n=13) einen signifikanten Unterschied (Median von 13 Monaten) gegenüber der Lokalisation an den Extremitäten (n=56) (Median von 18 Monaten) und beim unbekanntem Primarius (n=20) mit einer medianen Überlebensrate von sogar 62 Monaten. Des Weiteren lag bei Patienten mit einer geringen Tumorlast (M<sub>1</sub>: Haut-, Subkutis-, Lymphknoten- und/oder Lungenmetastasen; n=13) die mediane Überlebensrate mit 29 Monaten signifikant über den Patienten mit erhöhter Tumorlast (M<sub>2</sub>: alle anderen viszerale Metastasen, n=84) mit einem Median von 14 Monaten (p<0,01, log rank-Test). Bei Patienten mit Hirnfiliae (n=38) war eine signifikant geringere mediane Überlebenszeit von 12 Monaten gegenüber 16 Monaten ohne Hirnfilialisierung zu erheben (p = 0,03).

In der vorliegenden Arbeit wird also die positive prognostische Bedeutung a) der Lokalisation des Primärtumors (Extremitäten sowie unbekannter Primarius) b) des Metastasierungsmusters (geringe Tumorlast) c) einer fehlenden Hirnmetastasierung auf die Überlebensraten aufgezeigt. Darüber hinaus bestätigt die retrospektive Analyse, dass aggressivere Therapieansätze wie Poly- und Biochemotherapie zu keiner signifikanten Verbesserung der Überlebensraten gegenüber einer Monochemotherapie mit DTIC führen. Daher kann die Monochemotherapie mit DTIC weiterhin als eine Standardtherapie in der Behandlung des malignen Melanoms gesehen werden, wenn ein Einschluss in eine Studie mit zielgerichteten Therapien nicht möglich ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2010

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Ätiologische Faktoren und die Epidemiologie</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Klinik und Histologie</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Stadieneinteilung und Prognose</b> .....	<b>5</b>
<b>1.5 Metastasierung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.6. Therapie</b> .....	<b>9</b>
1.6.1 Operatives Vorgehen .....	9
1.6.2 Immuntherapie .....	10
1.6.3 Therapie im Stadium IV .....	12
1.6.3.1 Chirurgische Intervention .....	12
1.6.3.2 Strahlentherapie .....	12
1.6.3.3 Chemotherapie .....	12
1.6.3.3.1 Monochemotherapie .....	13
1.6.3.3.2 Polychemotherapie .....	14
1.6.3.3.3 Biochemotherapie .....	14
1.6.4 Neue Therapieansätze .....	15
<b>1.7 Aufgabenstellung</b> .....	<b>16</b>
<b>2. METHODIK UND DATENSTRUKTUR</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Allgemeine Daten</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 Tumordaten</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3 Zeitangaben</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4 Therapieoptionen</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5 Statistische Analyse</b> .....	<b>21</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1 Deskriptive Analyse</b> .....	<b>23</b>
3.1.1 Altersverteilung .....	24
3.1.2 Geschlechtsverteilung.....	25
3.1.3 Lokalisation des Primärtumors.....	26
3.1.4 Tumordicke nach „Breslow“ .....	28
3.1.5 Stadium bei der Erstdiagnose .....	29
3.1.6 Metastasierungsmuster.....	31
3.1.7 Therapieoptionen .....	33

3.1.7.1 Chemotherapie.....	33
3.1.7.2 Chirurgische Intervention .....	36
3.1.7.3 Bestrahlung .....	37
3.1.7.4 Sonstige Therapien .....	37
<b>3.2. Analyse des Gesamt- sowie ereignisfreien Überlebens .....</b>	<b>38</b>
3.2.1 Überlebensraten nach der Diagnosestellung des Stadiums IV .....	38
3.2.2 Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensraten.....	41
3.2.3 Einfluss der Lokalisation des Primarius auf die Überlebensraten .....	43
3.2.4 Einfluss der Tumordicke nach „Breslow“ auf die Überlebensraten .....	46
3.2.5 Überlebensraten im Rahmen der „first-line-Therapie“ für die Monochemotherapie mit DTIC, DTIC in Kombination mit Interferon, die Polychemotherapie nach dem DBCT- Protokoll und die Biochemotherapie nach dem Legha- Schema.....	48
3.2.6 Einfluss der chirurgischen Intervention auf die Überlebensraten .....	53
3.2.7 Einfluss der Bestrahlung auf die Überlebensraten.....	57
3.2.8 Einfluss des Metastasierungsmusters auf die Überlebensraten .....	60
3.2.9 Einfluss der zerebralen Metastasierung auf die Überlebensraten.....	62
3.2.10 Einfluss der ossären Metastasierung auf die Überlebensraten.....	64
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>66</b>
<b>4.1 Gesamt- und ereignisfreies Überleben des Gesamtkollektivs .....</b>	<b>67</b>
<b>4.2 Überlebensraten nach Chemotherapie, die im Rahmen der „first-line- Therapie“ gegeben wurden .....</b>	<b>69</b>
<b>4.3 Einfluss des Metastasierungsmuster auf die Überlebensraten .....</b>	<b>74</b>
<b>4.4 Analyse der operativen Intervention.....</b>	<b>76</b>
<b>4.5 Einwirkung der Bestrahlung auf die Überlebensraten .....</b>	<b>77</b>
<b>4.6 Bedeutung der Lokalisation des Primärtumors.....</b>	<b>78</b>
<b>4.7 Limitationen bei der vorliegenden Arbeit.....</b>	<b>79</b>
<b>4.8 Neue Therapieansätze.....</b>	<b>81</b>
<b>4.9 Fazit und Ausblick.....</b>	<b>82</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>85</b>
<b>6. ANHANG.....</b>	<b>91</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>94</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>95</b>

## **1.1 Einleitung**

Bei den Tumoren der Haut wird zwischen den epithelialen sowie den melanozytären Tumoren, die von den Pigmentzellen (Melanozyten) ausgehen, unterschieden. Das Melanom entwickelt sich aus den Melanozyten, die im Rahmen der Embryonalentwicklung von der Neuralleiste in die Epidermis eingewandert sind, und ist im Gegensatz zu den Pigmentzellnaevi hoch maligne (Garbe, C. et al. 2007).

Das Melanom manifestiert sich zu 90% an der Haut. 10% fallen auf die Lokalisation an den Schleimhäuten, Meningen sowie an die Uvea. Neben den häufig stark pigmentierten Formen treten auch amelanotische Melanome auf. Das maligne Melanom weist mit zunehmender Tumormasse ein hohes Metastasierungsrisiko auf mit daraus resultierender schlechter Prognose.

## **1.2 Ätiologische Faktoren und die Epidemiologie**

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms ist die Ultraviolette- Strahlung. Dieses ist einer der Hauptfaktoren weshalb die Inzidenz des kutanen Melanoms insbesondere bei der weißen Bevölkerung in Gebieten mit hoher UV- Belastung (Armstrong, K. et al. 1993) stetig ansteigt.

Dabei spielt nicht die kumulative UV-Exposition, sondern die Häufigkeit der abgelaufenen schweren Sonnenbrände, insbesondere im Kindesalter und in der Pubertät, insbesondere bei der Entstehung des sog. superfiziell spreitenden Melanoms eine entscheidende Rolle.

In Europa liegt die Inzidenz bei 10-20 Fällen /100 000/Jahr, wobei die höchsten Raten in Skandinavien und die niedrigsten in den Mittelmeerländern zu verzeichnen sind.

Insbesondere in Australien sowie in Neuseeland wird die Inzidenz mit 40-60 Fällen/ 100 000 Einwohner /Jahr angegeben (Garbe, C. et al. 2001; Leiter, U. et al. 2008).

Ferner hängt das Risiko an einem malignem Melanom zu erkranken von den individuellen Merkmalen des Pigmentsystems, wie z. B. der Anzahl der melanozytären Naevi (Holly, A. et al. 1987) sowie dem Hauttyp, ab.

Im Gegensatz zu hellhäutigen Menschen tritt das maligne Melanom in Bevölkerungsgruppen mit stärkerer Pigmentierung (Afrikaner, Asiaten) wesentlich seltener auf. Dabei sind vor allem die nicht UV-exponierten Körperregionen wie die Schleimhäute und palmo-plantar betroffen.

Die meisten Melanome entstehen auf Normalhaut, 10% aus kongenitalen Naevi und bis zu 30% aus einem Nävuszellnävus (Fritsch 2004).

Bei bis zu 10 % der malignen Melanome findet man eine familiäre Häufung. Der Verlauf der autosomal dominant vererbten Tumore ist bei frühem Erkrankungsalter eher mild. Es sind mehrere Gene, wie z.B. das CMM1 (cutaneous malignant melanoma-Gen 1, 1p36), das CMM2 (cutaneous malignant melanoma-Gen 2, 9p21), CMM3 (cutaneous malignant melanoma-Gen 3, 12q14) sowie MC1R-Gen (Melanocortin R1-Rezeptor) beschrieben, die bei der Pathogenese des malignen Melanoms eine Rolle spielen (Greene, H. et al. 1985; Fritsch 2004).

Als weiterer hereditärer Risikofaktor ist das autosomal rezessiv vererbte Xeroderma pigmentosum zu nennen, bei dem es infolge eines Defektes in der DNA-Reparatur zu einer abnormen Reaktion der Haut auf UV-Strahlen mit frühzeitiger Entwicklung von Altershaut und Ausbildung maligner Hauttumore kommt (Wang, Y. et al. 2009).



### 1.3 Klinik und Histologie

Das klinische und histologische Bild lässt eine Einteilung des malignen Melanoms in verschiedene Subtypen (Tabelle 1) zu.

Klinische Sonderformen stellen das amelanotische sowie alle extrakutanen Melanome dar.

*Tabelle 1: Klinisch-histologische Subtypen maligner Melanome. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1995 (n=30.015) (Garbe 2005).*

Typ	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	57,4 %	51 Jahre
Noduläres Melanom	21,4 %	56 Jahre
Lentigo-Maligna-Melanom	8,8 %	68 Jahre
Akral-Lentiginöses Melanom	4,0 %	54 Jahre
Sonstige	4,9%	54 Jahre
Nicht klassifiziertes Melanom	3,5 %	54 Jahre

Das superfiziell spreitende Melanom ist die am häufigsten auftretende Variante des malignen Melanoms im Erwachsenenalter.

Es breitet sich relativ lange horizontal aus, bevor es in die vertikale Schichten übergeht. Sie wachsen über Monate und zeichnen sich durch einen großen Durchmesser aus.

Das noduläre Melanom ist durch das knotige, exophytische Wachstum gekennzeichnet, dem das horizontale Wachstum fehlt und sich frühzeitig vertikal ausbreitet. Dieser Subtyp wächst sehr schnell, so dass er meist erst im fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird.

Dem Lentigo-Maligna-Melanom geht häufig eine jahrelange, horizontale Wachstumsphase, die sich intraepidermal ausbreitet (in situ Melanom) voraus. Es entsteht fast ausschließlich an UV-exponierten Arealen des älteren Menschen.

Das akro-lentiginöse Melanom findet man vorwiegend an den Akren. Dabei kann dieses auch sub- und periungual lokalisiert sein.

Zu den sonstigen Melanomen gehören z.B. die Schleimhautmelanome. Diese haben eine schlechtere Prognose als die Melanome der Körperhaut. Morphologisch ähneln sie den nodulären oder superfiziell spreitenden Melanomen (Fritsch 2004).

Die Frühdiagnose eines malignen Melanoms mit der sich anschließenden vollständigen Resektion ist für die Prognose von großer und entscheidender Wichtigkeit. Zur Differenzierung zwischen einem malignen Melanom und NZN kann die A-B-C-D- Regel zur Hilfe stehen.

**A=** Asymmetrie

**B=** Begrenzung

**C=** Colorit

**D=** Durchmesser > 6mm

Zur weiteren makroskopischen, nicht invasiven Beurteilbarkeit der Läsion wird die Dermatoskopie angewandt (Blum and A. 2005).

Auch die Anamnese spielt bei der Diagnosestellung eine relevante Rolle. Dabei können das Wachstumsverhalten des Tumors, mögliche Veränderungen oder Ulzerationen beurteilt werden.

Die klinische Verdachtsdiagnose bedarf stets der histologischen Sicherung (s. Kapitel Therapie des Malignen Melanoms). Der histologische Befund sollte Merkmale wie den Melanomtyp, die Tumordicke nach Breslow (in mm), die Eindringtiefe nach Clark, Ulzeration, Regression, Einbruch in Lymph-, Blutgefäße oder Perineuralscheiden, Mikrosatelliten berücksichtigen (Garbe, C. et al. 2007).

Bei unklaren Tumoren kann ferner die immunphänotypische Charakterisierung (S-100 Protein, Melan A, HMB-45 Antigen, MIB-1) zur Hilfe gezogen werden (Garbe, C. et al. 2007).

## 1.4 Stadieneinteilung und Prognose

Die Einteilung des Tumorstadiums, die für die Prognose und die weitere Therapie ausschlaggebend ist, erfolgt nach der AJCC- Klassifikation (2002). Dabei nehmen insbesondere die Tumordicke nach „Breslow“, die histopathologisch diagnostizierte Ulzeration, die Lymphknoten- sowie die Fernmetastasierung bei der Klassifikation des Primärtumors eine herausragende Stellung ein (Balch, Soong et al. 1983; Ruiter, J. et al. 2001).

In den Tbl. 2-5 ist die Stadieneinteilung des malignem Melanom nach AJCC (American joint committee on cancer, 2002) zugrunde gelegt (Balch, M. et al. 2003).

*Tbl.2: Klinisches Staging nach AJCC (2002) des malignen Melanoms (Balch, M. et al. 2001).*

	<b>T= Tumor</b>	<b>N=</b> <b>Lymphknoten</b>	<b>M=</b> <b>Metastasen</b>
<b>0</b>	Tumor- in- situ	N0	M0
<b>IA</b>	T1: ≤1,0 mm, A: ohne Ulzeration und Level II/III	N0	M0
<b>IB</b>	T1: ≤1,0 mm, B: mit Ulzeration oder Level IV/V	N0	M0
<b>IIA</b>	T2: 1,01-2,0 mm, A: ohne Ulzeration, T2: 1,01-2,0 mm, B: mit Ulzeration	N0	M0
<b>IIB</b>	T3: 2,01-4,0 mm, A: ohne Ulzeration T3: 2,01-4,0 mm, B: mit Ulzeration	N0	M0
<b>IIC</b>	T4: >4 mm, A: ohne Ulzeration T4: >4 mm, B: mit Ulzeration	N0	M0
<b>IIIA-C</b>	T1A- T4B: Jede Tumordicke	N1-N3	M0
<b>IV</b>	T1A- T4B: Jede Tumordicke	Jedes N	Jedes M

*Tbl.3 Definition der Lymphknotenmetastasen.*

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Anzahl metastasierter LK</b>	<b>Masse der LK-Filiae</b>
N1	1 Knoten	A: Mikrometastase* B: Makrometastase**
N2	2-3 Knoten	A: Mikrometastase* B: Makrometastase** C: In-Transit-Metastasen / Satellitenmetastasen ohne metastasierte Knoten
N3	4 o. mehrere Knoten oder zusammen- gewachsene Knoten oder In- Transit- Metastasen/ Satelliten-Metastasen mit metastasierten Knoten	

\* nach elektiver oder Sentinel- LK-Biopsie

\*\*klinisch festgestellte LK-Metastasen durch therapeutische Lymphadenektomie bestätigt oder LK-Metastasen mit großer extrakapsulärer Ausdehnung.

*Tbl.4 Definition der Fernmetastasen.*

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Serum LDH</b>
M1a	Haut, Subkutis, LK	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen viszeralen Metastasen	Normal
	Alle Fernmetastasen	Erhöht

Neben dem klinischen Staging gibt es die histopathologische Stadieneinteilung, bei der das Stadium III, wie in Tbl.5 dargestellt, in A-C unterteilt wird. Die anderen Stadien gleichen der klinischen Einteilung.

Tbl.5: Die Unterteilung des Stadium III nach AJCC, nach dem pathologischen Staging.

	<b>T= Tumor</b>	<b>N= Lymphknoten</b>	<b>M= Metastasen</b>
<b>IIIA</b>	T1-4a	N1A/ N2A	M0
<b>IIIB</b>	T1-4b	N1A/ N2A	M0
	T1-4a	N1B/ N2B	M0
	Jede Tumordicke	N2C	M0
<b>IIIC</b>	T1-4b	N1B/ N2B	M0
	Jede Tumordicke	N3	M0

Die klinische Stadieneinteilung kommt definitionsgemäß nach der Exzision des Primärtumors und klinischer Untersuchung der Lymphknoten zur Anwendung. Das histopathologische Staging verwendet man nach der Biopsie des Sentinellymphknotens mit anschließender Lymphadenektomie. (Eigentler, K. et al. 2005; Eigentler, Radny et al. 2005)

Ab einer Tumordicke von 1mm nach Breslow oder beim Nachweis zusätzlicher Faktoren (Ulzeration, Clark-Level IV/V,Regression), die zur Verschlechterung der Prognose führen, sollte eine Biopsie des Wächterlymphknotens erfolgen. Diese dient lediglich zur Stadieneinteilung und hat keinen therapeutischen Stellenwert hinsichtlich der Verbesserung der Prognose (Garbe 2005).

Zur Beurteilung der Fernmetastasierung sollte eine stadienadaptierte Diagnostik, die zum Beispiel eine körperliche Untersuchung, eine Sonographie des Abdomens und der Lymphknoten sowie ein Röntgen des Thorax (in 2 Ebenen) beinhaltet, erfolgen. Bei Risikopatienten und Auffälligkeiten, die im Rahmen der Anamnese zu erheben sind, können evtl. ergänzende Untersuchungen wie das MRT des Schädels, Skelettszintigraphie e.c.t. durchgeführt werden. Die Durchführung des „Tumorstaging“ ist die Voraussetzung für die spätere Therapieplanung.

Die 10-Jahres-Überlebensrate bei allen diagnostizierten Melanomen beträgt ca. 75-80% (Garbe, C. et al. 2007).

Etwa 90% der diagnostizierten malignen Melanome werden erfreulicherweise im Primärstadium entdeckt. Dabei ist die Prognose für diese Patienten nach adäquater Exzision günstig zu bewerten (Krown, E. et al. 2004).

Im Gegensatz dazu beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen ca. 50-60%. Beim fernmetastasierten Melanom sinkt die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit auf 5-16% ab, die mediane Überlebenszeit wird, je nach dem befallenen Organ, mit bis zu 9 Monaten angegeben (Balch, Buzaid et al. 2001; Eigentler, K. et al. 2005).

### **1.5 Metastasierung**

Beim malignen Melanom ist eine lymphogene sowie hämatogene Metastasierung möglich, wobei primär in 50 % der Fälle, das regionale Lymphabflussgebiet betroffen ist. Dabei kommt es in 25 % entweder zu einer Ausbildung von Satelliten-Metastasen mit einer Streuung im Umkreis bis zu 2 cm um den Primärtumor herum oder zur In- transit- Metastasen, ab 2 cm vom Primärtumor bis zur ersten Lymphknotenstation. Bei 25 % handelt es sich bei der Erstdiagnose um Fernmetastasen (Fritsch 2004).

Im Rahmen der hämatogenen Metastasierung sind meist Filiae der inneren Organe, insbesondere der Lunge, Leber, ZNS, Nieren, Nebennieren und Knochen zu diagnostizieren.

Beim fernmetastasierten Melanom unterscheidet man, je nach dem Metastasierungsort, zwischen 3 Kategorien ( $M_{1a}$  bis  $M_{1b}$ ). Dabei handelt es sich bei  $M_1$  um den Befall von Haut, Subkutis und Lymphknoten, bei  $M_{1b}$  ist die Lunge befallen und bei  $M_{1c}$  sind alle anderen viszerale Metastasen oder alle Fernmetastasen in Kombination mit einer erhöhten Laktatdehydrogenase eingeschlossen (Garbe, C. et al. 2007).

Das Metastasierungsrisiko ist in den ersten beiden Jahren nach Exzision des Primärtumors am höchsten. Anschließend sinkt das Risiko zwar ab, es bleibt aber ein Restrisiko zur Ausbildung von Metastasen Jahre lang bestehen, so dass auch nach 20-30 Jahren eine Erstmetastasierung möglich ist. Die 5-Jahre-Überlebenszeit für Patienten mit fernmetastasiertem Melanom beträgt weniger als 10%.

## 1.6. Therapie

### 1.6.1 Operatives Vorgehen

Ist eine melanozytäre Hautveränderung makroskopisch melanomverdächtig, so ist stets eine histologische Begutachtung indiziert.

Zur besseren dermatohistologischen Beurteilung der pigmentierten Läsion sowie der Resektionsränder sollte stets eine Exzision in toto angestrebt werden.

Ist dieses nicht möglich, kann auch eine Inzisionsbiopsie erfolgen. Studien haben gezeigt, dass Primärexzisionen, die unvollständig reseziert wurden, keine schlechtere Prognose aufweisen als solche mit primärer Exzision „in toto“ (Kaufmann and R. 2000; Bong, L. et al. 2002).

Beim eindeutigen Verdacht auf ein invasives Melanom ist bereits bei der Primärexzision ein Sicherheitsabstand von 1 cm zu wählen.

Sollte im Rahmen einer Biopsie ein malignes Melanom nachgewiesen werden, so richtet sich in der Nachexzision die Breite des Sicherheitsabstandes nach der Tumordicke nach „Breslow“ und wird wie folgt ausgewählt (Roberts, L. et al. 2002) ( Tabelle 6).

*Tabelle 6: Empfehlungen zur Auswahl eines Sicherheitsabstandes (Garbe, C. et al. 2007).*

<b>Tumordicke nach Breslow</b>	<b>Sicherheitsabstand</b>
In situ	0,5 cm
< 2 mm	1 cm
< 2 mm mit Risikofaktoren: (Ulzeration/ Regressionszeichen)	2 cm
> 2 mm	2 cm

Die Größe des Sicherheitsabstandes führt zu keiner Verbesserung der Überlebenszeit, so dass die bis in die 1970er Jahre postulierte Meinung der Einhaltung eines seitlichen Sicherheitsabstandes von bis zu 5cm, z.T. mit

Resektion der Muskelfaszie nicht mehr zu vertreten ist (Veronesi, U. et al. 1991; Kaufmann and R. 2000; Garbe, Hauschild et al. 2007).

Eine prospektiv randomisierte Studie hat jedoch gezeigt, dass bei einem zu klein gewählten Sicherheitsabstand mit einem höheren Risiko von Ausbildung lokoregionärer Metastasen zu rechnen ist (Thomas, M. et al. 2004).

Zur Identifizierung von Lymphknotenmikrometastasen sollte ab einer Tumordicke von 1 mm nach „Breslow“ oder beim Nachweis zusätzlicher Prognose verschlechternder Faktoren (Ulzeration, Clark-Level IV/V, Regression) eine Biopsie des Wächterlymphknotens erfolgen, da das weitere Procedere sowie die rezidivfreie Überlebenszeit vom Status des Wächterlymphknotens abhängt (Gershenwald, E. et al. 1999).

Beim Nachweis von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten ist eine radikale Lymphadenopathie nach den deutschen Leitlinien empfohlen, auch wenn die bisherige Studienlage keinen prognostischen Überlebensvorteil bei diesen Patienten zeigt (Essner, R. et al. 1999; Wagner, D. et al. 2000). In einer großen Studie der ADO (Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie) wird derzeit der Einfluss der radikalen Lymphadenektomie auf die Überlebensraten geprüft. Ist der Wächterlymphknoten tumorfrei, so sind keine weiteren operativen Maßnahmen erforderlich (White, R. et al. 2002).

### **1.6.2 Immuntherapie**

Bei der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms hat sich die Behandlung mit Interferon alpha durchgesetzt. Studien haben gezeigt, dass man durch den Einsatz von Interferon alpha in den Stadien I-II sowie nach der Lymphknotenstanierung im Stadium III, eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit erreichen konnte (Kirkwood, M. et al. 1996; Cameron, A. et al. 2001).

Bei einem „Breslow“ von >1,5 mm ohne LK-Metastasen sollte eine Therapie mit IFN- alpha 3x3 Mio. E./Woche über 18 Monate erfolgen.



Im Stadium der Lymphknoten-Metastasierung haben Untersuchungen bei der Therapie mit Hochdosis-IFN-alpha-2b einen Vorteil auf die rezidivfreie Überlebenszeit gezeigt. Des Weiteren ist aus den Studien von Creagen und Krikwood zu entnehmen, dass das Hochdosisschema im Stadium III einen positiven Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit zeigt (Kirkwood, M. et al. 1996).

Auch bei der Therapie mit niedrigdosierten Interferon gibt es inzwischen Folgestudien und Metaanalysen, bei denen sich eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und eine positive Tendenz für das gesamte Überleben abzeichnet (Wheatley, K. et al. 2003; Garbe, C. et al. 2008).

Andere Therapieversuche mit z.B. BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Corynebacterium parvum, Levamisol, Iscador sowie der Einsatz von Chemotherapien sind zur adjuvanten Therapie nicht indiziert, da diese keinen Einfluss auf die Überlebensraten zeigen (Czarnetzki, M. et al. 1993).

### **1.6.3 Therapie im Stadium IV**

#### **1.6.3.1 Chirurgische Intervention**

Wenn möglich sollte eine vollständige Resektion der Fernmetastasen angestrebt werden (Brega, K. et al. 1990). Ein „Debulking“, die sogenannte Tumormassenresektion, sollte jedoch kritisch beurteilt werden, da diese keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit einnimmt (Garbe 2005).

Bei multiplen Satelliten- sowie In-Transit-Metastasen an den Extremitäten stellt die hypertherme Zytostatikaperfusion die Therapie der Wahl dar. Auch andere Therapieverfahren wie z.B. die Kryo- oder Lasertherapie können alternativ eingesetzt werden (Lienard, D. et al. 1999).

#### **1.6.3.2 Strahlentherapie**

Bei inoperablen Tumoren, nach einer Operation non in sano oder bei ausgedehnten Tumormassen wird zur Reduktion der Tumorlast eine fraktionierte Radiatio durchgeführt (Seegenschmiedt, H. et al. 1999).

Des Weiteren ist die Strahlentherapie palliativ bei starken Tumorschmerzen, Hirn-, und Knochenmetastasen unverzichtbar, da dadurch eine rasche Analgesie erreicht wird mit einer daraus resultierenden Verbesserung der Lebensqualität. Die durchschnittliche Ansprechrate der Radiatio bei Knochenmetastasen wird bis zu 85% angegeben.

Bei zerebralen Filiae kann eine schnelle Reduktion der neurologischen Defizite erreicht werden (Kirova, M. et al. 1999). Bei solitären Metastasen wird meist eine stereotaktische Bestrahlung und bei multiplen Herden eine Ganzhirnradiatio angestrebt.

#### **1.6.3.3 Chemotherapie**

Eine Chemotherapie ist indiziert beim malignem Melanom im Stadium IV, bei Rezidivtumoren sowie regionären Metastasen, die inoperabel sind. Diese ist, aufgrund der sehr schlechten Heilungschancen vorwiegend als palliativ einzustufen. Aus diesem Grund sollte sich das Therapieziel insbesondere auf

die Verlängerung der Überlebenszeit mit Berücksichtigung der Lebensqualität richten.

Bei den gängigen Chemotherapieschemata kommt entweder eine Mono- oder eine Polychemotherapie zur Anwendung (s. Kap. 1.6.3.3.1 – Kap.1.6.3.3.3).

#### **1.6.3.3.1 Monochemotherapie**

Zu den gängigen Substanzen, die bei der systemischen Monochemotherapie zur Verfügung stehen, gehören das Fotemustin, Cisplatin, Carboplatin, Vindesin, Dacarbazin und sein orales verfügbares Derivat das Temozolomid. Wobei das Dacarbazin (DTIC) zum Standardzytostatikum gehört (Nashan, D. et al. 2007). Dieses wird intravenös gegeben und in der Leber enzymatisch zum aktiven Metaboliten Mitozolamid umgebaut. Das Zytostatikum zeigt im Vergleich zu anderen Substanzen wie z.B. dem nephro- und neurotoxischen Cisplatin, ein günstiges Nebenwirkungsspektrum. Abgesehen von Emesis wird selten eine Hämatotoxizität oder Myelosuppression beschrieben (Casper, S. et al. 1990).

Im Gegensatz zum per oral applizierten Metabolit des Dacarbazins, dem sog. Temozolomid, ist das DTIC nicht liquorgängig.

Die Ansprechrate für DTIC wird mit 15-20 % angegeben, wobei die Rezidivrate dabei sehr hoch ist (Zigler, M. et al. 2008). Bei geringer Tumorlast ( $M_1$ ) können bessere Ansprechraten des Dacarbazins erreicht werden als beim ausgedehnten Metastasierungsmuster ( $M_2$ ).

Beim Nachweis zerebraler Metastasen sind liquorgängige Zytostatika, wie das Temozolomid oder Fotemustin (in Deutschland nicht zugelassen), indiziert.

Die Ansprechrate der drei beschriebenen Substanzen (Temozolomid, Fotemustin, Vindesin) gleicht der von DTIC (Middleton, R. et al. 2000). Das Fotemustin zeigt jedoch eine prolongierte und kumulative Hämatotoxizität.

Durch die Kombination von DTIC mit Interferon konnte in prospektiv randomisierten Studien keine signifikante Verlängerung des rezidivfreien sowie des Gesamtüberlebens gezeigt werden (Falkson, I. et al. 1998). Zusätzlich ist mit einer gesteigerten Toxizität bei dieser Kombinationstherapie zu rechnen.

#### **1.6.3.3.2 Polychemotherapie**

Die Indikation für eine Polychemotherapie ist beim Nachweis einer hohen Tumorlast oder bei Erfolglosigkeit einer Monochemotherapie gegeben.

Zu den wichtigsten Chemotherapie-Schemata gehören das DVP- (DTIC, Vindesin, Cisplatin), das BHD- (BCNU, Hydroxyurea, DTIC) und das DBCT-Schema (Cisplatin, DTIC, BCNU, Tamoxifen).

In einer Studie von Mc Clay et al. wurde 1992 gezeigt, dass unter der Chemotherapie nach dem DBCT- Schema eine durchschnittliche Ansprechrate von 50% und eine komplette Remission von 15% erreicht werden konnte.

In einer anderen Studie im Jahr 1999 von Chapman et al. wurde das Ansprechen der Polychemotherapie nach dem DBCT-Schema mit der Monchemotherapie mit DTIC verglichen. Bei der Polychemotherapie waren mit 18,5% höhere Ansprechraten als diejenigen bei der Monotherapie mit Dacarbazin, die bei 10,2 % lagen, zu verzeichnen (McClay, F. et al. 1992).

Ein signifikanter Einfluss der Polychemotherapie auf die Überlebenszeit blieb jedoch, bei höherer Toxizität und daraus resultierender schlechterer Lebensqualität, aus (Chapman, Einhorn et al. 1999).

#### **1.6.3.3.3 Biochemotherapie**

Die Kombination der Chemotherapien mit Zytokinen (IL-2, Interferon), die so genannte Biochemotherapie, wie z.B. das Chemotherapieschema nach „Legha“ (DTIC, Interferon, Interleukin 2, Cisplatin, Vinblastin), zeigt zwar ein besseres Ansprechen mit über längerer Zeit anhaltenden Remissionsraten. Im Vergleich zur Chemotherapie mit DTIC zeigt dieses Therapieschema jedoch keine Verbesserung bezüglich einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Trinh and A. 2008). Ferner weist diese Therapie eine schlechtere Verträglichkeit auf.

#### **1.6.4 Neue Therapieansätze**

Bei den neuen therapeutischen Ansätzen, die aktuell in verschiedenen Studien untersucht werden, nehmen insbesondere die „Targeted-Therapien“ eine herausragende Rolle ein. Unter den verschiedenen Substanzen, wie den Tyrosinkinaseinhibitoren, z.B. dem BAY-439006 (Sorafenib), einen Multikinaseinhibitor, der die Raf-Kinase sowie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF-R) inhibiert und dadurch eine Hemmung der Proliferation sowie der Tumor-Angiogenese induziert (Karasarides, M. et al. 2004), sind die monoklonalen Antikörper, Farnasyltransferaseinhibitoren, Proteaseinhibitoren, m-Antagonisten sowie die Antisense- Moleküle (Bcl-2-Antisense-Oligonukleotid, ein Tumorapoptoseblocker) (Tarhini, A. et al. 2007) in klinischer Erprobung.

Ein großes Problem bei der Behandlung des fernmetastasierten Melanoms stellt die Chemoresistenz dar. Studien (Ugurel et al.) haben gezeigt, dass die Remissionsraten bei chemosensitiven Patienten wesentlich höher liegen als bei chemoresistenten. Die Sensitivität kann anhand einer Chemosensitivitätstestung (z.B. mittels ATP-Biolumineszenz-Assay) beurteilt werden. Die Chemotherapie kann dann gezielt und individuell abgestimmt, ausgewählt werden (Ugurel, S. et al. 2003).

## 1.7 Aufgabenstellung

Die Therapie des metastasierten, malignen Melanoms stellt den behandelnden Arzt vor große Herausforderungen. Die Ergebnisse publizierter Studien zeigen, dass in den letzten 40 Jahren, trotz der Einführung komplexer Chemotherapien, auch in Kombination mit Zytokinen, in Bezug auf das Gesamtüberleben kein wesentlicher Fortschritt in der Therapie des fernmetastasierten malignen Melanoms, aufzuzeigen ist (Nashan, Muller et al. 2007).

Die in der Literatur beschriebenen Chemotherapienschemata, wie die Polychemotherapie nach dem DBCT-Schema, die Biochemotherapie nach dem Legha-Schema, die Monochemotherapie mit dem immer wieder als Standardsubstanz beschriebenen Dacarbazin sowie Dacarbazin in Kombination mit Interferon wurden auch an der Klinik und Poliklinik der Dermatologie des Universitätsklinikums Münster gegeben. Die Ergebnisse, insbesondere die Betrachtung des Einflusses der verschiedenen Chemotherapien auf das Gesamt- sowie ereignisfreie Überleben wurden bisher nicht ausgewertet.

Zielsetzung dieser Arbeit ist die Analyse des Gesamt- sowie ereignisfreien Überlebens nach Mono-, Poly- und Biochemotherapie bei Patienten, die im Zeitraum von 1995-2005 mit nachgewiesenen malignen Melanom im Stadium IV am Universitätsklinikum Münster, behandelt wurden.

Ferner sollen die Merkmale Alter, Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors, Stadium bei der Erstdiagnose, Tumordicke nach „Breslow“, Metastasierungsmuster sowie Zusatztherapien wie Radiatio und Resektion auf ihre Relevanz als Prognosefaktoren für Gesamt- sowie ereignisfreie Überleben untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit sollen im Anschluss vergleichend unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur bewertet werden.

## **2. Methodik und Datenstruktur**

Retrospektiv wurden Patientendaten ausgewertet, die im Zeitraum vom 1995-2005, beim nachgewiesenen malignem Melanom im Stadium IV (nach AJCC 2002), eine Chemotherapie an der Klinik und Poliklinik der Dermatologie des Universitätsklinikums Münster erhalten haben.

Alle Patientendaten wurden anhand der medizinischen Dokumentation (Anamnese, Histologie, radiologischer Befunde, Entlassungsbriefe) analysiert und nach einer Kodierung (s.Tabelle im Anhang) in eine Excel- Tabelle übertragen.

Die folgenden Variablen wurden bei der statistischen Analyse ausgewertet:

### **2.1 Allgemeine Daten**

1. Alter
2. Geschlecht
3. Patientenstatus (lebt/ lost to follow up/ verstorben)
4. Todesursache

### **2.2 Tumordaten**

1. Die Lokalisation des Primärtumors:

Bei der Lokalisation des Primärtumors wird unterschieden zwischen: Rumpf, Extremitäten, Kopf- und Hals-Bereich, unbekannter Primarius. Patienten mit Tumoren im Bereich der Schleimhäute sowie Uvea wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

2. Tumordicke ermittelt nach „Breslow“ in mm
4. Stadium des Melanoms bei der Erstdiagnose

Neben den Stadien I-IV, ermittelt auf Grundlage von AJCC 2002, werden zusätzlich die Variablen unbekannter Primarius sowie Patientendaten, ohne Informationen über die Lokalisation des Primarius, in die Datenanalyse mit einbezogen.

5. Metastasierungsmuster (M<sub>1</sub> und M<sub>2</sub>)

Die Metastasierungsart wurde in M<sub>1</sub> mit Haut-, Subkutis-, Lymphknoten- und/ oder Lungenmetastasen und in M<sub>2</sub> mit alle anderen viszeralen Metastasen unterteilt.

### **2.3 Zeitangaben**

**Es wurden folgende Zeitpunkte definiert:**

1. Zeitpunkt der Erstdiagnose
2. Zeitpunkt der Diagnosestellung Stadium IV
3. Zeitpunkt des ersten/ zweiten Progress.
4. Todesdatum/ zuletzt dokumentierter Kontakt

### **2.4 Therapieoptionen**

#### **1. Chemotherapien:**

Es wurden alle Chemotherapieschemata, die in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Münster beim malignen Melanom im Stadium IV verabreicht wurden, dokumentiert.

Die Tbl.7 gibt eine Übersicht über die angewendeten Chemotherapieschemata, unterteilt nach Schema, Dosierung und Anzahl.



Tbl.7: Poly- und Monochemotherapien, die im Zeitraum vom 1995-2005 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Münster beim malignen Melanom im Stadium IV verabreicht wurden.

<b>Schema</b>	<b>Dosierung</b>
<b>DTIC (Dacarbazin)</b>	DTIC 850 mg/ m <sup>2</sup> i.v. (bzw. Temozolomid 150 mg/ m <sup>2</sup> p.o. Tag 1-5)
<b>DTIC mit Interferon</b>	DTIC 850 mg/ m <sup>2</sup> i.v. alle 4 Wochen Interferon-alpha 3 Mio. I.E. s.c. 3x/Woche
<b>DTIC mit Interferon, Tamoxifen</b>	DTIC 850 mg/ m <sup>2</sup> i.v. alle 4 Wochen Interferon-alpha 3 Mio. I.E. s.c. 3x/Woche Tamoxifen 2x10 mg p.o
<b>DBCT-Schema (Cisplatin,DTIC,BCNU, Tamoxifen)</b>	DTIC 220 mg/ m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3 BCNU 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1, jeden 2. Zyklus Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3 Tamoxifen 2x10 mg p.o. tgl.alle3-4 Wochen
<b>Fotemustin</b>	100mg/ m <sup>2</sup> alle 3 Wochen
<b>Fotemustin mit DTIC</b>	Fotemustin 100mg/ m <sup>2</sup> alle 3 Wochen DTIC 220 mg/ m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-3
<b>Fotemustin mit Interferon</b>	100mg/ m <sup>2</sup> alle 3 Wochen Interferon-alpha 3 Mio. I.E. s.c. 3x/Woche
<b>Biochemotherapie nach Legha (DTIC, Interferon, Interleukin 2, Cisplatin, Vinblastin)</b>	Proleukin 9 Mio. I.E./m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-4 Cisplatin 20mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-4 DTIC 800 mg/m <sup>2</sup> Vinblastin 1,5 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-4 Roferon 5 Mio. I.E./m <sup>2</sup> s.c.Tag 5- 9, 11, 13, 15, 17

Bei der Analyse der verschiedenen Chemotherapien wurden folgende Angaben berücksichtigt:

- die Anzahl der gegebenen Zyklen, unterteilt in 2 Gruppen:
  - o 1. Gruppe: 1-2 Zyklen
  - o 2. Gruppe: > 2 Zyklen
- der Zeitpunkt, zum welchen die Chemotherapie durchgeführt wurde:
  - o „first-line-Therapie“
  - o „second-line-Therapie“
  - o „third-line-Therapie“
- sowie das „Ansprechen“ des jeweiligen Chemotherapieregimes:
  - o progressive disease
  - o stable disease/ partial response
  - o complete remission
  - o „Ansprechen“ unbekannt

Zur Überprüfung des Therapieerfolges wurde meist nach 2-3 Chemotherapiezyklen ein Staging (Computertomographie des Abdomens und des Thorax, MRT des Schädels, Skelettszintigraphie sowie Positronen-Emissions-Tomographie) durchgeführt.

Hat ein Progress der Erkrankung stattgefunden, so wurde der genaue Zeitpunkt des Fortschreitens der Erkrankung dokumentiert, um später den ereignisfreien Zeitraum mittels Kaplan-Meier-Analyse zu berechnen.

Beim nachgewiesenen Progress wurde meist das Chemotherapieschema geändert. Abhängig vom vorherigen Therapiezyklus wurde das neue Chemotherapieschemata dann als „second- oder third-line-Therapie“ dokumentiert.

Abschließend erfolgte eine Bewertung des Therapieergebnis, das sogenannte „Ansprechen“, nach „progressive disease“, „stable disease/ partial response“ oder „complete remission“.

## **2. Sonstige Therapien**

Bei einigen Patienten fanden neben den bereits beschriebenen Therapien (Chemotherapie, Bestrahlung, chirurgische Intervention) zusätzlich Therapien statt. Es wurde eine Vakzinierung mit dendritischen Zellen als Monotherapie oder in Kombinationen mit verschiedenen weiteren Therapien wie der Kryotherapie, Hyperthermie, Interferon-/Interleukin 2- Injektionen- intraläsional, Extremitätenperfusion, Aldara, Fimbrin, BCG-Impfung (Die Bacillus-Calmette-Guérin-Impfung) , Gemcitabine oder Isotretinoin durchgeführt. Auch hier waren die Fallzahlen zu gering um sie in die Auswertung mit ein zu beziehen.

## **3. Radiatio der Metastasen**

Eine Radiatio erfolgte meist bei Hirn-, Knochen- sowie Weichteilmetastasen. Bei Hirnmetastasen wurde entweder eine Ganzhirnbestrahlung oder eine stereotaktische Bestrahlung durchgeführt.

## **4. Chirurgische Intervention**

Bei operablen Metastasen erfolgte eine chirurgische Intervention. Je nach der Anzahl der durchgeführten Resektionen wird zwischen Gruppe I: 1-2 Resektionen und Gruppe II: > 2 Resektionen unterteilt. Ferner wird das „Ansprechen“ der Operation beurteilt. Unterschieden wurde zwischen einer vollständige Resektion oder einer palliativen Intervention.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die erstellte Excel-Tabelle wurde in das statistische Programm SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) übertragen.

Es wurden unterschiedliche statistische Verfahren für die Auswertung der Daten angewendet. Für die deskriptive Statistik wurden die Daten nach Mittelwerten, Medianen sowie Häufigkeiten analysiert und grafisch oder tabellarisch dargestellt.

Der eigentliche Schwerpunkt bildete jedoch die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit gemäß der Kaplan-Meier-Funktion.

Dabei werden mit Hilfe einer Treppenfunktion bis zum Eintritt eines Ereignisses, in einem definierten Zeitraum, die sogenannten Überlebenskurven erstellt.

In die Überlebensanalyse fließen nicht nur die Daten der verstorbenen Patienten mit ein, sondern auch derjenigen, die am Ende der Beobachtungszeit noch gelebt haben oder zu denen im Laufe des Beobachtungszeitraumes der Kontakt abgebrochen ist. Die Auswertungsgrundlage in diesen Fällen, in denen nur sog. zensierte Daten zu ermitteln waren, war das Datum der letzten Nachuntersuchung.

Mittels des „Kaplan-Meier-Verfahrens“ wurden für die jeweiligen Merkmale jeweils 2 „Survival-Funktionen“ berechnet. Als erstens wurde die Überlebenskurve für das Gesamtüberleben dargestellt. Der Zeitraum bezog sich dabei auf die Zeitspanne von der Diagnosestellung Stadium IV bis zum letzten Kontakt b.z.w. Tod des Patienten.

Des Weiteren wurde das ereignisfreie Überleben analysiert. Dabei handelte es sich um das Zeitintervall ab dem Eintritt ins Stadium IV bis zum nächsten Progress.

Außerdem wurde bei der Analyse der Überlebensraten die mediane Überlebenszeit sowie der Mittelwert für die einzelnen Ausprägungen berechnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Median von extremen Werten kaum beeinflusst wird und deshalb für die Interpretation von Überlebenszeiten besser geeignet ist als der Mittelwert.

Des Weiteren können Signifikanzvergleiche bis zum Eintreffen eines Ereignisses im Hinblick auf eine überprüfende Variabel untersucht werden.

Zur Überprüfung des Signifikanzniveaus findet beim Nichtüberschneiden der Kaplan-Meier-Kurven der sogenannte „x2-Log-Rank-Test“ Anwendung, ansonsten basierte das Testverfahren auf den „Breslow-“ oder „Tarone-Test“.

Die gesamten Patientendaten wurden für die Auswertung anonymisiert.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Deskriptive Analyse**

Im Datenerhebungszeitraum, der am 1.2.2006 begann und am 1.8.2008 endete, konnten 143 Datensätze erhoben werden.

Von den insgesamt 143 Patienten haben am Ende des beschriebenen Beobachtungszeitraumes nachweislich noch 15 gelebt. Bei 50 Patienten konnte lediglich der letzte Kontakt dokumentiert werden. 78 Patienten sind während des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Bei 72 Patienten konnte als Todesursache das maligne Melanom mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Bei 3 Fällen lag eine tumorunabhängige Todesursache vor und bei 3 weiteren Patienten waren die Daten nicht zu ermitteln.

### 3.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen das maligne Melanom im Stadium IV diagnostiziert wurde, lag bei 55 Jahren. Der jüngste Patient war 20, der älteste 90 Jahre alt (Abb. 1).

Der Häufigkeitsgipfel lag mit 28% (40 Fälle) im 7. Lebensjahrzehnt (60-69 Jahre)

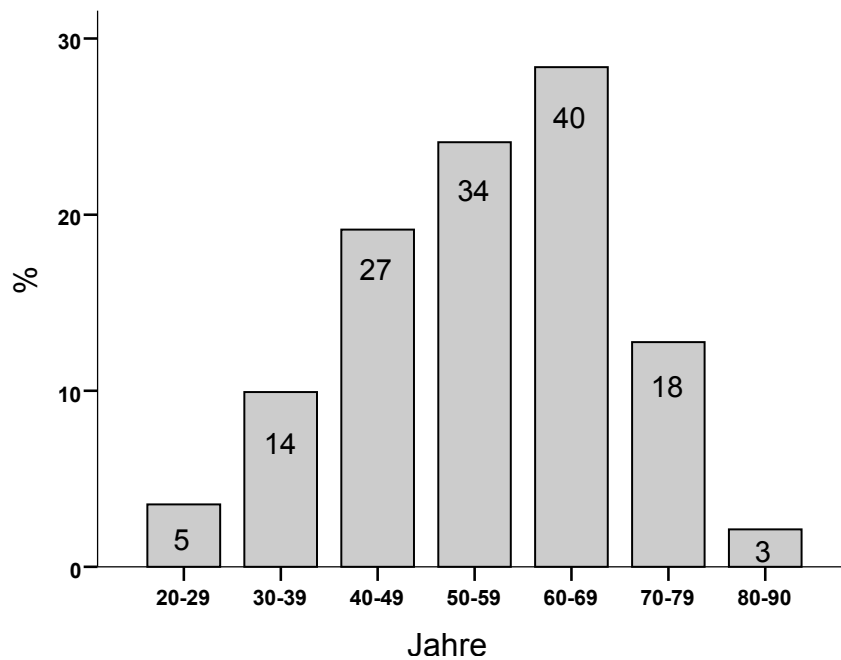


Abb.1: Altersverteilung von 143 Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV. Innerhalb der jeweiligen Balken (Anzahl der Fälle), die y- Achse gibt Häufigkeiten in Prozent an.

### 3.1.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung war beinahe ausgeglichen, wobei das männliche Kollektiv mit 76 Fällen (53%) gegenüber 67 Fällen (47%) beim weiblichen Geschlecht etwas dominierte (Abb.2).

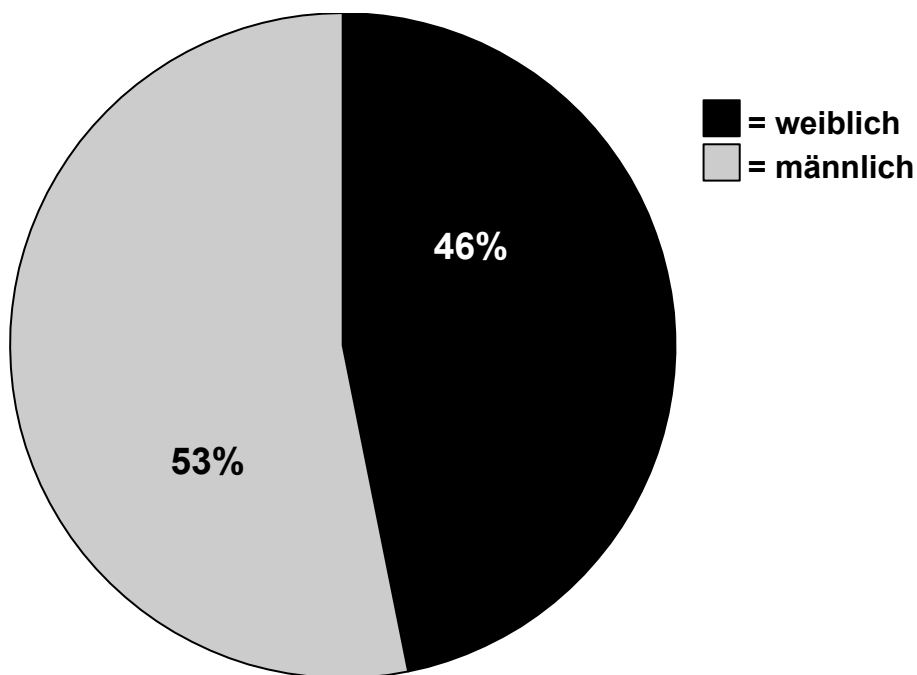


Abb.2: Geschlechtsverteilung von 143 Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV, angegebene Häufigkeit in Prozent.

Betrachtet man die Altersverteilung nach dem Geschlecht, so findet man den Häufigkeitsgipfel mit 24 Fällen beim männlichen Kollektiv im 7. Lebensjahrzehnt. Bei den Frauen sind 2 Häufigkeitsgipfel mit jeweils 16 Erkrankungsfällen im 5. und 7. Lebensjahrzehnt zu erheben.

### 3.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Bei den 143 Fällen war der Primärtumor in 39% (56 Fälle) am häufigsten an den Extremitäten lokalisiert. Davon waren 37 Fälle (29%) im Bereich der unteren Extremität, 11 Fälle (7,7%) an der oberen Extremität und 8 Fälle (5,6%) an den Akren zu erheben.

45 Fälle (31,5%) zeigten eine Lokalisation des malignen Melanoms am Rumpf und 13 Fälle (9,1%) im Kopf-Hals-Bereich.

Bei 20 Erkrankungsfällen (13,7%) war der Primärtumor nicht zu finden, so dass diese erst im Stadium der Metastasierung diagnostiziert worden sind.

Bei 9 Patienten (6,2%) waren keine Angaben zum Primarius zu erheben.

Melanome im Bereich der Schleimhäute sowie Uvea wurden in die Auswertung nicht eingeschlossen (Abb.3).

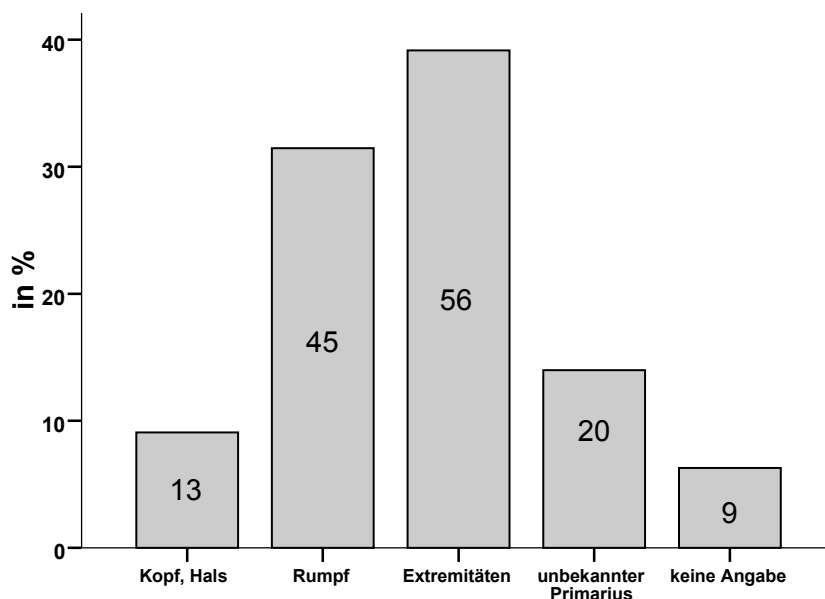


Abb.3 Lokalisation des Primärtumors der 143 Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV, innerhalb der jeweiligen Balken: Anzahl der Fälle; die y- Achse gibt Häufigkeiten in Prozent an.



Wird die Lokalisation des Primärtumors getrennt nach den Geschlechtern betrachtet, so fällt auf, dass die Verteilung unterschiedlich war. Das männliche Geschlecht zeigte mit 33 Fällen eine ausgeprägte Tendenz im Bereich des Rumpfes, im Gegensatz dazu wurden beim weiblichen Kollektiv lediglich 12 Erkrankungsfälle am Rumpf erhoben.

Bei den Frauen sind dagegen mit 38 Fällen eher die Extremitäten betroffen, gegenüber 18 Fällen beim männlichen Geschlecht.

### 3.1.4 Tumordicke nach „Breslow“

Zur Analyse der Tumordicke nach „Breslow“ wurden die Patienten, gemäß AJCC 2002, in 5 Gruppen eingeteilt (Tbl.8):

*Tbl.8 Breslowgruppen (n=143).*

Breslowgruppen	Häufigkeit	
	<i>N</i>	<i>in %</i>
1 = 0 - 1 mm	16	11,2
2= 1,01-2 mm	31	21,7
3= 2,01-4 mm	31	21,7
4= > 4 mm	25	17,5
5= unbekannt	40	28,0
Gesamt	143	78,0

Die Variabel Tumordicke nach „Breslow“ war in insgesamt 103 Fällen ermittelbar. Bei 40 Patienten war eine Erhebung der Tumordicke nicht möglich, wobei bei 20 Erkrankungsfällen der Primarius gänzlich unbekannt war (s.Abb.3). Bei den restlichen 20 Fällen war eine Analyse aufgrund von unvollständigem oder fehlendem Datenmaterials nicht möglich.

Die Tumordicken zwischen 1-2 mm und 2-4 mm waren bei der Erstdiagnose mit jeweils 31 Fällen am häufigsten vertreten. An zweiter Stelle folgten 25 Melanome mit einer Tumordicke von > 4,01 mm.

Die geringste Tumordicke lag bei 0,3 mm im Kopf-Hals-Bereich, der höchste Tumordurchmesser bei 35 mm am Rumpf.

### 3.1.5 Stadium bei der Erstdiagnose

Bei 117 Patienten war nach der Sicherung der Erstdiagnose eine Eingruppierung in das Stadium nach AJCC 2002 möglich.

Am häufigsten vertreten war das Stadium II mit insgesamt 42 Fällen, wovon 20 Patienten in das Stadium IIA, 17 in das Stadium IIB und 5 in das IIC- Stadium einzugruppieren waren.

Bei 33 Patienten war das Stadium I zu erheben, von denen 10 in das Stadium IA und 23 in IB einzustufen waren.

Das Stadium III war insgesamt bei 23 Betroffenen (IIIA:7 Fälle; IIIB:13 Fälle; IIIC:4 Fälle) und das Stadium der Fernmetastasierung (Stadium IV) bei 27 Patienten zu verifizieren, wobei bei 17 Fällen der Primarius nicht zu erheben war (Abb.4).

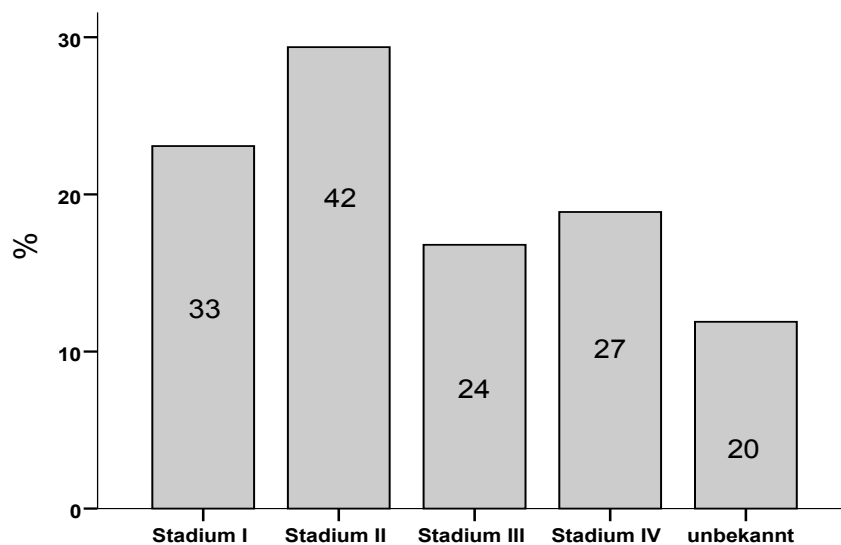
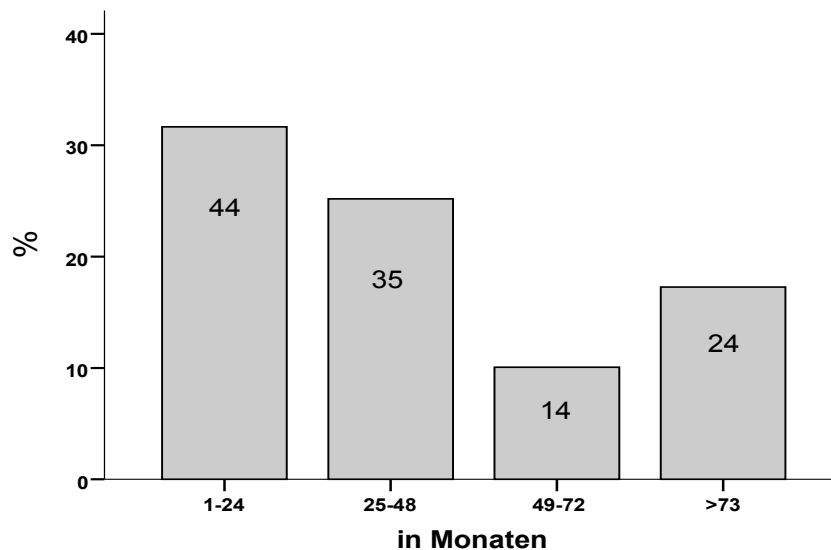


Abb.4: Stadieneinteilung nach AJCC 2002 bei der Erstdiagnose, innerhalb der jeweiligen Balken: Anzahl der Fälle; die y- Achse gibt die Häufigkeiten in Prozent an.

Der Zeitraum zwischen der gestellten Erstdiagnose und dem Auftreten der Fernmetastasierung (Stadium IV) war unterschiedlich lang. Bei 44 Patienten (31 %) waren innerhalb der ersten 2 Jahre Fernmetastasen zu diagnostizieren. Bei

35 Patienten (25 %) dauerte der Eintritt in das Stadium IV bis zu 4 Jahren und bei 14 Patienten (9,8 %) bis zu 6 Jahren.

Ein Zeitintervall über 6 Jahre war bei 24 Patienten (17 %) zu erheben (Abb.5).



*Abb.5: Das Zeitintervall zwischen der Sicherung der Erstdiagnose und dem Stadium IV, innerhalb der jeweiligen Balken: Anzahl der Fälle; die y- Achse gibt die Häufigkeiten in Prozent an.*

### **3.1.6 Metastasierungsmuster**

Wie bereits im Kap. 2 beschrieben, wurde zwischen der Metastasierungsart  $M_1$  mit Haut-, Subkutis-, Lymphknoten- und/ oder Lungenmetastasen und in  $M_2$  mit alle anderen viszerale Metastasen unterschieden.

Beim untersuchten Patientenkollektiv wurde bei insgesamt 120 Fällen (83,9%) hauptsächlich Metastasen im Bereich der Leber, Skelett, Gehirn sowie eine generalisierte viszerale Metastasierung ( $M_2$ ) ermittelt.

Das Metastasierungsmuster  $M_1$  war bei insgesamt 23 Patienten (16%) zu dokumentieren.

Bei insgesamt 51 Fällen (36%) wurden Knochenfiliae, bei 54 Fällen (38%) Hirnfiliae diagnostiziert. Davon traten bei 19 Fällen (13%) ossäre sowie zerebrale Metastasen gemeinsam auf.

In Bezug auf das Geschlecht kann eine beinahe gleiche Verteilung hinsichtlich des Metastasierungsmusters dokumentiert werden.

Beim weiblichen Geschlecht ist das Metastasierungsmuster  $M_1$  in 12 Fällen (52%) und beim männlichen Geschlecht in 11 Fällen (49%) zu erheben (Abb.6).

Vom Metastasierungsmuster  $M_2$  waren 55 Frauen und 65 Männer betroffen.

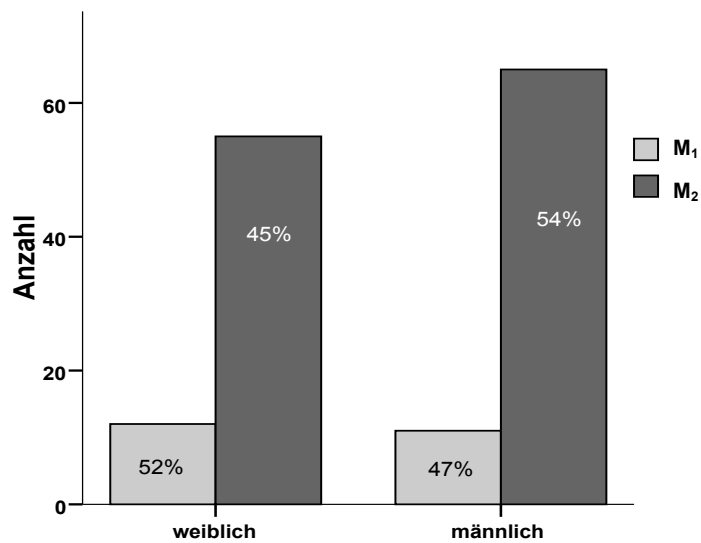


Abb.6: Metastasierungsmuster,  $M_1$  mit Metastasen an der Haut, Weichteilen, Lymphknoten und in der Lunge sowie  $M_2$  mit Metastasen im Bereich der Leber, Skelett, Gehirn sowie generalisierter viszeraler Metastasierung, in Bezug auf das Geschlecht, innerhalb der jeweiligen Balken: Häufigkeiten in Prozent; die y-Achse gibt die Anzahl der Fälle an.

### **3.1.7 Therapieoptionen**

#### **3.1.7.1 Chemotherapie**

Wie bereits in der Aufgabenstellung (s. Kap. 2) erläutert, richtet sich der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Therapieeffekt, der im Zeitraum vom 1995-2005 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Münster durchgeführten Chemotherapien beim malignen Melanom im Stadium IV.

Von den insgesamt 143 in dieser Arbeit ausgewerteten Patientendaten wurde bei 20 Fällen keine Chemotherapie durchgeführt. Der häufigste Grund dafür war die fortgeschrittene Metastasierung. Eine Patientin hat die Chemotherapie abgelehnt und in 7 Fällen stand kein ausreichendes Datenmaterial zur Verfügung.

Bei der Auswertung der Daten erfolgte eine Konzentration auf die 4 gängigsten Chemotherapieschema DTIC (Dacarbacin), DTIC in Kombination mit Interferon- $\alpha$ , DBCT (DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen) sowie die Biochemotherapie nach „Legha“ (DTIC, Interferon- $\alpha$ , Interleukin 2, Cisplatin, Vinblastin). Da die Fallzahlen bei den anderen Chemotherapien zu gering ausfielen, erfolgte dort keine Auswertung.

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Behandlungen (Chemotherapien, Radiatio, chirurgischer Intervention) untereinander wurden diese in Bezug auf die „first-line-Therapie“ analysiert.

Aus der Tabl. 9 sind die Häufigkeiten (n= Anzahl / in Prozent) der einzelnen Chemotherapien zu entnehmen; unterteilt nach der Anzahl der gegebenen Zyklen, dem Zeitpunkt der gegebenen Chemotherapien sowie dem Ansprechen.

Tbl.9: Die Chemotherapien unterteilt in: DTIC, DTIC in Kombination mit Interferon, DBCT (DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen), Biochemotherapie nach „Legha“ (DTIC, Interferon, Interleukin2, Cisplatin, Vinblastin) in Bezug auf die Anzahl der gegebenen Zyklen, den „Line“ sowie das „Ansprechen“.

	DTIC		DTIC+ IFn $\alpha$		DBCT		Biochemo. nach „Legha“	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Anzahl der Zyklen</b>								
1-2 Zyklen	4	2,8%	13	9%	23	16%	6	4%
> 2 Zyklen	17	12%	22	15,4%	55	38,5%	11	7,7%
<b>Zeitpunkt gegebener Therapie</b>								
„first-line-Therapie“	17	12%	25	15,5%	46	32%	9	6%
„second-line-Therapie“	4	3%	10	7%	29	20%	8	5,6%
„third-line-Therapie“	0		0		3	2%	0	
<b>Ansprechen</b>								
“progressive disease”	17	11%	31	22%	54	38%	10	7%
“stable disease/ partial response”	2	1,4%	3	2%	11	7,7%	4	2,8%
“complete remission”	0		0	0	4	3%	0	0
keine Angabe	2	1,4%	1		8	5,6%	3	2,1%

Die am häufigsten angewandte Chemotherapie war mit insgesamt 78 Fällen die Polychemotherapie nach dem DBCT Schema, die bei 46 Patienten (32%) als „first-line-Therapie“, bei 29 Fällen (20%) als „second-line-Therapie“ und bei 3 Fällen (2%) als „third-line-Therapie“ durchgeführt wurde.

Betrachtet man lediglich die „first-line-Therapie“, so haben 15 Patienten 1-2 Zyklen und 31 Patienten > 2 Zyklen bekommen. Davon waren in 11 Fällen sogar bis zu 6 Zyklen zu verzeichnen.

Bei der „second-line-Therapie“ bekamen 8 Patienten 1-2 Zyklen, 21 Patienten > 2 Zyklen und bei der „third-line-Therapie“ waren lediglich bei der Gruppe 2 (> 2 Zyklen) nur 3 Fälle zu erheben.

Wie bereits im Kap. 2 beschrieben, wurde auch das Ansprechen der jeweiligen Chemotherapie dokumentiert.



Bei der Chemotherapie nach dem DBCT Schema war bei insgesamt 54 Fällen am häufigsten ein „progressive disease“ zu ermitteln.

Ein „stable disease“ war bei insgesamt 11 Fällen zu verifizieren. Alle diese Patienten bekamen > 2 Chemotherapiezyklen, 6 Patienten haben das DBCT-Schema als „first-“, 3 als „second-“ und 2 als „third-line-Therapie“ bekommen.

Nur bei insgesamt 4 Patienten konnte eine komplette Remission erzielt werden. Auch diese Patienten bekamen alle > 2 Chemotherapiezyklen, 2 Patienten erhielten die Chemotherapie als „first-“ und 2 als „second-line-Therapie“.

Die am zweithäufigsten gegebene Chemotherapie war Dacarbazin in Kombination mit Interferon- $\alpha$ , die insgesamt 35 mal verabreicht wurde. Davon wurde bei 6 Patienten das Metabolit des Dacarbazins, das sog. Temodal gegeben. 25 Patienten (17,5%) haben diese als „first-line-Therapie“ und 10 (7%) als „second-line-Therapie“ bekommen.

26 der Patienten haben das Interferon gleichzeitig mit der Gabe des DTIC erhalten, bei 9 Patienten waren die Gaben zeitlich versetzt.

In Rahmen der „first-line-Therapie“ haben 8 Patienten 1-2 Zyklen und 17 Patienten > 2 Zyklen bekommen.

Bei der „second-line-Therapie“ bekamen jeweils 5 Patienten 1-2 Zyklen und 5 Patienten > 2 Zyklen.

Auch bei dieser Chemotherapie war bei insgesamt 31 Fällen am häufigsten das „progressive disease“ zu verifizieren.

Ein „stable disease“ war bei insgesamt 3 Fällen zu erheben, von denen 2 Patienten das Schema als „first-“ und einer als „second-line-Therapie“ erhielten. Bei allen wurden > 2 Chemotherapiezyklen durchgeführt. Bei einem Patienten war das Ergebnis unbekannt, eine komplette Remission war nicht zu verzeichnen.

Von insgesamt 21 Patienten, bei denen eine Monochemotherapie mit Dacarbazin erfolgt ist, haben 17 (12%) Patienten diese als „first-“ und 4 (3%) als „second-line-Therapie“ bekommen.

Bei der Monochemotherapie mit Dacarbazin haben bei der „first-line-Therapie“ 3 Patienten 1-2 Zyklen und 14 Patienten > 2 Zyklen bekommen.

Bei der „second-line-Therapie“ erhielt ein Patient 1-2 Zyklen und drei Patienten > 2 Zyklen. Vier Patienten bekamen Temodal.

Bei der Monochemotherapie mit DTIC war bei insgesamt 17 Fällen ein „progressive disease“ zu ermitteln.

Ein „stable disease“ war bei insgesamt 2 Fällen, von denen alle > 2 Chemotherapiezyklen und das Therapieschema als „first-line-Therapie“ bekommen haben, zu erheben.

Bei 2 Patienten war das Ergebnis unbekannt, eine komplette Remission war auch hier nicht zu verzeichnen.

Die Biochemotherapie nach Legha wurde insgesamt bei 17 Patienten durchgeführt, von denen 9 (6,3 %) diese als „first-line-Therapie“ und 8 ( 5,6 %) als „second-line-Therapie“ bekommen haben.

In Rahmen der „first-line-Therapie“ erhielten 2 Patienten 1-2 Zyklen und 7 Patienten > 2 Zyklen. Bei der „second-line-Therapie“ waren jeweils 4 Patienten in Gruppe1 (1-2 Zyklen) und Gruppe 2 (> 2 Zyklen) zu erheben.

Wie bereits bei den anderen Chemotherapien beschrieben, war auch bei diesem Schema die „progressive disease“ mit 10 Fällen am häufigsten vertreten.

Ein „stable disease“ war insgesamt bei 4 Patienten zu erheben, von denen 3 die Therapie als „first-“ und einer als „second-line-Therapie“ bekommen haben. Alle diese Patienten bekamen > 2 Therapiezyklen. Eine komplette Remission wurde bei keinem dieser Patienten gesehen.

### **3.1.7.2 Chirurgische Intervention**

Von insgesamt 85 Patienten (59%), bei denen operable Metastasen reseziert wurden, sind bei 61 Patienten (43%) 1-2 Resektionen und bei 24 Patienten (17%) > 2 Eingriffe erfolgt.

Bei 60 Fällen wurden die Resektionen in Rahmen der „First-line-Therapie“ durchgeführt. Eine vollständige Resektion erfolgte bei insgesamt 17 Fällen, eine

palliative Intervention wurde bei 38 Patienten durchgeführt. Bei 5 Fällen war das „Ansprechen“ unbekannt.

Bei den meisten Filiae handelte es sich um kutane Metastasen. Des Weiteren folgten Operationen an den Lymphknoten sowie an der Lunge.

### **3.1.7.3 Bestrahlung**

Von insgesamt 59 Patienten (41%) die bestrahlt wurden, machte die Radiatio der zerebralen Filiae mit 19 Fällen (13%) den größten Anteil aus.

Jeweils 8% (12 Fälle) fielen auf die Bestrahlung der Knochen- sowie der Weichteilmetastasen.

Eine kombinierte Radiatio (Hirn und/oder Knochen und/oder Weichteile) erfolgte bei 16 Fällen (11%).

Die Bestrahlung wurde in 43 Fällen im Rahmen der „first-line-Therapie“ durchgeführt.

### **3.1.7.4 Sonstige Therapien**

Von insgesamt 78 Patienten, bei denen eine Chemotherapie nach dem DBCT-Schema durchgeführt wurde, haben 25 eine Interferontherapie und 18 eine Therapie mit Interleukin 2 bekommen.

Zusätzlich zum DTIC in Kombination mit Interferon wurde bei 11 Fällen Interleukin 2 gegeben.

Bei der Therapie mit DTIC war nur ein Fall zu erheben, bei dem zusätzlich Interleukin 2 gegeben wurde.

Bei insgesamt 34 Fällen wurde noch eine zusätzliche Therapie durchgeführt, dabei war mit 12 Fällen die DC- Vakzinierung (Nestle, O. et al. 1998) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Stadium IV am häufigsten vertreten.

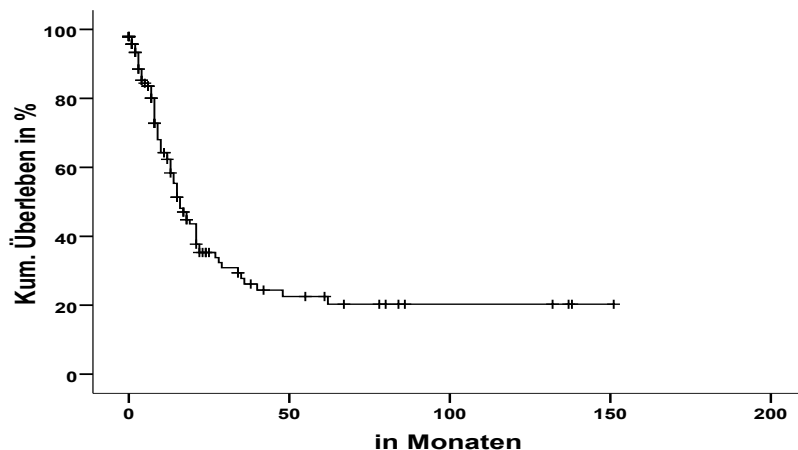
Bei den anderen Therapien waren jeweils nur einzelne Fälle zu erheben, die aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden konnten.

## 3.2. Analyse des Gesamt- sowie ereignisfreien Überlebens

### 3.2.1 Überlebensraten nach der Diagnosestellung des Stadiums IV

*Gesamtüberleben:*

Die Abb.7 zeigt die Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv (n=143) nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms im Stadium IV.



*Abb.7: Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=143) nach Diagnosestellung des malignen Melanoms im Stadium IV.*

Die Überlebensrate, die nach 12 Monaten bei 62% lag, fiel nach 24 Monaten auf beinahe die Hälfte, und zwar auf 35% ab.

Nach 5 Jahren (60 Monaten) bestand nur noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 20%. Die Anzahl der zensierten Fälle lag bei 45,5% (n=65 von N=143 Patienten) und die der Verstorbenen (Events) bei 78 Fällen.

Der Median lag bei 16 und der Mittelwert bei 43,4 Monaten (Tabelle 10).

Tab.10: 2- Jahres- und 5- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (n=143)

Beobachtungszeit (Jahre)	Überlebenswahrscheinlichkeit
<b>bis zu 2-Jahre</b>	35,0%
Events	69
<b>bis zu 5-Jahren</b>	20,3%
Mittelwert $\pm$ SD	43,4 $\pm$ 6,23
Konfidenzintervall (U-O)	31,2 – 55,6
Median $\pm$ SD	16,00 $\pm$ 1,82
Konfidenzintervall (U-O)	12,4 – 19,6

### Ereignisfreies Überleben

Nach 6 Monaten lag die ereignisfreie Überlebensrate bei 54%, fiel dann jedoch nach 12 Monaten auf 31% ab.

Der Median lag bei 7 und der Mittelwert bei 12 Monaten (Abb.8).

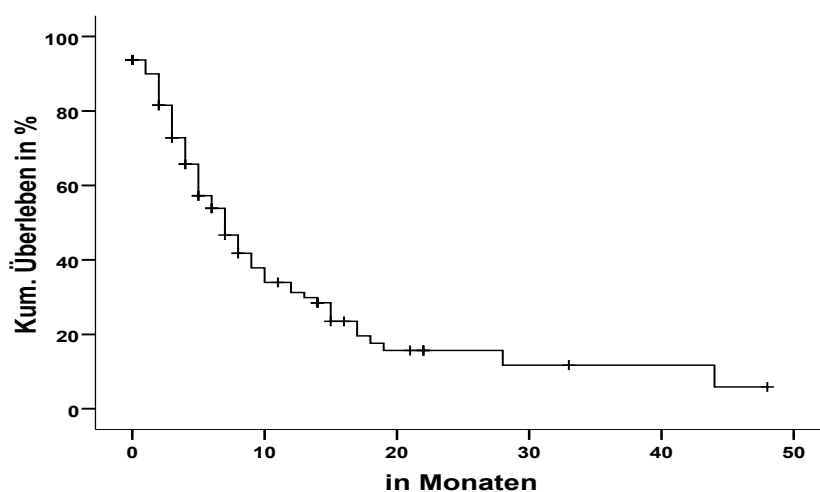


Abb.8: Ereignisfreies Überleben (n=143) nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms im Stadium IV.

Tab.11: 6 Monate und 12-Monate-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (n=143)

Beobachtungszeit	Überlebenswahrscheinlichkeit
<b>bis zu 6 Monaten</b>	54,0%
Events	49
<b>bis zu 12 Monaten</b>	31%
Events	67
Anzahl zensierter Fälle insgesamt	45,5% ( = 65/143)
Gesamt-Events	78
Mittelwert ± SD	12,34 ± 1,653
Konfidenzintervall (U-O)	9,11 - 15,59
Median ± SD	7 ± 0,98
Konfidenzintervall (U-O)	5,06 – 8,93

### 3.2.2 Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensraten

#### *Gesamtüberleben:*

Wie aus der Abb.9 ersichtlich, war der Kurvenverlauf bis zum ca. 5. Jahr für beide Geschlechter beinahe gleich, wobei bei den Frauen die Überlebensrate in den ersten 2 Jahren mit 40% etwas günstiger ausfiel als die bei den Männern mit 32%. Im späteren Verlauf stellt sich ein kleiner Überlebensvorteil des männlichen Kollektivs ein.

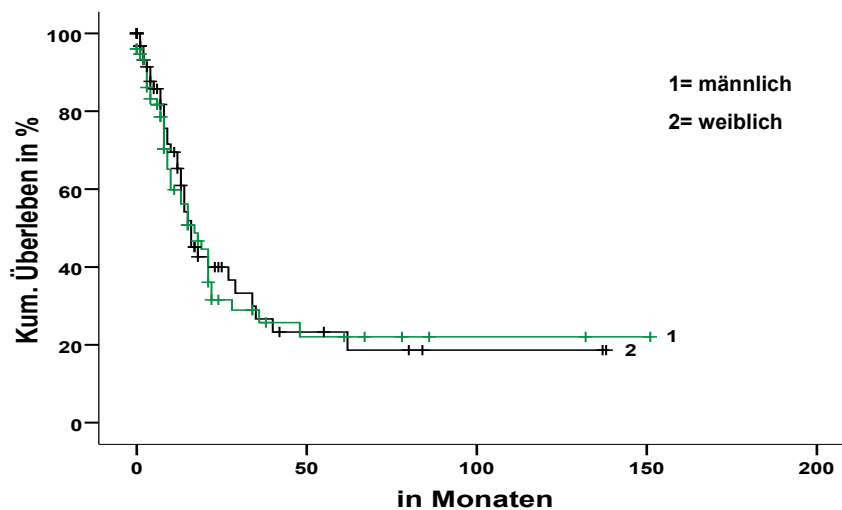


Abb.9: Gesamtüberleben in Bezug auf das Geschlecht: 1= männlich ( $n_1=76$ ), 2= weiblich ( $n_2=67$ ).

Der Median lag bei den Frauen bei 16 und bei den Männern bei 17 Monaten.

Der errechnete Breslow (Generalized Wilcoxon) Wert betrug 0,35 bei einem Freiheitsgrad von 1. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,55$ . Somit ergab sich statistisch kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensdaten.

### Ereignisfreies Überleben:

Bis zum 6. Monat betrug die ereignisfreie Überlebensrate beim weiblichen Geschlecht 55%, beim männlichen Kollektiv dagegen nur 39%. Im weiteren Verlauf von 14 Monaten glichen sich diese jedoch annähernd an (Frauen: 23%, Männern auf 22%) (Abb.10).

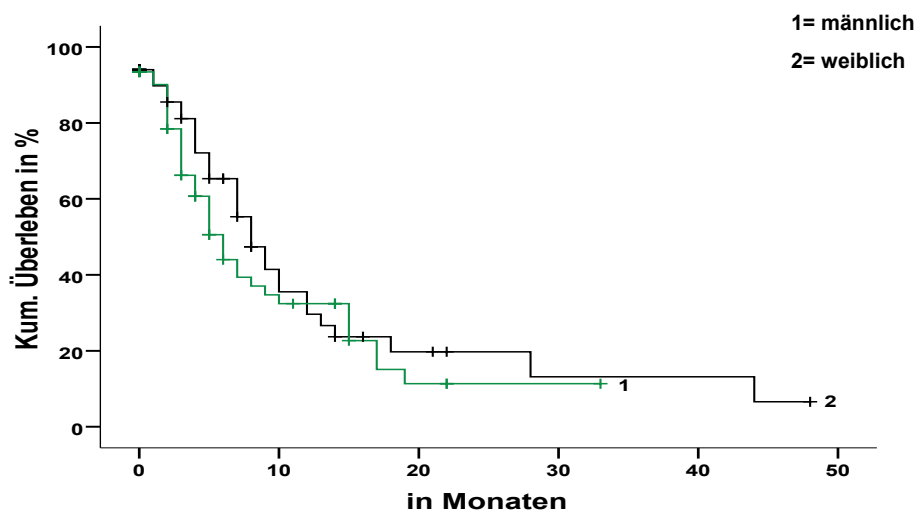


Abb.10 Ereignisfreies Überleben in Bezug auf das Geschlecht: 1= männlich ( $n_1=76$ ), 2= weiblich ( $n_2=67$ ).

Der Median lag bei den Frauen bei 8 und bei den Männern bei 6 Monaten.

Der berechnete Breslow (Generalized Wilcoxon) Wert betrug 0,24 bei einem Freiheitsgrad von 1. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,24$ . Somit ergab sich auch in Bezug auf das ereignisfreie Überleben statistisch kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensdaten.



### 3.2.3 Einfluss der Lokalisation des Primarius auf die Überlebensraten

#### Gesamtüberleben:

Die Analyse der Lokalisation des Primärtumors beim malignem Melanom im Stadium IV zeigte in Hinblick auf die Überlebensprognose, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patienten, deren Primarius im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert war, am schlechtesten ausfiel.

Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einem malignem Melanom unbekannter Lokalisation sowie an den Extremitäten die besten Überlebensraten (Abb. 11).

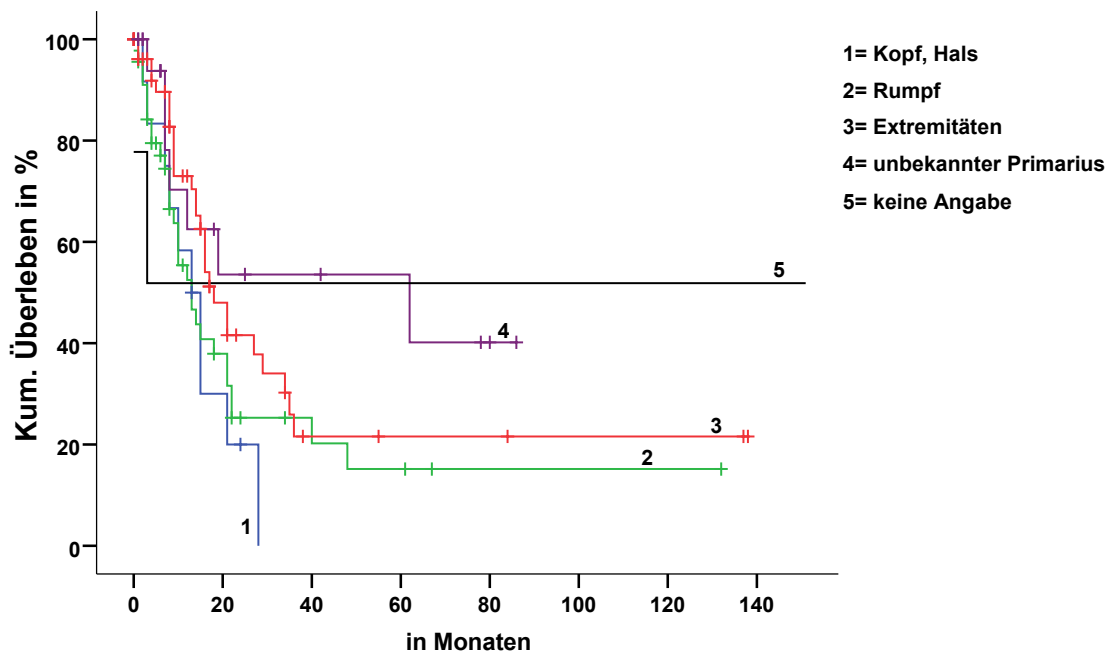


Abb.11: K-M-Überlebensverteilungen bezogen auf das Gesamtüberleben, nach der Lokalisation des Primärtumors: 1=Kopf, Hals ( $n_1=13$ ); 2=Rumpf ( $n_2=45$ ); 3=Extremitäten ( $n_3=56$ ); 4= unbekannter Primarius ( $n_4=20$ ), 5= keine Angabe ( $n_5=9$ ).

Im 1. Jahr zeigte die Überlebenskurve für Patienten mit einem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich noch einen ähnlichen Verlauf wie die für Patienten mit einem Melanom am Rumpf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag während dieses Zeitfensters bei der Lokalisation des Primarius im Kopf-Hals-Bereich bei 50% und bei einer Lokalisation am Rumpf bei 47%.

Nach 2 Jahren fiel die Überlebensrate des malignen Melanoms am Rumpf auf 25% und im Kopf-Hals-Bereich auf 20% ab.

Einen ähnlichen Kurvenverlauf zeigte auch der Vergleich der Lokalisation an den Extremitäten mit dem Primarius unbekannter Lokalisation.

Bis zu einem Jahr lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Lokalisation an den Extremitäten mit 70% etwas höher als die des unbekanntes Primarius, die mit 62% zu beziffern war.

Nach 2 Jahren ändert sich der Verlauf, so dass das Überleben bei den Patienten mit einem malignem Melanom mit unbekanntem Primarius mit 54% höher lag als das der Patienten mit einem Primarius an den Extremitäten (41%).

Bei der Lokalisation des Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich sowie am Rumpf lag der Median bei beiden bei 13 Monaten. An den Extremitäten betrug dieser 18 Monate und beim unbekanntes Primarius 62 Monate.

Der errechnete Breslow (Generalized Wilcoxon) Wert betrug 9,07 bei einem Freiheitsgrad von 4, die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,05$ . Somit ergab sich statistisch ein signifikanter Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf die Überlebensdaten.

#### *Ereignisfreies Überleben:*

Betrachtet man das ereignisfreie Überleben, so fiel die 5 Monate-Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Patienten mit einem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich mit 34% am ungünstigsten aus. Im Vergleich dazu lag die Überlebensrate bei einer Lokalisation des Melanoms an den Extremitäten nach 5 Monaten bei 73%.

Bei der Lokalisation am Rumpf betrug diese 50% und beim unbekanntes Primarius 62%.

Im Verlauf von 15 Monaten fiel die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit beim Primarius an den Extremitäten auf 20% und bei der Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich sogar auf 13%.

Bei der Lokalisation am Rumpf lag diese bei 21% und beim unbekanntem Primarius bei 41% (Abb. 12)

Bei der Lokalisation des Primärtumors im Kopf-, Hals-Bereich lag der Median bei 5 Monaten und bei der Lokalisation am Rumpf bei 6 Monaten. An den Extremitäten betrug dieser 8 Monate und beim unbekanntem Primarius 18 Monate.

Der errechnete Breslow (Generalized Wilcoxon) Wert betrug 7,29 bei einem Freiheitsgrad von 4. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,12$ . Somit ergab sich statistisch kein signifikanter Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf die Überlebensdaten.

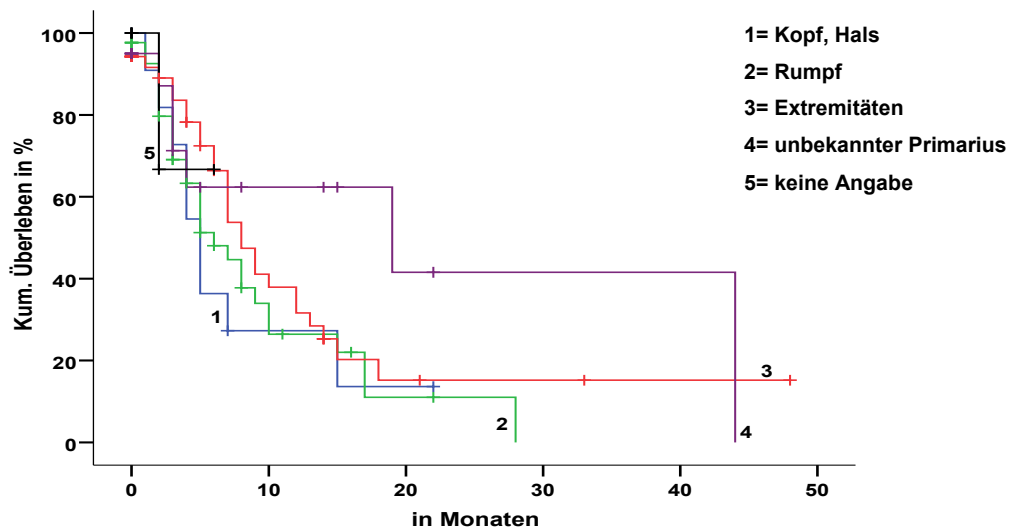


Abb.12: K-M-Überlebensverteilungen in Bezug auf das ereignisfreie Überleben, nach der Lokalisation des Primärtumors: 1=Kopf, Hals ( $n_1=13$ ); 2=Rumpf ( $n_2=45$ ); 3=Extremitäten ( $n_3=56$ ); 4= unbekannter Primarius ( $n_4=20$ ), 5= keine Angabe ( $n_5=9$ )

### 3.2.4 Einfluss der Tumordicke nach „Breslow“ auf die Überlebensraten

#### Gesamtüberleben:

Bei der Analyse des Merkmals Tumordicke nach „Breslow“ wurden folgende Überlebenskurven nach dem Kaplan-Meier-Verfahren erstellt:

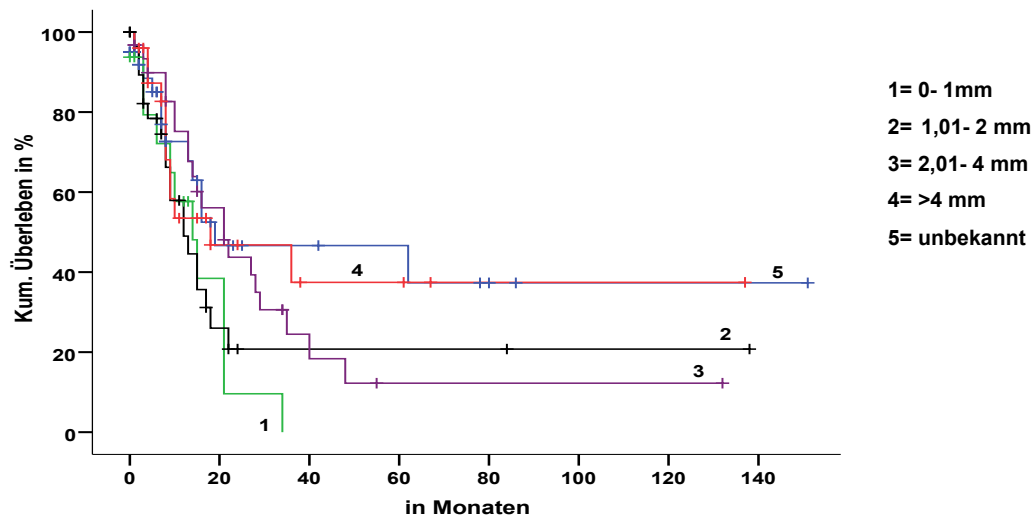


Abb.13: Gesamtüberleben ( $n=143$ ) in Abhängigkeit von der Tumordicke nach „Breslow“: 1= 0- 1mm ( $n_1=16$ ); 2= 1,01- 2 mm ( $n_2=31$ ); 3= 2,01- 4 mm ( $n_3=31$ ); 4= >4 mm ( $n_4=25$ ), 5= keine Angabe ( $n_5=40$ ).

Wie aus der Abb.13 zu entnehmen ist, nahmen die Überlebensraten bei allen Tumordicken bis zu 2 Jahren kontinuierlich ab.

Im späteren Verlauf zeigten sich bei einer Tumordicke von > 4mm sowie bei fehlender Angabe die höchsten Überlebensraten. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einer Tumordicke von 0-2 mm erstaunlicherweise eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit, als diejenigen mit einem Tumordurchmesser von > 2mm.

Betrachtet man den Median, so war dieser mit 21 Monaten bei der Gruppe 3 (2,01-4 mm) am höchsten. Im Vergleich dazu fiel der Median bei der Gruppe 2 (1,01-2mm) mit 12 Monaten am niedrigsten aus.

Beim Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen der Tumordicke konnte ein Breslow (Generalized Wilcoxon) Wert von 4,47 bei einem Freiheitsgrad von 4 errechnet werden. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,34$  und war somit statistisch nicht signifikant.

### *Ereignisfreies Überleben:*

Wie bereits beim Gesamtüberleben beschrieben, fielen auch beim ereignisfreien Überleben die Überlebensraten bis zu 18 Monaten kontinuierlich ab (s.Abb.14).

Die ereignisfreie Überlebensrate lag nach 7 Monaten bei einer Tumordicke von 0-1mm bei 31% und bei 1,01- 2 mm bei 38%.

Bei einem Tumordurchmesser von 2,01- 4 mm lag diese bei 59% und bei > 4mm bei 29%.

Betrachtet man den Median, so war dieser mit 14 Monaten bei der Gruppe 5 (keine Angabe) am höchsten. Im Gegensatz dazu betrug der Median bei einem Tumordurchmesser von > 4mm nur 3 Monate.

Ein Median von 9 Monaten war bei einem Tumordurchmesser zwischen 2,01-4mm und bei einer Tumordicke von 1,01-2mm von 6 Monaten zu berechnen.

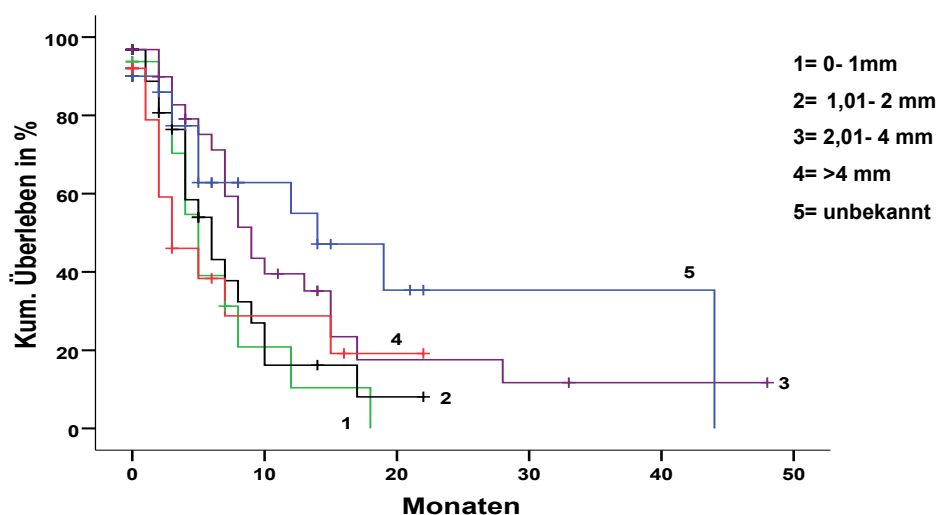


Abb.14: Ereignisfreies Überleben ( $n=143$ ) in Abhängigkeit von der Tumordicke nach „Breslow“: 1= 0- 1mm ( $n_1=16$ ); 2= 1,01- 2 mm ( $n_2=31$ ); 3= 2,01- 4 mm ( $n_3=31$ ); 4= >4 mm ( $n_4=25$ ), 5= keine Angabe ( $n_5=40$ ).

### 3.2.5 Überlebensraten im Rahmen der „first-line-Therapie“ für die Monochemotherapie mit DTIC, DTIC in Kombination mit Interferon, die Polychemotherapie nach dem DBCT- Protokoll und die Biochemotherapie nach dem Legha- Schema

#### Gesamtüberleben:

Es wurden die Überlebensraten von 97 Patienten, die in Rahmen der „first-line-Therapie“ eine Chemotherapie mit DTIC, DTIC in Kombination mit Interferon-  $\alpha$ , die Polychemotherapie nach dem DBCT- Schema oder eine Biochemotherapie nach dem Legha-Protokoll erhalten haben, mit dem Kaplan-Meier-Verfahren analysiert (Abb. 15).

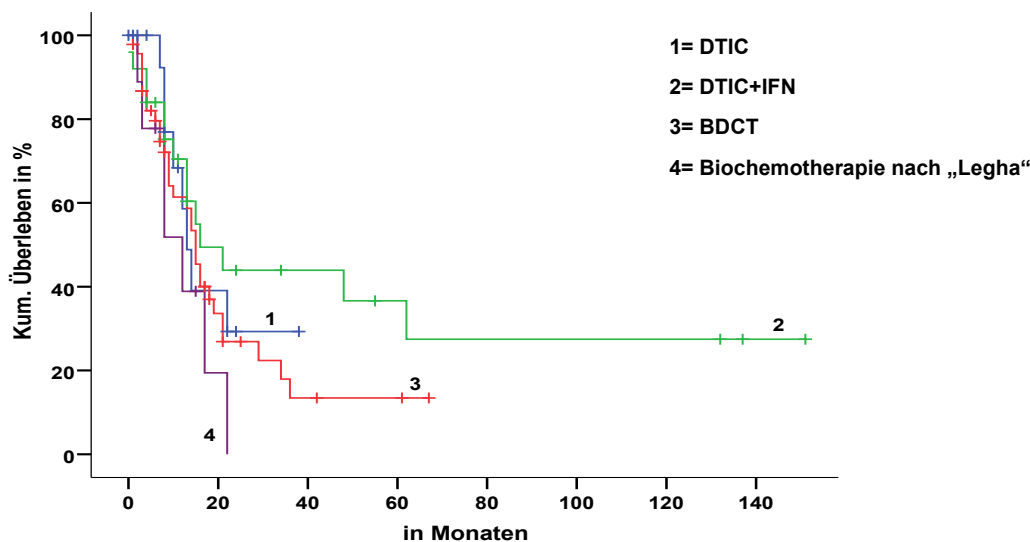


Abb.15: Gesamtüberleben der Patienten ( $n=97$ ) für „first-line-Therapie“ bei der Monotherapie mit DTIC ( $n_1=17$ ), DTIC in Kombination mit Interferon ( $n_2=25$ ), der Polychemotherapie nach „DBCT“ ( $n_3=46$ ) und der Biochemotherapie nach „Legha“ ( $n_4=9$ ).

Die 6-Monate-Überlebensrate war mit 92% bei den Fällen, die eine Monochemotherapie mit DTIC erhielten, am höchsten. Es folgte die Chemotherapie nach DBCT mit 80% und DTIC mit Interferon mit 75%. Bei der Biochemotherapie nach „Legha“ waren nur 52% zu verzeichnen.

Im Weiteren änderte sich der Verlauf der Überlebenskurven (s. Abb.15), so dass die Zweijahresüberlebensrate mit 44% bei der Chemotherapie mit DTIC in Kombination mit Interferon am höchsten zu erheben war.

Bei der Monotherapie mit DTIC lag die Zweijahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 29% und bei der Polychemotherapie mit DBCT bei 27%. Bei der Biochemotherapie nach Legha waren nach 2 Jahren alle Patienten verstorben.

Bei der Chemotherapie mit DTIC in Kombination mit Interferon war die längste Überlebenszeit mit einer Überlebensrate von 27% nach 5 Jahren zu verzeichnen.

Bei diesem Therapieschema war ein Median von 16 Monaten und ein Mittelwert von 56 Monaten zu berechnen.

Der Median bei der Polychemotherapie nach dem DBCT-Schema lag mit 15 Monaten höher als der bei der Monochemotherapie mit DTIC, der 13 Monate betrug. (vgl. Tabelle 12).

Tab.12: Gesamtüberleben der Patienten bei „first-line-Therapie“, bei 1= DTIC (n<sub>1</sub>=17); 2= DTIC in Kombination mit IFN (n<sub>2</sub>=25); 3= DBCT (n<sub>3</sub>=46); 4= Biochemotherapie nach Legha (n<sub>4</sub>=9).

Überlebenszeit	1=DTIC	2=DTIC+IFN	3=DBCT	4=Legha
bis zu ½-Jahr	92 %	75 %	80 %	52 %
Events	1	6	9	4
bis zu 1-Jahr	59 %	60 %	59 %	39 %
Events	5	9	17	5
bis zu 2-Jahren	29 %	44 %	27 %	0 %
Events	8	12	28	7
bis zu 5-Jahres-Üw.	--	27 %	--	---
Events	--	15	--	--
<b>Gesamt-Events: 60</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>31</b>	<b>7</b>
Mittelwert ± SD	19,718 ± 3,726	56,341 ± 14,62	21,398 ± 3,524	11,768 ± 2,644
CI (U-O)	12,416 - 27,020	27,690 ± 84,992	14,490 – 28,305	6,587- 16,950
Median ± SD	13,000 ± 1,534	16,000 ± 5,371	15,000 ± 1,281	12,000 ± 4,009
CI (U-O)	9,994 - 16,006	5,473 – 26,527	12,488 – 17,512	12,600-17,400

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen:

- Log-Rank-Test:  $\chi^2 = 4,124$ ; df = 3; p = 0,248
- Breslow-Test:  $\chi^2 = 2,401$ ; df = 3; p = 0,493
- Tarone-Ware:  $\chi^2 = 3,052$ ; df = 3; p = 0,384

Der berechnete Breslow-Test lag bei 2,4 (Freiheitsgrad von 3). Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit war mit p=0,49 statistisch nicht signifikant.

#### Ereignisfreies Überleben:

Die 5-Monate ereignisfreie Überlebensrate war mit 66% bei den Fällen, die eine Polychemotherapie nach dem DBCT- Protokoll bekommen haben, am höchsten. Es folgte die Monochemotherapie mit DTIC, die bei 59%, und DTIC mit Interferon, die bei 56% lag. Bei der Biochemotherapie nach „Legha“ waren lediglich 44% zu verzeichnen (s.Abb.16).



Im Verlauf fiel die ereignisfreie Überlebenskurve bei der Chemotherapie nach DBCT bis zu einem Jahr auf die Hälfte ab (32%). Nach 1,5 Jahren betrug diese nur noch 12%.

Im Gegensatz dazu lag die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Monotherapie mit DTIC nach 1,5 Jahren bei 30%.

Die höchsten ereignisfreien Überlebensraten mit einer 4-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 16,2% zeigten sich jedoch bei der Chemotherapie mit DTIC in Kombination mit Interferon.

Die schlechteste ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit war erneut bei der Biochemotherapie nach „Legha“ zu erheben, bei der in der Zeit von 1,5 Jahren diese auf 0% abfiel.

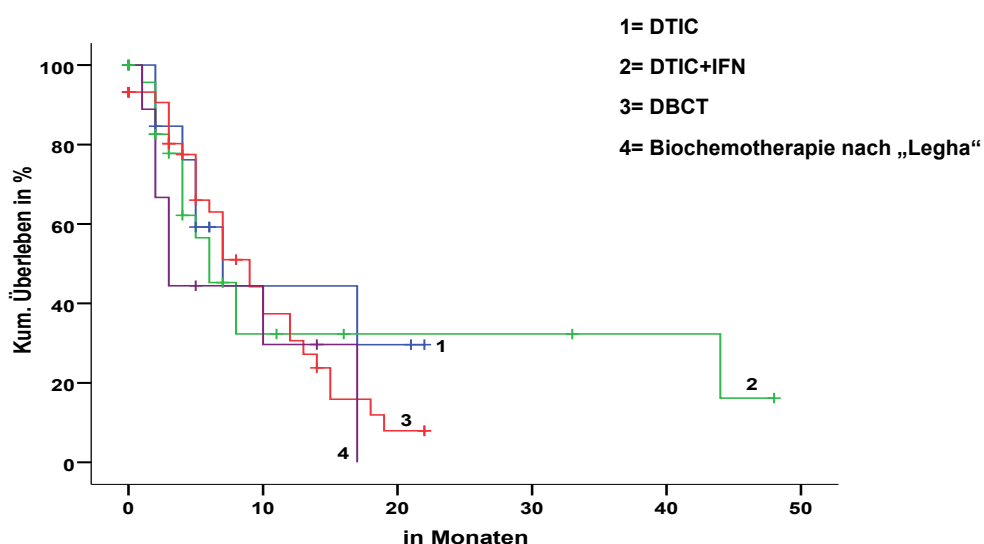


Abb.16: Ereignisfreies Überleben der Patienten (n=97) in Rahmen der „first-line-Therapie“ bei 1=DTIC (n<sub>1</sub>=17); 2= DTIC in Kombination mit IFN (n<sub>2</sub>=25); 3= DBCT (n<sub>3</sub>=46); 4=Biotherapie nach Legha (n<sub>4</sub>=9).

Mit 7 Monaten war der Median bei der Chemotherapie nach dem DBCT–Schema sowie der Monotherapie mit DTIC am höchsten, s. Tbl. 13.

Bei der Chemotherapie mit DTIC in Kombination mit Interferon lag der Median bei 6 Monaten.

Der niedrigste Median mit 3 Monaten war bei der Chemotherapie nach „Legha“ zu analysieren (vgl. Tabelle 13).

Der berechnete Breslow-Test Wert betrug bei dieser Variabel einen Wert von 2,04 bei einem Freiheitsgrad von 3. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,56$  und war somit statistisch nicht signifikant.

*Tab.13: Ereignisfreies Überleben der Patienten bei First-line-Therapie Chemotherapie, bei 1=DTIC ( $n_1=17$ ); 2= DTIC in Kombination mit IFN ( $n_2=25$ ); 3= DBCT ( $n_3=46$ ); 4=Biotherapie nach Legha ( $n_4=9$ ).*

Überlebenszeit	1=DTIC	2=DTIC+IFN	3=DBCT	4=Legha
bis zu 5 Monaten	59 %	56 %	66 %	44 %
Events	6	9	13	5
bis zu 1-Jahr		32%	31 %	30%
Events		13	24	6
bis zu 1,5-Jahre	30 %		12 %	0 %
Events	7		29	7
bis zu 4-Jahres-Üw.	--	16,2 %	--	---
Events	--	14	--	--
<b>Gesamt-Events: 58</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>30</b>	<b>7</b>
Mittelwert $\pm$ SD	11,56 $\pm$ 2,62	17,93 $\pm$ 4,64	9,5 $\pm$ 1,06	7,74 $\pm$ 2,42
CI (U-O)	6,43 – 16,69	8,83 $\pm$ 27,03	7,41 – 11,58	3- 12,48
Median $\pm$ SD	7 $\pm$ 2,25	6 $\pm$ 1,41	7 $\pm$ 1,36	3 $\pm$ 0,79
CI (U-O)	2,6 – 11,4	3,23 – 8,77	6,33 – 11,67	1,54- 4,46

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen:

- Log-Rank-Test:  $\chi^2 = 1,564$ ; df = 3; p = 0,668
- Breslow-Test:  $\chi^2 = 2,040$ ; df = 3; p = 0,564
- Tarone-Ware:  $\chi^2 = 1,582$ ; df = 3; p = 0,664

### 3.2.6 Einfluss der chirurgischen Intervention auf die Überlebensraten

#### *Gesamtüberleben:*

Nach erfolgter Resektion der Filiae betrug die Überlebensrate nach 7 Monaten 87% und bei den Patienten ohne Resektion 67%.

Die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit belief sich nach durchgeführter chirurgischer Intervention auf 68%, gegenüber 50% bei fehlender Resektion.

Nach beinahe 2 Jahren war, nach durchgeführter Operation, eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 37% und ohne Resektion eine von 27% zu erheben (s.Abb.17).

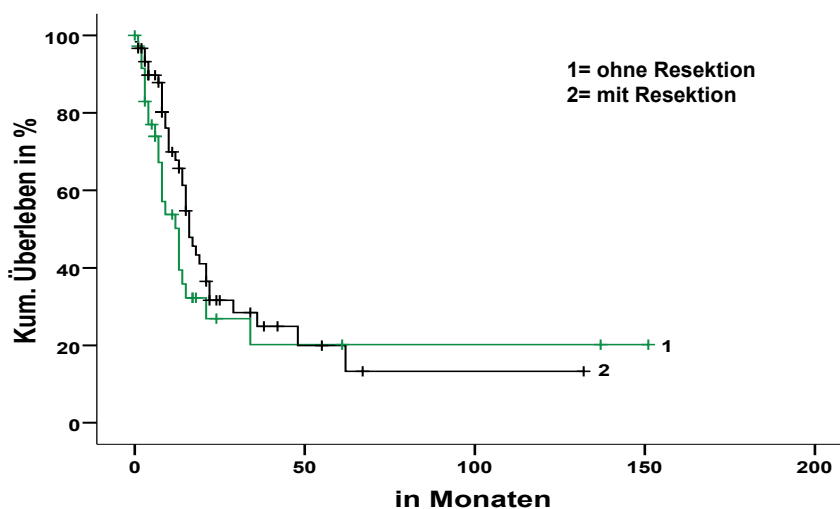


Abb.17: Gesamtüberleben ( $n=97$ ) in Bezug auf die chirurgische Intervention (1=ohne Resektion ( $n_1=37$ ), 2=mit Resektion ( $n_2=60$ )) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten nach durchgeführter Resektion bei 16 Monaten und der Mittelwert bei 34 Monaten. Bei den Patienten ohne Resektion betrug der Median 13 Monate und der Mittelwert 39 Monate.

Der Breslow Wert lag bei 4,38 bei einem Freiheitsgrad. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,036$  und war somit statistisch signifikant.

Betrachtet man das Resultat der durchgeführten Resektion, so liegt die Einjahresüberlebenszeit bei vollständiger Resektion ( $R_0$ ) bei 67% versus 61 % bei unvollständiger Resektion (Abb. 18).

Nach ca. 2 Jahren fällt die Überlebensrate auf 33% bei vollständiger Resektion versus 28% bei unvollständiger Operation.

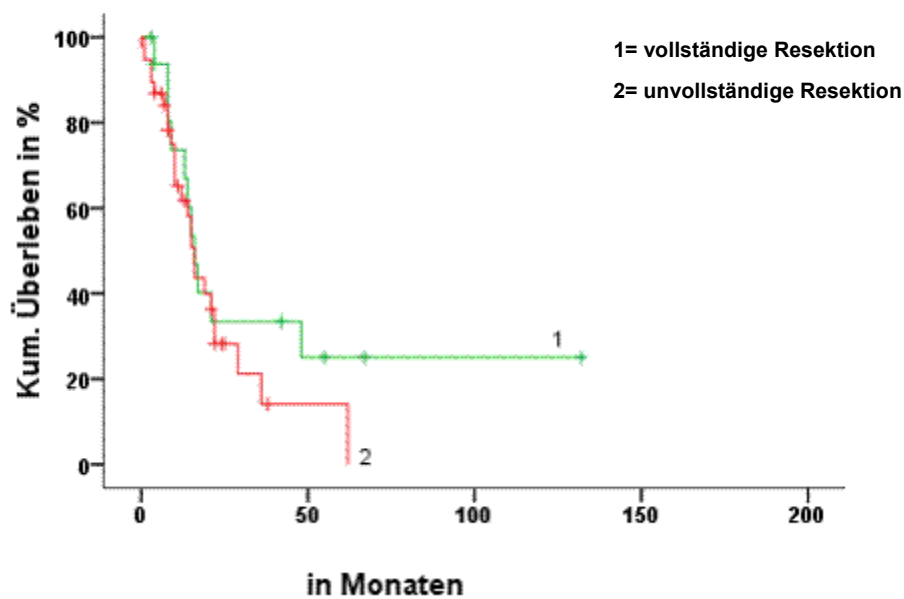


Abb.18: Gesamtüberleben ( $n=97$ ) in Bezug auf die chirurgische Intervention (1= vollständige Resektion ( $n_1=17$ ), 2=unvollständige Resektion ( $n_2=38$ ) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Die mediane Überlebenszeit lag bei vollständiger wie auch unvollständiger Resektion bei 16 Monaten. Der Mittelwert betrug 45 Monaten bei vollständiger Resektion versus 21 Monate bei unvollständiger Resektion.

Der Breslow Wert lag bei 2,34 bei 2 Freiheitsgraden. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,31$  und war somit statistisch nicht signifikant.

### Ereignisfreies Überleben:

Die ereignisfreie Überlebensrate bei den Patienten nach durchgeführter Resektion der Metastasen lag nach 7 Monaten bei 57% und bei Patienten ohne Resektion bei 29%.

Die ereignisfreie Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug nach durchgeführter chirurgischer Intervention 40%, gegenüber 18% bei fehlender Resektion (Abb.19).

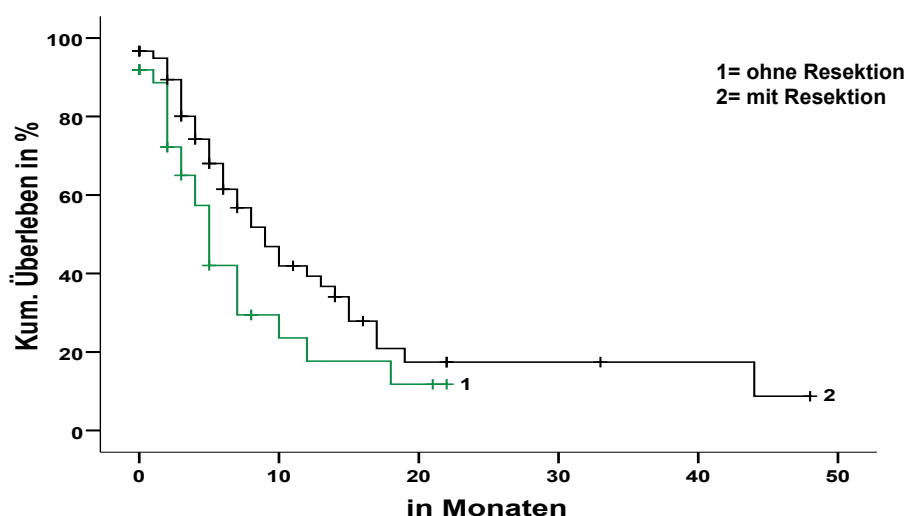


Abb.19: Ereignisfreies Überleben der Patienten in Bezug auf die chirurgische Intervention 1=ohne Resektion ( $n_1=37$ ), 2= mit Resektion ( $n_2=60$ ) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Nach erfolgter chirurgischer Intervention lag der Median bei 9 Monaten und der Mittelwert bei 14 Monaten. Wurde keine Resektion durchgeführt so lag der Median bei 5 Monaten und der Mittelwert bei 7 Monaten.

In diesem Fall lag der Log Rank Wert bei 3,49 bei einem Freiheitsgrad. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,06$  und war somit statistisch nicht signifikant.

Bei der vollständigen Resektion ( $R_0$ ) war nach 8 Monaten ein ereignisfreies Überleben von 36% versus 53% bei unvollständiger Resektion.

Die ereignisfreie Einjahresüberlebenszeit lag bei vollständiger Resektion ( $R_0$ ) bei 19% versus 41% bei unvollständiger Resektion.

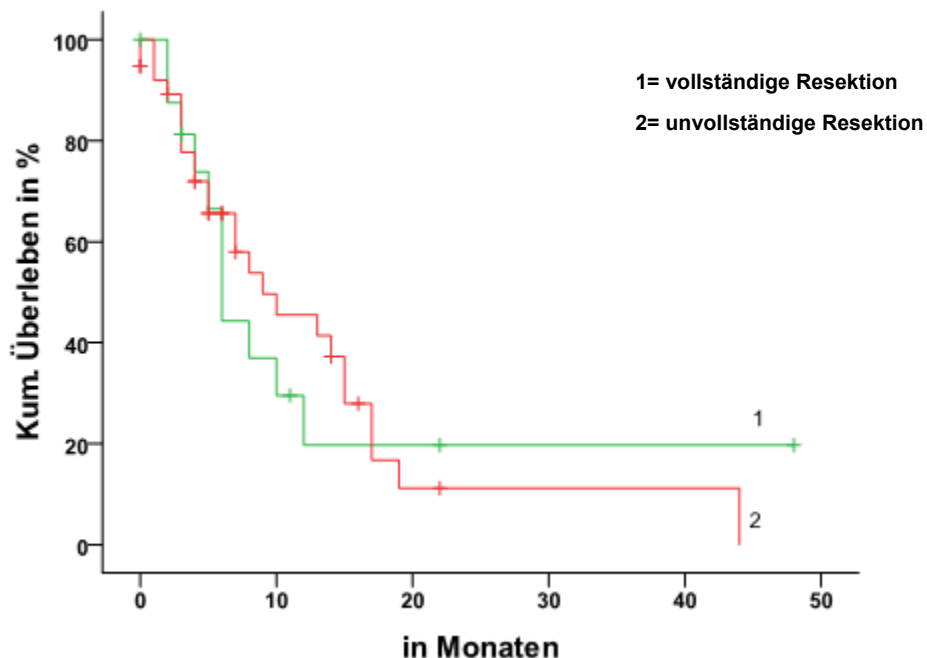


Abb.20: Ereignisfreies Überleben ( $n=97$ ) in Bezug auf die chirurgische Intervention (1= vollständige Resektion ( $n_1=17$ ), 2=unvollständige Resektion ( $n_2=38$ )) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit lag bei vollständiger Resektion ( $R_0$ ) bei 6 Monaten und bei unvollständiger Resektion bei 9 Monaten. Der Mittelwert betrug 14 Monate bei vollständiger Resektion versus 13 Monate bei unvollständiger Resektion.

Der Breslow Wert lag bei 2,64 bei 2 Freiheitsgraden. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,32$  und war somit statistisch nicht signifikant.

### 3.2.7 Einfluss der Bestrahlung auf die Überlebensraten

#### *Gesamtüberleben:*

Die Überlebensrate der Patienten, die bestrahlt wurden, lag nach 6 Monaten bei 84% und fiel damit etwas günstiger aus als bei den Fällen ohne Bestrahlung (77%).

Später zeigte sich ein entgegengerichteter Verlauf. Bereits nach einem Jahr lag die Überlebensrate, bei den Patienten ohne Bestrahlung noch bei 59%, im Gegensatz dazu sank sie bei den Patienten, die bestrahlt wurden, auf 54% ab.

Die Zweijahresüberlebensrate pendelte sich dann bei den bestrahlten Metastasen auf 21% und bei den nicht bestrahlten auf 37% ein (Abb.21).

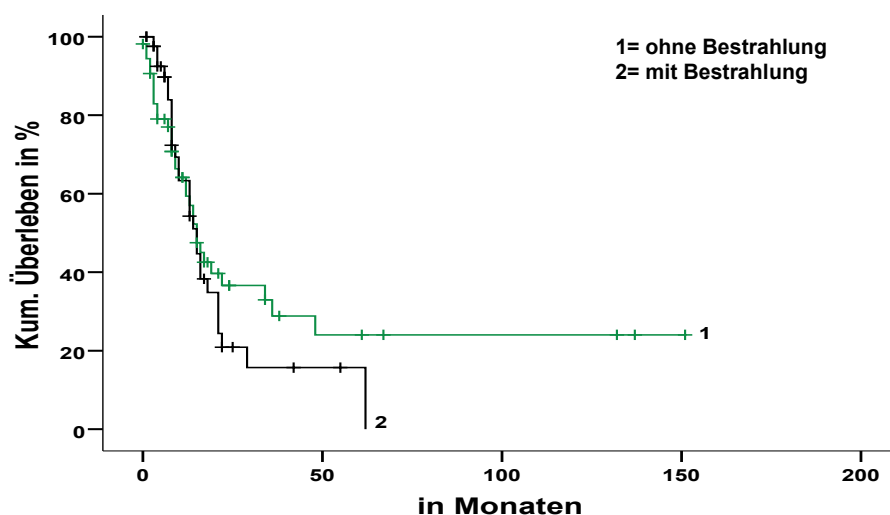


Abb.21: Gesamtüberleben der Patienten ( $n=97$ ) in Bezug auf die Bestrahlung (1=ohne Bestrahlung ( $n_1=54$ ), 2=mit Bestrahlung ( $n_2=43$ )) bei der „first-line-Therapie“.

Der Median war mit 15 Monaten bei beiden Kollektiven gleich. Der Mittelwert lag bei den Patienten ohne Bestrahlung bei 47 Monaten, bei denen mit Bestrahlung bei 21 Monaten.

Der Breslow-Test Wert betrug bei dieser Variabel 0,8 bei einem Freiheitsgrad. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,77$  und war somit statistisch nicht signifikant.

### Ereignisfreies Überleben:

Betrachtet man das ereignisfreie Überleben der Patienten, bei denen im Rahmen der „first-line-Therapie“ eine Bestrahlung durchgeführt wurde, so erhält man einen ähnlichen Kurvenverlauf wie beim Gesamtüberleben (Abb. 22).

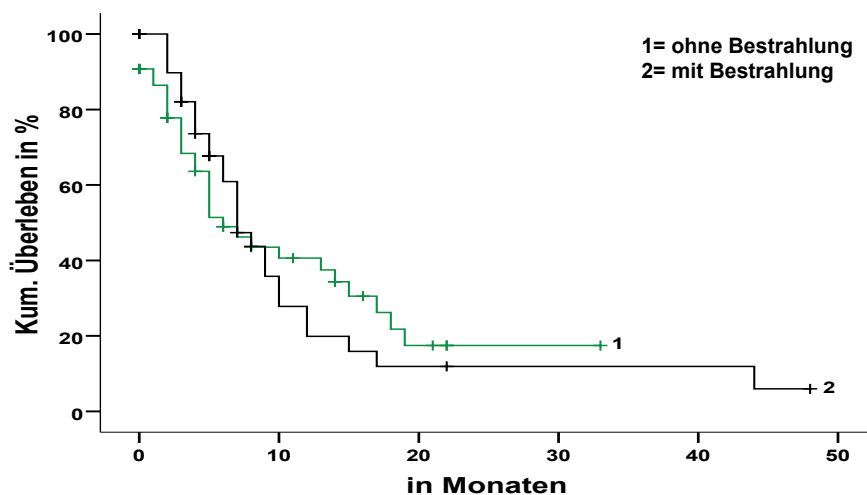


Abb.22: Ereignisfreies Überleben der Patienten (n=97) in Bezug auf die Bestrahlung (1=ohne Bestrahlung (n<sub>1</sub>=54), 2=mit Bestrahlung (n<sub>2</sub>=43 )) bei der „first-line-Therapie“.

Bis zum sechsten Monaten verlief die Überlebenskurve zum Vorteil der Patienten, die bestrahlt wurden.

Nach 1 Jahr sind die Patienten, bei denen keine Bestrahlungstherapie durchgeführt wurde, im Vorteil (Überlebenswahrscheinlichkeit von 38% ohne Bestrahlung, gegenüber 20% mit Bestrahlung).

Der Mittelwert lag bei beiden bei 11 Monaten. Der Median lag bei den bestrahlten Patienten bei 7 Monaten, bei den nicht bestrahlten bei 6 Monaten.

Der Breslow-Test Wert betrug einen Wert von 1,1 bei einem Freiheitsgrad. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,28$  und war somit statistisch nicht signifikant.



Bei der Berechnung der Überlebensraten bei Patienten mit oder ohne Bestrahlung der Hirnfiliae betrug die 1 Jahres-Überlebensrate nach der Bestrahlung 56% in Vergleich ohne Bestrahlung 48%.

Der Median lag bei den Fällen mit der Radiatio bei 18 Monaten und ohne bei 12 Monaten (Abb. 23).

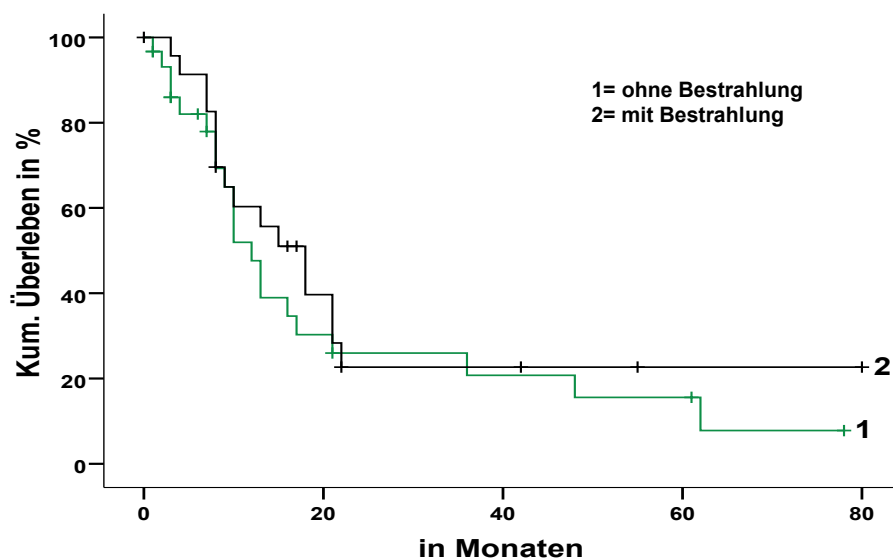


Abb.23: Gesamtüberleben der Patienten (n=54) mit Hirnmetastasen in Bezug auf die Bestrahlung (1=ohne Bestrahlung (n<sub>1</sub>=30), 2=mit Bestrahlung (n<sub>2</sub>=24)) bei der „first-line-Therapie“.

### 3.2.8 Einfluss des Metastasierungsmusters auf die Überlebensraten

#### Gesamtüberleben:

Wie aus dem Kap. 2 zu entnehmen, wurde das Metastasierungsmuster nach  $M_1$  (Haut-, Subkutis-, Lymphknoten- und/ oder Lungenmetastasen) und  $M_2$  (alle anderen viszerale Metastasen) untersucht.

Die Jahresüberlebensrate bei den Patienten mit einem Metastasierungsmuster nach  $M_1$  lag mit 82% höher als die bei  $M_2$  die 56% betrug.

Nach 2 Jahren war die Überlebensrate bei  $M_1$  auf 68%, im Vergleich zu  $M_2$  auf 24%, gesunken.

Der Median lag beim Metastasierungsmuster nach  $M_1$  bei 29 Monaten, der Mittelwert bei 79 Monaten. Bei  $M_2$  betrug der Median 14 und der Mittelwert 29 Monate (Abb. 24).

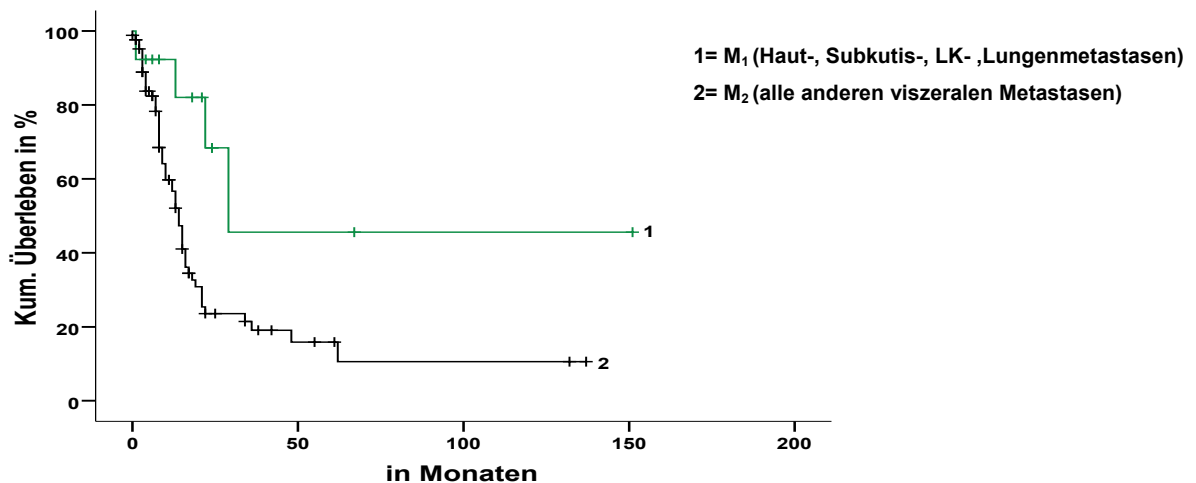


Abb.24: Gesamtüberleben ( $n=97$ ) in Abhängigkeit vom Metastasierungsmuster,  $M_1$  ( $n=13$ ) und  $M_2$  ( $n=84$ ) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Der berechnete Log Rank-Wert betrug bei dieser Variabel 6,35 bei einem Freiheitsgrad von 1. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,01$  und war somit statistisch signifikant.

### *Ereignisfreies Überleben:*

Bei den Patienten mit einem Metastasierungsmuster nach  $M_1$  lag die ereignisfreie Überlebensrate mit 82% deutlich höher als diejenige bei  $M_2$  (55%). Nach ca. 1,5 Jahren fiel die ereignisfreie Überlebensrate bei  $M_1$  auf beinahe die Hälfte, und zwar auf 46%. Im Vergleich dazu war bei  $M_2$  ein Abstieg der ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit auf ein Drittel, und zwar auf 16%, zu verzeichnen (Abb. 25)

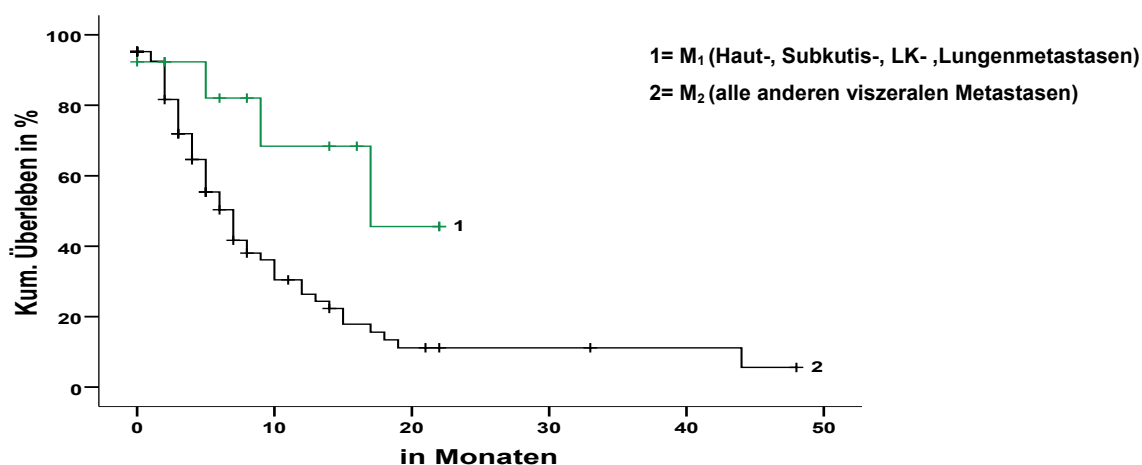


Abb.25: Ereignisfreies Überleben ( $n=97$ ) in Abhängigkeit vom Metastasierungsmuster,  $M_1$  ( $n_1=13$ ) und  $M_2$  ( $n_2=84$ ).

Beim Metastasierungsmuster nach  $M_1$  liegt der Median bei 17 Monaten, bei den Patienten mit  $M_2$  bei 7 Monaten.

Beim Metastasierungsmuster nach  $M_1$  ist ein Mittelwert von 15 Monaten und bei  $M_2$  von 11 Monaten zu erheben.

Der berechnete Log Rank-Wert betrug bei dieser Variabel 5,69 bei einem Freiheitsgrad von 1. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,01$  und war somit statistisch signifikant.

### 3.2.9 Einfluss der zerebralen Metastasierung auf die Überlebensraten

#### *Gesamtüberleben:*

Bei nachgewiesenen zerebralen Filiae betrug die Überlebensrate nach 6 Monaten 76%, beim fehlenden Nachweis von Hirnmetastasen lag diese bei 85%.

Nach 12 Monaten war bei den Patienten mit diagnostizierten zerebralen Metastasen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50% und bei denjenigen ohne Hirnmetastasierung eine von 71% zu erheben.

Im weiteren Verlauf pendelte sich die Zweijahresüberlebensrate bei den zerebralen Filiae auf 20 % und bei denen ohne Hirnfiliae auf 39%, ein (Abb. 26).

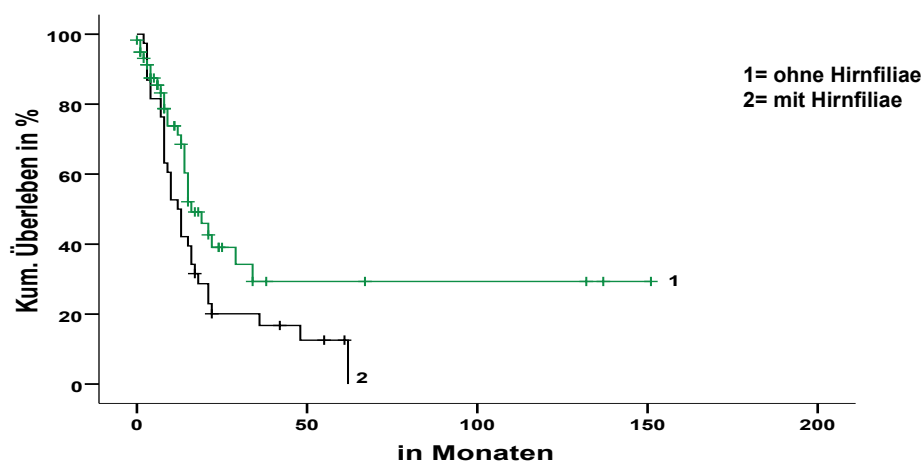


Abb.26: Gesamtüberleben der Patienten (n=97) in Bezug auf den Hirnmetastasen (1= ohne zerebrale Metastasen (n<sub>1</sub>=72), 2= mit zerebralen Metastasen (n<sub>2</sub>=25 )) im Rahmen „first-line-Therapie“.

Es war ein Median von 12 Monaten beim Kollektiv mit Hirnmetastasen und bei denjenigen ohne Hirnfilialisierung ein von 16 Monaten zu verifizieren.

Der Log Rank Wert betrug 4,27, bei einem Freiheitsgrad von 1, die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei p = 0,03 und war somit statistisch signifikant.

### Ereignisfreies Überleben:

Die ereignisfreie Überlebensrate lag nach 6 Monaten bei nachgewiesenen Hirnfiliae bei 31%, bei den Patienten ohne Hirnmetastasen betrug diese 58%. Nach 12 Monaten war bei den Patienten mit diagnostizierten Metastasen eine ereignisfreie Überlebensrate von 16% und bei denjenigen ohne Hirnmetastasierung von 41% zu erheben (Abb.27).

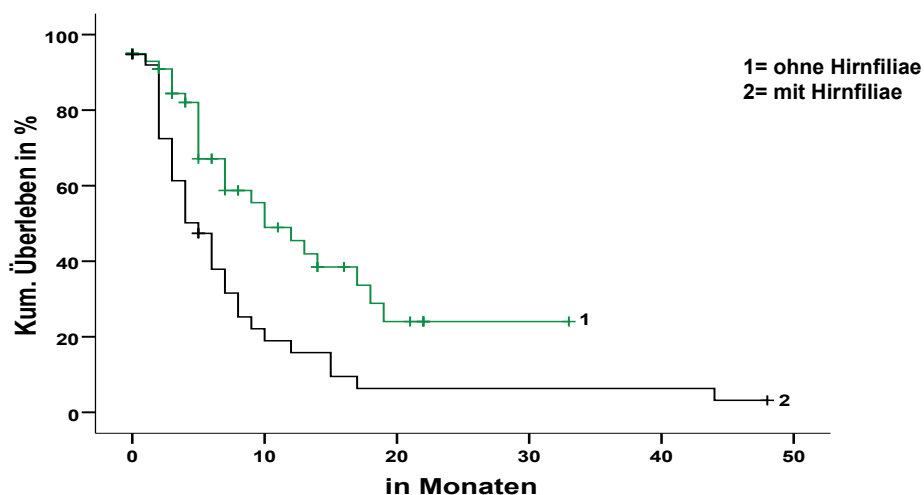


Abb.27: Ereignisfreies Überleben der Patienten (n=97) in Bezug auf zerebrale Metastasen, 1= ohne zerebrale Metastasen (n<sub>1</sub>=75), 2= mit zerebralen Metastasen (n<sub>2</sub>=22) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Bei den Patienten ohne Hirnmetastasen war ein Median von 10 Monaten und beim Kollektiv mit Hirnfiliae ein Median von 5 Monaten zu berechnen.

Der Log Rank Wert betrug 9,74, bei einem Freiheitsgrad Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei p = 0,002 und war somit statistisch signifikant.

### 3.2.10 Einfluss der ossären Metastasierung auf die Überlebensraten

#### *Gesamtüberleben:*

Bei nachgewiesener Knochenmetastasierung betrug die Überlebensrate nach 6 Monaten 74%, bei fehlender ossärer Beteiligung lag diese bei 82%.

Im Verlauf von 12 Monaten war bei den Patienten mit Knocheninfiltration eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50% und bei denjenigen ohne Knochenmetastasierung eine von 64% zu erheben (Abb. 28).

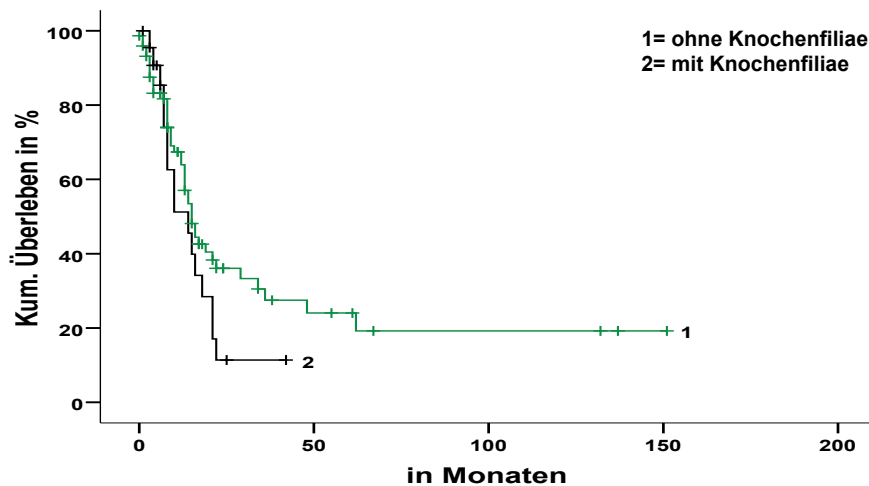


Abb.28: Gesamtüberleben der Patienten ( $n=97$ ) in Bezug auf die Knochenmetastasen 1= ohne ossäre Metastasen ( $n_1=74$ ), 2= mit ossären Metastasen ( $n_2=23$ ) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Bei den Patienten ohne Knochenmetastasen war ein Median von 15 Monaten und bei denjenigen mit Knochenmetastasen ein Median von 14 Monaten zu verifizieren.

Der Breslow Test betrug einen Wert von 0,49 bei einem Freiheitsgrad. Die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p = 0,48$  und war somit statistisch nicht signifikant.

### *Ereignisfreies Überleben:*

Die ereignisfreie Überlebensrate betrug bei ossären Filiae, nach 6 Monaten 46%, beim fehlenden Nachweis von Knochenmetastasen 53%.

Das ereignisfreie Überleben nach 1 Jahr lag bei 19% bei nachgewiesener und bei 34% bei fehlender ossärer Metastasierung (Abb. 29).

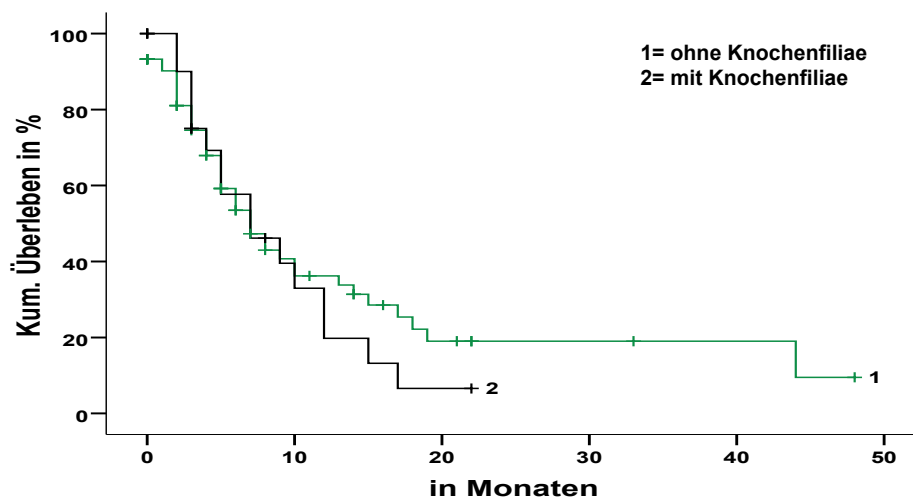


Abb.29: Ereignisfreies Überleben der Patienten (n=97) in Bezug auf die Knochenmetastasen (1=ohne ossäre Metastasen (n<sub>1</sub>=74), 2=mit ossären Metastasen (n<sub>2</sub>=23)) im Rahmen der „first-line-Therapie“.

Der Median lag bei beiden Gruppen bei 7 Monaten. Der Mittelwert lag bei dem Patientenkollektiv mit ossären Metastasen bei 8 Monaten, bei fehlenden Nachweis bei 14 Monaten.

Der Wert des Breslow Tests lag bei 0,41 bei einem Freiheitsgrad von 1, die dazu gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei p = 0,84 und war somit statistisch nicht signifikant.

#### **4. Diskussion**

Das maligne Melanom gehört in Deutschland zu den 10 häufigsten Tumoren mit einer weltweit steigenden Inzidenz um 3% pro Jahr. Die Mortalität ist dennoch konstant (Freise and Schadendorf 2009), was auf eine effektive Früherkennung dünner Tumore mit anschließender Resektion zurückzuführen sein könnte, da die Überlebensrate bei dünnen Tumoren deutlich über 80 % liegt.

Im Gegensatz dazu ist beim metastasierten malignen Melanom im Stadium IV trotz vielfältiger Therapieoptionen seit Jahrzehnten kein wesentlicher Fortschritt bezüglich einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit erreicht worden. Die Therapie im Stadium IV ist aktuell als palliativ anzusehen und stellt somit den behandelnden Arzt auch zukünftig vor große Herausforderungen.

Im Vordergrund der Diskussion soll die vergleichende Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf das Gesamt- sowie ereignisfreie Überleben des untersuchten Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur stehen. Analysiert wurden alle Patienten (n=92), die im Zeitraum von 1995-2005 mit nachgewiesenem malignen Melanom im Stadium IV an der Klinik und Poliklinik der Dermatologie des Universitätsklinikums Münster, im Rahmen der „first-line-Therapie“ eine Chemotherapie erhalten haben.

Bei der Auswertung der Daten erfolgte eine Konzentration auf die 4 gängigsten Chemotherapieschema, wie die Monotherapie mit Dacarbazin (n=17), der Kombinationstherapie Dacarbazin mit Interferon- $\alpha$  (n=25), der Polychemotherapie (Cisplatin, DTIC, BCNU, Tamoxifen, n=46) und der Biochemotherapie (Cisplatin, DTIC, Interferon- $\alpha$ , Interleukin-2 und Vinblastin, n=9).

Darüber hinaus wird im Literaturkontext auf die Eignung der Merkmale Alter, Geschlecht, Tumordaten sowie Metastasierungsmuster, Radiatio und Resektion als prognostische Faktoren eingegangen.



#### **4.1 Gesamt- und ereignisfreies Überleben des Gesamtkollektivs**

Die von 7972 Patienten im Stadium IV berechneten 1-Jahres-Überlebensraten, die für die AJCC- Klassifikation (2002) ausschlaggebend waren, lagen bei 62% für M1a, 53% für M1b und 33% für M1c (Balch, M. et al. 2009).

Obwohl in der vorliegenden Arbeit, die vom AJCC-Komitee vorgegebenen Metastasierungskategorien M1c und M1b in M<sub>1</sub> (Haut-, Subkutis-, Lymphknoten- und/oder Lungenmetastasen; n=13), aufgrund der ansonsten zu geringen Fallzahlen, zusammengefasst wurden, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate mit 82% über der von AJCC berechneten 1-Jahres-Überlebensrate für ausschließlich M1a (53%). Ebenso liegt die hier berechnete Überlebenszeit von 56% bei Patienten mit einer erhöhten Tumorlast (M<sub>2</sub>: alle anderen viszerale Metastasen, n=84) deutlich über der in der Literatur angegebenen für M1c von 33% (Balch, M. et al. 2009).

Analysiert man das Gesamtüberleben von allen in der Arbeit untersuchten Patienten (n=143) mit einem malignem Melanom im Stadium IV, so wird eine 1-Jahres-Überlebensrate von 62% errechnet. Dieses hoch errechnete Gesamtüberleben ist erstaunlicherweise zu dem M1a- Stadium der AJCC (62%) analog. Vergleichbare Daten für das Gesamtüberleben im Stadium IV werden von der AJCC nicht angegeben. Aufgrund der durchschnittlich schlechten Prognose im Stadium IV wird jedoch diskutiert, ob eine Unterteilung (M1a-M1c) in diesem Stadium sinnvoll ist (Balch, M. et al. 2009).

Auch andere in der Literatur beschriebenen Überlebensraten fallen wesentlich schlechter aus (Barth, A. et al. 1995; Brand, U. et al. 1997; Freise and Schadendorf 2009). An der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen wurde zum Beispiel eine multivariate Analyse von 442 Patienten mit einem malignem Melanom im Stadium IV durchgeführt. Die mediane Überlebensrate lag bei 7 Monaten und das 5-Jahres-Überleben bei 6,7% (Brand, U. et al. 1997). Im Vergleich dazu lag die in dieser Arbeit berechnete mediane Überlebensrate bei 16±1,8 Monaten mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 20%.

Die Arbeitsgruppe von Barth, die die Überlebensraten von 1521 Patienten untersuchte, hat ein ähnliches Ergebnis mit einem medianen Überleben von 7,5 Monaten und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 6% berechnen können

(Barth, A. et al. 1995).

Diese sich hieraus kristallisierte erhebliche Diskrepanz zwischen den hier hoch berechneten Überlebensraten im Vergleich mit denen in der Literatur beschriebenen, könnte einerseits an der retrospektiven Datenerhebung liegen. Zum anderen wies das vorliegende Patientenkollektiv viele Primärtumoren mit einer Lokalisation an den Extremitäten (n=56) sowie unbekanntem Primarius (n=20) auf, welche eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen (s. Kap.: 3.2.3.). Letztendlich ist nicht auszuschließen, dass in dem Datensatz Patienten mit einem fälschlich angenommenem Stadium IV enthalten sind. Weitere mögliche Erklärungsversuche sind dem Kapitel 4.8 Limitationen bei der vorliegenden Arbeit zu entnehmen.

Die schlechten Überlebensraten im Stadium IV dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass es immer wieder Langzeitüberlebende mit einer Fernmetastasierung gibt. So wurden an der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik im Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universitätsklinik Berlin von insgesamt 263 Patienten im Stadium IV 22 Fälle speziell nach ihrem Langzeitüberleben von über 24 Monaten ausgesucht und analysiert. Es wurde eine mediane Gesamtüberlebensrate von 33 Monaten errechnet (Garbe and C. 1996). In der Hautklinik Minden wurde bei 11 Langzeitüberlebenden eine Gesamtüberlebensrate von sogar 38-149 Monaten errechnet (Mohme, Tentrup et al. 2009). Da es sich in diesem Fall nur um Langzeitüberlebende handelt, weichen diese Werte verständlicherweise gravierend von den publizierten Medianwerten (Balch, M. et al. 2009) ab.

Auch unter den hier analysierten Patienten befanden sich 16 Langzeitüberlebende mit Überlebensraten zwischen 38 und max. 51 Monaten. Dabei war nur bei 3 der 16 Langzeitüberlebenden als Ereignis der Tod zu dokumentieren. Die restlichen Patienten waren „lost to follow up“.

## **4.2 Überlebensraten nach Chemotherapie, die im Rahmen der „first-line-Therapie“ gegeben wurden**

Analysiert und mit der aktuellen Literatur verglichen, wurden die 4 am häufigsten in dem Zeitraum von 1995-2005 an der Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Münster verwendeten Chemotherapieschemata: die Monochemotherapie mit Dacarbazin, die Kombinationstherapie Dacarbazin mit Interferon, die Polychemotherapie mit Cisplatin, Dacarbazin, BCNU, Tamoxifen sowie die Biochemotherapie mit Dacarbazin, Interferon alpha, Interleukin-2, Cisplatin und Vinblastin.

Die 1-Jahres-Überlebensrate der untersuchten Chemotherapiegruppen, die im Rahmen einer „first-line-Therapie“ gegeben wurden, war im Gegensatz zu der Biochemotherapie (39%) bei allen in dieser Arbeit untersuchten Chemotherapieschemata relativ ausgewogen (59% bei Dacarbazin, 60% bei Dacarbazin mit Interferon- $\alpha$  und 59% bei „DBCT“). Im Verlauf sank diese bis zum zweiten Jahr auf 29% in der DTIC-Gruppe, 44% in der DTIC +IFN- $\alpha$ -Gruppe und 27% in der DBCT-Gruppe ab. Bei der Biochemotherapie waren innerhalb von 2 Jahren sämtliche Patienten verstorben.

In der Literatur kann die mediane Überlebensrate, angegeben in Monaten, als der beste Vergleichswert betrachtet werden. In unserem Patientenkollektiv unterschieden sich die medianen Überlebensraten nicht signifikant voneinander. Bei der Monotherapie mit DTIC lag diese bei  $13 \pm 1,54$  Monaten ( $n=17$ ), bei der Kombinationstherapie DTIC mit Interferon IFN- $\alpha$  bei  $16 \pm 5,37$  Monaten ( $n=25$ ), bei der Polychemotherapie (DBCT: Cisplatin, DTIC, BCNU, Tamoxifen) bei  $15 \pm 1,28$  Monaten ( $n=46$ ) und bei der Biochemotherapie mit DTIC, IFN, Il-2, Cisplatin, Vinblastin war diese bei  $12 \pm 4,01$  Monaten ( $n=9$ ) zu erheben.

In der Literatur ist eine Fülle von randomisierten Studien im Stadium IV des malignen Melanoms publiziert. Im Folgendem wird auf wesentliche Arbeiten im Bezug auf die von uns untersuchten Therapieschemata eingegangen.

Die Arbeitsgruppe von Middleton führte einen Vergleich der Ansprechrate und des Gesamtüberlebens beim malignem Melanom im Stadium IV von Patienten, die mit der Polychemotherapie nach DBCT (DTIC, BCNU, Cisplatin und Tamoxifen) oder DTIC in Kombination mit Interferon behandelt wurden. Die mediane Überlebensrate von 199 gegenüber 202 Tagen (ca. 6,6 Monate) war in beiden Gruppen beinahe ausgeglichen. Die 1-Jahres Überlebensrate war mit 30,6 % bei der Therapie mit DTIC und Interferon gegenüber der Polychemotherapie nach „DBCT“ mit 22,6% überlegen. In der DBCT- Gruppe waren zusätzlich größere Nebenwirkungen mit längeren Krankenhausaufenthalten notwendig.

Vergleichend dazu lagen die in dieser Arbeit für die Kombinationstherapie DTIC mit Interferon IFN- $\alpha$  mit  $16\pm 5,37$  Monaten und die für die Polychemotherapie (DBCT: Cisplatin, DTIC, BCNU, Tamoxifen) mit  $15\pm 1,28$  Monaten analysierten Überlebensraten ebenfalls nah beieinander.

Wie auch in der vorliegenden Arbeit konnte die Arbeitsgruppe von Falkson bei der Kombination von Dacarbazin mit Interferon alpha eine Verbesserung der Ansprechrate sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielen. In dieser prospektiv randomisierten Studie haben 36 Patienten DTIC und 37 Patienten DTIC in Kombination mit Interferon bekommen. Die mediane Überlebensrate für die Kombinationstherapie lag bei 16,7 gegenüber 8 Monaten bei der Vergleichsgruppe mit DTIC als Monotherapie ( $p < 0,01$ ). Die Nebenwirkungsrate war neben einer größeren Anzahl an Therapieabbrüchen bei der Kombinationstherapie höher als bei der Monotherapie. Die näheren Untersuchungen zeigten jedoch, dass bei den meisten Patienten, die auf die Therapie gut angesprochen haben, lediglich Weichteilmetastasen zu finden waren (Falkson, I. et al. 1991; Falkson and I. 1995).

Vergleichend dazu wurde auch in der vorliegenden Arbeit bei der Kombinationstherapie DTIC mit Interferon - $\alpha$  eine mediane Überlebenszeit von  $16 \pm 5,37$  Monaten berechnet. Für DTIC lag diese mit  $13\pm 1,54$  Monaten gegenüber 8 Monaten bei Falkson deutlich höher.

Im Gegensatz zu der Arbeitsgruppe von Falkson handelte es sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv insbesondere um eine M<sub>2</sub>-Metastasierung mit Filiae im Bereich der Leber, Skelett, Gehirn und generalisierter viszeraler Metastasierung.

Weitere, in der Literatur beschriebene Studien haben eine Verbesserung der Ansprechrate sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Kombination von Dacarbazin mit Interferon alpha leider nicht bestätigen können (Thomson, B. et al. 1993). In einer prospektiven randomisierten Phase III-Studie von Young war bei der Kombinationstherapie DTIC mit Interferon- $\alpha$  sogar ein schlechteres medianes Überleben von 4,8 im Vergleich zu 7,2 Monaten bei DTIC als Monotherapie zu erheben. Die 6 Monats-Überlebensrate lag bei DTIC bei 58% und bei der Kombination mit Interferon - $\alpha$  bei 40% (Young, M. et al. 2001).

Auch die Kombination von DTIC, Interferon-alpha2a/b mit oder ohne Interleukin 2 in einer Phase II- Studie zeigte keine Verbesserung der Überlebensraten (mediane Überlebensrate von jeweils 11 Monaten) (Hauschild, A. et al. 2001).

Auch die Metaanalyse von Eigentaler et al. zeigt, dass im Vergleich der Polychemotherapien mit der Monochemotherapie mit Dacarbazin zwar bei der der Polychemotherapie (mit DTIC (220mg/m<sup>2</sup>, 1-3d), Cisplatin (25mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3d), Carmustine (150mg/m alle 28 Tage, Tag 1 jeden 2. Zyklus) und Tamoxifen (160mg Tag -7 bis 0), alle 28 Tage (n=41), mit 9 Monaten die besten Überlebensraten zu ermitteln sind. Im Vergleich dazu fällt jedoch die mediane Überlebenszeit von 7 Monaten, bei der Monochemotherapie mit DTIC (DTIC 250mg/m<sup>2</sup>, 1-5 Tag, alle 21 Tage, n=25) bei geringeren Nebenwirkungen und damit verbunden besserer Lebensqualität nicht wesentlich schlechter aus.

Die Analyse der Überlebensraten für die Biochemotherapie (DTIC, IFN, IL-2, Cisplatin, Vinblastin) ergab in der vorliegenden Arbeit eine mediane Überlebensrate von 12 $\pm$ 4,01 Monaten (n=9). Dieses ist mit den Überlebensraten, die in der 1996 durchgeführten Studie zur Überprüfung des

Ansprechens auf die Biochemotherapie (Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d, 4 Tage, Vinblastin 1.6 mg/m<sup>2</sup>/d 5 Tage und DTIC 800 mg/m<sup>2</sup> 1 Tag, alle 21Tage, IL-2, 9 x 10<sup>(6)</sup> IU/m<sup>2</sup>/d 4 Tage und IFN-alpha 5 x 10<sup>(6)</sup> U/m<sup>2</sup>/d s.c. 5 Tage) durchgeführt wurde, vergleichbar. Einerseits konnte dort eine Verlängerung der medianen Überlebensrate auf 13 Monate nachgewiesen werden, andererseits wurde aufgezeigt, dass es sich hierbei um ein aggressives Schema mit ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil handelt (Legha, S. et al. 1996).

Des Weiteren zeigte die Arbeitsgruppe von Eton in einer Phase III-Studie ein besseres Ansprechen der Biochemotherapie (n=91) mit Cisplatin, Vinblastine 25% reduziert (Tag 1 bis 4 und 22 bis 25), Dacarbazine (Tag 1 und 22), Interleukin-2 (24h Infusion, Tag 5-8, 17-20, 26-29) und Interferon alfa-2b (s.c., Tag 5-9, 17-21, 26-30) gegenüber der Polychemotherapie (n=92) mit Cisplatin, Vinblastin und Dacarbazin. Gegenüber der Polychemotherapie, bei der eine mediane ereignisfreie Überlebenszeit von 2,4 Monaten zu erheben war, lag diese bei der Biochemotherapie bei 4,9 Monaten (p =0.008).

Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht wesentlich voneinander (11,9 gegenüber 9,2 Monaten) (p =0.06) (Eton, O. et al. 2002).

Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe von Johnston in einer randomisierten Phase II-Studie diese Daten nicht belegen. Verglichen wurde eine Polychemotherapie mit DBCT (BCNU 100 mg/ m<sup>2</sup> i.v. (Tag 1, alternierend), Cisplatin 25 mg m<sup>2</sup> (Tag 1-3), DTIC 220 mg m<sup>2</sup> (Tag 1-3) und Tamoxifen 40 mg p.o.) mit oder ohne Interleukin 2 s.c. 18 x 10<sup>(6)</sup> IU (Tag - 2), 9 x 10<sup>(6)</sup> IU (Tag - 1 und 0) und Interferon 2 alpha (IFN-alpha) 9 MU (Tag 1-3). Eine Verlängerung der ereignisfreien (2,8 Monate für DBCT mit IL-2 und IFN versus 2,5 Monate für nur DBCT) oder Gesamtüberlebenszeit (5 Monate für DBCT mit IL-2 und IFN versus 5,5 Monate für nur DBCT) konnte nicht nachgewiesen werden. Bei der Gruppe mit dem Zusatz von Interferon sowie Interleukin-2 traten Nebenwirkungen, wie schwere Thrombozytopenien (37% versus 13%, P = 0.03), grippeähnliche Symptomatik (20% versus 10%) und Fatigue (26% versus 13%) höher auf (Johnston, R. et al. 1998).

Auch die in der vorliegenden Arbeit berechneten medianen Überlebensraten von  $12 \pm 4,01$  Monaten ( $n=9$ ) für die Biochemotherapie und einem ereignisfreien Überleben von sogar nur  $3 \pm 0,79$  Monaten fielen im Vergleich mit den anderen Chemotherapieschemata wesentlich schlechter aus.

Der Vergleich mehrerer Literaturstellen führte zu dem Schluss, dass unter der Biochemotherapie mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen ist. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte nur in einer Studie gezeigt werden (Legha, S. et al. 1996), andere Studien sowie auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten dieses nicht bestätigen, wobei anzumerken ist, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv mit  $n=9$  relativ klein war. Ein anderer Grund könnte die negative Selektion sein und zwar war bei 8 von 9 Patienten eine fortgeschrittene Metastasierung (M2) nachzuweisen.

Auch das ereignisfreie Überleben war, abgesehen von der Biochemotherapie nach Legha (3 Monate), zwischen den verschiedenen Chemotherapien ausgewogen.

Bei der Monotherapie mit DTIC und der Polychemotherapie nach DBCT war ein medianes Überleben von jeweils  $7 \pm 2,25$  Monaten und bei der Kombinationstherapie DTIC mit Interferon  $\alpha$  bei  $6 \pm 1,41$  Monaten zu ermitteln.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das mediane Gesamtüberleben bei der Kombinationstherapie DTIC mit Interferon IFN- $\alpha$  mit  $16 \pm 5,37$  Monaten vergleichend mit den anderen Chemotherapieregimes am höchsten ausgefallen ist. Im Gegensatz dazu fällt auf, dass die mediane ereignisfreie Überlebenszeit bei demselben Chemotherapieschema mit  $6 \pm 1,41$  Monaten schlechter ausgefallen ist als die Monotherapie mit DTIC oder die Polychemotherapie nach DBCT (jeweils  $7 \pm 2,25$  Monate). Daraus lässt sich schließen, dass insbesondere die nachfolgenden Therapieschemata („second-, third-line-Therapien“) eine Rolle in Hinblick auf das Gesamtüberleben spielen und deshalb in die statistische Auswertung mit einbezogen werden sollten.

Es wurden unterschiedliche Chemotherapieprotokolle untersucht. Obwohl einige Polychemotherapien ein besseres Ansprechen zeigten, hat keine der Chemotherapien zu einer relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt. Vielmehr war ein großer Teil der untersuchten Chemotherapien mit erheblichen Nebenwirkungen für die Patienten verbunden.

### **4.3 Einfluss des Metastasierungsmuster auf die Überlebensraten**

Untersucht wurde der Einfluss der Metastasierung auf die Überlebensraten.

Die 1-Jahres und 2-Jahres-Gesamtüberlebenszeit lag bei Patienten mit geringer Tumorlast ( $M_1$ : Haut-, Subkutis-, Lymphknoten- und/oder Lungenmetastasen;  $n=13$ ) mit 82% bzw. 68% signifikant über den Patienten mit erhöhter Tumorlast ( $M_2$ : alle anderen viszerale Metastasen,  $n=84$ ) mit nur 56% bzw. 24% ( $p<0,01$ , log rank-Test).

Die mediane Überlebensrate lag bei den Patienten mit einer  $M_1$ -Metastasierung bei 29 und bei  $M_2$  bei 14 Monaten.

Wie in der Literatur beschrieben, bestätigen diese Ergebnisse, dass Patienten mit einem Metastasierungsmuster nach „ $M_1$ “ besser auf die Therapie ansprechen als diejenigen mit „ $M_2$ “, wie es die Arbeitsgruppe von Barth bei der Analyse von 1521 Patienten gezeigt hat. (Patienten mit kutanen, Lymphknotenfiliae oder Metastasen im Bereich des Gastrointestinaltraktes: mediane Überlebensraten von 12,5 Monaten; 5-Jahresüberlebensrate von 14%; pulmonale Metastasen: mediane Überlebensrate von 8,3 Monaten, 5 Jahres-Überleben von 4%), Lebermetastasen, Hirn- oder Knochenmetastasen (medianes Überleben von 4,4 Monaten, 5-Jahres-Überleben von 3%) (Barth, A. et al. 1995).

Dieses konnte auch anhand der AJCC – Daten, die 7972 Patienten im Stadium IV untersucht haben, bestätigt werden (Balch, M. et al. 2009).

Das maligne Melanom zeichnet sich gegenüber anderen Tumoren durch eine hohe Tendenz zur zerebralen Metastasierung aus (Garbe 2005). In der vorliegenden Arbeit wiesen von den 97 Patienten, die in Rahmen der „first-line-Therapie“ behandelt wurden, 38 Patienten eine Hirnmetastasierung auf.



Wie erwartet war beim Patientenkollektiv mit Hirnmetastasen eine geringere mediane Überlebenszeit von 12 Monaten zu erheben als bei Patienten ohne Hirnfilialisierung, bei denen eine Überlebenszeit von 16 Monaten zu ermitteln war ( $p = 0,03$ ). Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit lag bei den Patienten ohne Hirnmetastasen bei 10 Monaten und beim Kollektiv mit Hirnfiliae bei 5 Monaten (statistisch signifikant bei  $p = 0,002$ ).

In der Literatur ist beschrieben, dass Patienten mit Hirnfiliae ohne Therapie innerhalb von 1-3 Monaten nach der Diagnosestellung versterben (Garbe 2005).

Bei der Therapie kommt bei solitären Hirnmetastasen eine Resektion oder eine stereotaktische Bestrahlung in Frage. Bei multiplen Herden wird eine Ganzhirnbestrahlung angestrebt.

Leitliniengerecht kann eine Lokalthherapie (Operation bzw. stereotaktische Bestrahlung) in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung die medianen Überlebenszeiten verdoppeln. Dieses konnte in einer Studie von Buchsbaum bestätigt werden. Untersucht wurde dort der Einfluss einer stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich mit einer Radiatio des Gesamthirns oder in Kombination der Lokalthherapie mit Ganzhirnradiatio bei Patienten mit Hirnfilie. Die mediane Überlebensrate lag bei 5,5 Monaten für alle Patienten. Die Kombinationstherapie lieferte mit 8,8 Monaten ein signifikant bestes Überleben ( $p < 0.0001$ ). Bei der Lokalthherapie war eine mediane Überlebenszeit von 4,8 bei der Ganzhirnbestrahlung von 2,3 und bei Patienten ohne Therapie eine von 1,1 Monaten zu ermitteln. Diese Studie zeigte auf, dass eine Kombinationstherapie die besten Ergebnisse liefert (Buchsbaum, C. et al. 2002).

Bei den Patienten, die in dieser Arbeit analysiert wurden, waren bei den bestrahlten Patienten mit Hirnfiliae mediane Überlebenszeiten von 18 Monaten bei der Radiatio, gegenüber 12 Monaten ohne Radiatio, ein Vorteil zu Gunsten der bestrahlten Patienten zu verifizieren.

Auch Zytostatika finden immer wieder Anwendung in der Behandlung von zerebralen Metastasen. Als liquorgängige Zytostatika werden in der Literatur das Fotemustine sowie das liquorgängige Temodal beschrieben.

Die Ansprechrate dieser Substanzen (Temozolomid, Fotemustin) gleicht der von DTIC (Middleton, R. et al. 2000). Auch die Chemotherapie mit Fotemustine wirkte sich weder auf die Überlebenszeit noch auf die Remissionszeit positiv aus (Weichenthal, M. et al. 1998; Mornex, F. et al. 2003).

Knochenmetastasen wurden in der vorliegenden Arbeit bei 36% nachgewiesen. Ein Einfluss der ossären Metastasierung auf die Überlebensraten konnte nicht gezeigt werden.

Die medianen Überlebenszeiten von 15 Monaten bei Patienten ohne Knochenmetastasen und 14 Monaten bei denjenigen mit Knochenfiliae waren beinahe gleich (statistisch nicht signifikant).

Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit lag bei beiden Gruppen bei 7 Monaten.

In der Literatur werden die ossären Metastasen zu den „M<sub>2</sub>“- Metastasen gezählt, bei denen schlechtere Überlebensraten zu erheben sind als bei Patienten ohne Knochenmetastasen. Meist sind jedoch neben den Knochenfiliae noch weitere Organe befallen, so dass vergleichbare Literatur, in der Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen analysiert wurden, fehlen (Barth, A. et al. 1995).

#### **4.4 Analyse der operativen Intervention**

Bei solitären Fernmetastasen ist leitliniengerecht insbesondere bei einer möglichen R<sub>0</sub>-Intention eine Resektion des Herdes anzustreben.

In der multivarianten Analyse von 442 Patienten an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen konnte gezeigt werden, dass von den dort durchgeführten Therapien nur die chirurgische Intervention die Überlebensrate signifikant beeinflusst hat (Brand, U. et al. 1997).

In Einzelfällen kann dadurch sogar ein Langzeitüberleben erreicht werden. Dieses konnte einerseits bei dem Kollektiv von Langzeitüberlebenden an der Universitäts-Hautklinik Berlin (Garbe and C. 1996) sowie in der Hautklinik Minden (Mohme, Tentrup et al. 2009) gezeigt werden, wo Patienten zum Teil tumorfrei operiert wurden. Andererseits sind auch Fälle an unserer Klinik

bekannt. So z.B. der ein 40 jähriger Patient mit einem „Breslow“ von 4,5mm (Primärstadium IIC), bei dem 3 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms radiologisch eine pulmonale Filiae nachgewiesen wurde. Nach einer vollständigen Resektion und anschließender Kombinationstherapie DTIC mit Interferon-alpha war der Patient 3 Jahre lang rezidivfrei.

In einer retrospektiven Studie konnte im Jahr 2000 bei 282 Patienten gezeigt werden, dass eine Resektion pulmonaler Filiae die 5- und 10-Jahresüberlebensrate auf 22% und 16% wesentlich verbessert hat (Leo, F. et al. 2000).

Auch Ollila und Kollegen konnten 2006 zeigen, dass „Complete surgical resection of metastatic disease to stage IV sites-including skin, soft tissue, distant lymph nodes, lungs, or other non-CNS visceral regions-offers the best chance for prolonged survival“ und wenn eine komplette Resektion möglich ist, so sollte dieses die erste Therapieoption sein (Ollila and W. 2006).

Nicht zu unterschätzen ist des Weiteren der palliative Einsatz einer chirurgischen Intervention bei symptomatischen Hirnfiliae oder frakturgefährdeten ossären Metastasen.

Ein „Debulking“, die sogenannte Tumormassenresektion, sollte jedoch kritisch beurteilt werden, da diese keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit einnimmt (Garbe 2005).

#### **4.5 Einwirkung der Bestrahlung auf die Überlebensraten**

Bei 43 von 97 Patienten, die in dieser Arbeit im Rahmen der „first-line-Therapie“ analysiert wurden, wurde eine Radiatio durchgeführt. Die Bestrahlung der Filiae hat die Prognose nicht beeinflusst. Die errechnete mediane Überlebensrate war mit 15 Monaten bei den bestrahlten wie auch nicht bestrahlten Patienten gleich. Untersucht wurde dabei jedoch nicht, wie die einzelnen Metastasen (Knochen-, Hirn-, Weichteilfiliae) auf die Radiatio angesprochen haben. Genauso wurde die Art der Radiatio außer Acht gelassen.

In der Literatur wird beschrieben, dass sich Melanommetastasen mit einer schlechten Strahlensensibilität auszeichnen, wobei neuere Bestrahlungsgeräte diese lange als Grundsatz geltende Regel widerlegen werden.

Bei inoperablen Tumoren, nach einer Operation non in sano sowie palliativ bei starken Tumorschmerzen, Hirn- und Knochenmetastasen ist eine Radiatio stets zu empfehlen, da dadurch eine rasche Analgesie und eine damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (Seegenschmiedt, H. et al. 1999).

#### **4.6 Bedeutung der Lokalisation des Primärtumors**

Die Lokalisation des Primärtumors zeigte bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten einen statistisch signifikanten ( $p=0,05$ ) Einfluss auf die Überlebensdaten.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patienten, deren Primarius im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert war, fiel mit einem Median von 13 Monaten am schlechtesten aus.

Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit einem malignen Melanom an den Extremitäten eine mediane Überlebensrate von 18 Monaten berechnet.

Die mediane ereignisfreie Überlebensrate ähnelt erwartungsgemäß dem Gesamtüberleben.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen, die in der Literatur belegt sind. Auch hier wird nachgewiesen, dass ein Melanom mit einer Lokalisation an den Extremitäten ein besseres Überleben zeigt, als bei der Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich oder am Stamm (Cohen, H. et al. 1977).

In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass nur in 10 Fällen der Primarius im Kopf-Hals-Bereich und in 36 Fällen an den Extremitäten lokalisiert war. Ein unbekannter Primarius war bei 15 Patienten zu dokumentieren.

Die Annahme, dass Patienten mit einem unbekanntem Primarius einen prognostisch günstigeren Verlauf zeigen, wurde bereits von Lee beschrieben. In einer prospektiven Studie von Patienten mit einem malignem Melanom im Stadium IV lag die berechnete mediane Überlebensrate und die 5-Jahres Überlebensrate für Patienten mit unbekanntem Primarius mit 16 Monaten signifikant höher ( $P < 0,001$ ) als diejenige bei Patienten mit bekannter

Lokalisation (11 Monate). Erklärungsversuche schließen insbesondere immunologische Faktoren mit ein (Lee, C. et al. 2009).

Dieses konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit einem unbekanntem Primarius bei 62 Monaten.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Tumordicke und Überleben im Stadium IV konnte anhand der analysierten Daten nicht konklusiv belegt werden. In der Einzelfallanalyse zweier Patienten mit geringen Tumordicken von 0,3 mm bei einer 55-jährigen Patientin und 0,35 mm bei einem 64-jährigen Patienten konnte ebenfalls nachvollzogen werden, dass die initiale Tumordicke keinen Einfluss auf das Verhalten der Tumorzellen im Stadium IV hat. Beide Patienten verstarben innerhalb eines Jahres beim Eintritt in das Stadium IV an ihrer Grundkrankheit. Auf der anderen Seite wurde der größte Tumordurchmesser von 35 mm bei einem 22-jährigen Patienten gefunden, bei dem sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das Melanom im Stadium IIIc befand. Bereits nach 6 Monaten wurden Fernmetastasen gefunden. 5 Jahre nach der Diagnosestellung Stadium IV hat der Patient immer noch gelebt.

#### **4.7 Limitationen bei der vorliegenden Arbeit**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten, die außerhalb von randomisierten Studien an unserer Klinik im angegebenen Zeitraum behandelt wurden. Aus diesem Grunde mussten die primären Datensätze nach Aktenlage zunächst, wie unter Material und Methoden beschrieben, in eine Exceltabelle überführt werden. Bereits in der Zeit der Datenerhebung fiel auf, dass bestimmte Tumordaten nur unvollständig erhoben werden konnten und einige Patienten „lost to follow up“ waren.

Die gesetzliche Pflicht zur Einrichtung eines Krebsregisters, wie sie im Nordrhein-Westfalen und anderen Bundesländern existiert, sollte in der Zukunft die statistische Auswertung deutlich erleichtern. Ein weiterer Vorteil von einer zentralen Registrierung ist, dass die einmal im Krebsregister erfassten

Patientendaten für künftige Auswertungen und Untersuchungen dauerhaft und einrichtungsübergreifend zur Verfügung stehen.

Dadurch, dass im Gegensatz zu randomisierten Studien keine eindeutigen Behandlungsprotokolle mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien aber auch Reduktions- und Therapieabbruchkriterien vorlagen, muss beachtet werden, dass in den einzelnen Therapiegruppen teilweise recht heterogene Patientenkollektive zusammengefasst worden sind. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Analyse nachfolgende „second-“ und „third-line-Therapien“ nicht mitberücksichtigt werden konnten, da es sonst zu einer weiteren Aufsplitterung der Patientengruppen gekommen wäre.

Bei der Analyse der Operation wurde lediglich zwischen vollständiger und unvollständiger Resektion unterschieden. Das genaue Ausmaß der unvollständigen Resektion wurde jedoch nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass LDH und S100 als unabhängige Prognosemarker in der vorliegenden Arbeit aufgrund fehlender Verfügbarkeit bei der Erhebung der Daten nicht eingeschlossen wurden. Andererseits ist es in der Literatur umstritten, welcher der beiden Laborparameter als der zuverlässigere prognostische Marker für das Überleben anzusehen ist (Egberts, Pollex et al. 2008).

Da einige Einflussfaktoren wie das Patientenalter, Metastasierungsmuster als auch gewählte Chemotherapien das Ereignisfreie- und Gesamtüberleben beeinflussen, wäre im Idealfall eine multivariante Analyse der Prognosefaktoren angebracht gewesen. Diese konnte jedoch aufgrund des insgesamt nur kleinen und monozentrischen Patientenkollektivs statistisch nicht realisiert werden.

#### 4.8 Neue Therapieansätze

Ein Ansatz mit großer Hoffnung in der Therapie des malignen Melanoms sind zielgerichtete Therapien, die zentral auf das Immunsystem oder in die Signaltransduktion der Melanomzellen eingreifen. Mittels gezielter Immuntherapie soll z.B. das Immunsystem durch körpereigene Substanzen (Interferon-alpha/ Interleukin-2) so stimuliert werden, dass Tumorzellen von eigenem Immunsystem erkannt und zerstört werden. Andere Therapieansätze beruhen auf der Blockade molekularer Prozesse in der Signaltransduktion der Zelle oder im Einsatz von Antikörpern, die gegen Oberflächen- Antigene von Tumorzellen gerichtet sind.

Bei den neuen Therapieoptionen nehmen die CTLA-4-Antikörper, insbesondere das Ipilimumab eine herausragende Stellung ein. Es konnten Überlebensraten nach 18 Monaten zwischen 34,5 bis 39,4 % erreicht werden. (S., J. et al. 2009) Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) ist eine weitere Substanz, die in einer Phase II Studie in der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt hat. (Medianes Gesamtüberleben von 12 Monaten mit Bevacizumab gegenüber 6 Monaten ohne Bevacizumab) (Perez, G. et al. 2009).

Des Weiteren kommt die Molekulargenetik zur Untersuchung onkogener Mutationen, zum Einsatz.

Zu den häufigsten onkogenen Proteinase-Mutationen gehören die B-Raf-Mutationen. B-Raf und N-Raf sind die Schlüsselproteine im Signaltransduktionsweg von Tumorzellen und sind unter anderem für deren Proliferation verantwortlich. Mutationen von B-Raf verursachen eine Proliferation der Tumorzellen (Tsai, J. et al. 2008).

Eine vielversprechende Substanz ist PLX4032, die spezifisch die B-Raf-Kinase blockiert. Die ersten Ergebnisse einer Phase I-Studie wurden vorgestellt. Gezeigt hat sich ein gutes Ansprechen der Metastasen auf die Therapie mit einer raschen Schrumpfung der Filiae. Eine Angabe zum Gesamtüberleben konnte in dieser Studie noch nicht getroffen werden; weitere Studien sind bereits in Planung (K, I et al. 2009).

Unter anderem wurden insbesondere in Schleimhautmelanomen und akrolentiginösen Melanomen aktivierte Mutationen der Tyrosinkinase c-Kit gefunden, die eine Proliferation der Melanomzellen hervorrufen. Ein Therapieansatz bei diesen Patienten wäre mit den Tyrosinaseinhibitoren Imatinib oder Dasatinib, insbesondere bei der Therapie der Schleimhaut- und akrolentiginösen Melanome, vielversprechend.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Inhibition des Apoptoseblockers Bcl-2. Bcl-2 hemmt auf den Melanomzellen die Apoptose mit daraus resultierendem mangelndem Ansprechen auf die Zytostatika.

Die derzeit untersuchten Antisenseoligonukleotide können eine Expression von Bcl-2 verhindern und somit die Sensivität von Zytostatika erhöhen (Tarhini, A. et al. 2007).

#### **4.9 Fazit und Ausblick**

Die vorliegende Arbeit bestätigt noch einmal die positive prognostische Bedeutung a) der Lokalisation des Primärtumors (hier vor allem unbekannter Primarius sowie die Lokalisation an den Extremitäten), b) des Metastasierungsmusters (geringe Tumorlast) sowie c) einer fehlenden Hirnmetastasierung auf das Ereignisfreie- und Gesamt-Überleben.

Die retrospektive Analyse zeigt zudem, dass aggressivere Therapieansätze wie Poly- und Biochemotherapie zu keiner signifikanten Verbesserung der Überlebensraten gegenüber einer Monochemotherapie mit DTIC führen.

Daher kann die Monochemotherapie mit DTIC weiterhin als eine Standardtherapie bei der Behandlung des malignen Melanoms gesehen werden, wenn ein Einschluss in eine Studie nicht möglich ist.

Dacarbazin wurde bereits 1959 durch das Southern Research Institute des National Center der USA entwickelt und nachdem es 1961 seine Wirkung gegen Leukämie gezeigt hat, 1975 offiziell zugelassen. Bereits in den 70 Jahren



wurden Studien beim malignen Melanom durchgeführt. Seitdem ist DTIC die am häufigsten angewandte Chemotherapie bei der Primär-Behandlung des malignen Melanoms im Stadium IV. Bislang haben sämtliche Ansätze in der Forschung zu keiner Ablösung des Dacarbazins als zentrale Substanz durchgesetzt. Das DTIC wird intravenös gegeben und in der Leber zu Methyl-triazeno- imidazol- carboxiamid, dem aktiven Metaboliten, umgewandelt.

Im Gegensatz dazu muss das oral verabreichte Temozolamid nicht in der Leber verstoffwechselt werden. Es wird zu 100% resorbiert und konvertiert im Körper beim physiologischen pH-Wert spontan zu Methyl-triazeno-imidazol-carboxiamid. Da es im Gegensatz zu Dacarbazin die Blut-Hirnschranke passiert, kann es bei interzerebralen Metastasen eingesetzt werden.

Viele experimentelle Daten sprechen dafür, dass eine Resistenz der Melanomzellen gegenüber unterschiedlichen Zytostatika die Ursache für das mangelnde Ansprechen auf die Chemotherapie sein könnte (Ugurel, S. et al. 2003).

In einer multizentrischen Phase II-Studie wurde im Rahmen einer „first-line-Therapie“ bei Patienten mit einem metastasierten malignem Melanom eine in vitro Sensivitätstestung durchgeführt. Es wurden Zytostatikakombinationen wie Gemcitabine+Treosulfan, Paclitaxel+Cisplatin, Paclitaxel+Doxorubicin und Gemcitabine+Cisplatin untersucht. 22 Patienten (42%) waren chemosensitiv und 31 Patienten (58%) chemoresistent. Die chemosensitiven Patienten zeigten ein Gesamtüberleben von 14,6 Monaten gegenüber 7,4 Monate bei den chemoresistenten Patienten ( $p=0.041$ ) (Ugurel, S. et al. 2006).

In diesem Fall wäre ein möglicher Lösungsansatz der Einsatz von individuellen Sensivitätstestungen vor Gabe einer auf den jeweiligen Patienten abgestimmten Chemotherapie. Dies wird aktuell in einer großen randomisierten Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie untersucht.

Ein anderer großer Hoffnungsträger in der Therapie des metastasierten malignen Melanoms sind die sogenannten zielgerichteten Therapieansätze, die in zentrale Immun- bzw. Signalwege der Melanomzellen eingreifen und so zu

einer deutlichen Verbesserung der Ansprechrate bzw. des Gesamtüberlebens führen könnten.

Aus den angeführten Gründen sollten möglichst alle Patienten mit einem malignem Melanom im Stadium IV in kontrollierten, randomisierten und multizentrischen Studien untersucht werden. Daneben sollten alle Patienten flächendeckend von möglichst nationalen Krebsregistern mit standardisierten Datensätzen erfasst werden. Die aktuell in Deutschland überall im Aufbau befindlichen bzw. gerade etablierten zertifizierten Hauttumorzentren werden die Umsetzung dieser Gesetzesforderung weiter beschleunigen.

## **5. Literaturverzeichnis**

Armstrong, B. K., et al. (1993). "How much melanoma is caused by sun exposure?" *Melanoma Res* 3(6): 395-401.

Balch, C. M., et al. (2001). "Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma." *J Clin Oncol* 19(16): 3635-3648.

Balch, C. M., et al. (2009). "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification." *J Clin Oncol* 27(36): 6199-6206.

Balch, C. M., et al. (2003). "The new melanoma staging system." *Semin Cutan Med Surg* 22(1): 42-54.

Balch, C. M., S. J. Soong, et al. (1983). "A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III)." *J Clin Oncol* 1(2): 126-134.

Barth, A., et al. (1995). "Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases." *J Am Coll Surg* 181(3): 193-201.

Blum and A. (2005). "[Diagnostic dermoscopic algorithms]." *Hautarzt* 56(1): 81-93; quiz 94-95.

Bong, J. L., et al. (2002). "Incisional biopsy and melanoma prognosis." *J Am Acad Dermatol* 46(5): 690-694.

Brand, C. U., et al. (1997). "Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors." *Cancer* 79(12): 2345-2353.

Brega, K., et al. (1990). "Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma." *Cancer* 66(10): 2105-2110.

Buchsbaum, J. C., et al. (2002). "Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study." *Cancer* 94(8): 2265-2272.

Cameron, D. A., et al. (2001). "Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study." *Br J Cancer* 84(9): 1146-1149.

Casper, E. S., et al. (1990). "Phase II trial of carboplatin in patients with advanced melanoma." *Invest New Drugs* 8(2): 187-190.

Chapman, P. B., L. H. Einhorn, et al. (1999). "Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma." *J Clin Oncol* 17(9): 2745-2751.

Cohen, M. H., et al. (1977). "Prognostic factors in patients undergoing lymphadenectomy for malignant melanoma." *Ann Surg* 186(5): 635-642.

Czarnetzki, B. M., et al. (1993). "Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC Protocol 18781)." *Eur J Cancer* 29A(9): 1237-1242.

Egberts, F., A. Pollex, et al. (2008). "Long-Term Survival Analysis in metastatic Melanoma: Serum S100B Is an Independent Prognostic Marker and Superior to LDH." *Onkologie*: 380-384.

Eigentler, T. K., et al. (2005). "[Experiences with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification of cutaneous melanoma]." *J Dtsch Dermatol Ges* 3(8): 592-598.

Essner, R., et al. (1999). "Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma." *Ann Surg Oncol* 6(5): 442-449.

Eton, O., et al. (2002). "Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial." *J Clin Oncol* 20(8): 2045-2052.

Falkson and C. I. (1995). "Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma." *Med Oncol* 12(1): 35-40.

Falkson, C. I., et al. (1991). "Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma." *J Clin Oncol* 9(8): 1403-1408.

Falkson, C. I., et al. (1998). "Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study." *J Clin Oncol* 16(5): 1743-1751.

Freise, J. and D. Schadendorf (2009). "Palliative Therapie des malignen Melanoms im Stadium IV." *Onkologe* 2009: 767-776.

Fritsch (2004). *Dermatologie, Venerologie*, 2. Auflage, Springer Verlag.

Garbe and C. (1996). "[Increased survival in distant melanoma metastasis and the effect of treatments. Analysis of the disease course of patients with a survival of 2 years or more]." *Hautarzt* 47(1): 35-43.

Garbe, C., et al. (2001). "Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide." *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14(5): 280-290.

Garbe, C., et al. (2007). "Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma." *Melanoma Research* 17(6): 393-399.

Garbe, C., et al. (2008). "Adjuvant low-dose interferon  $\alpha$ 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis." *Ann Oncol* 19(6): 1195-1201.

Garbe, C. (2005). "Deutsche Leitlinie Malignes Melanom." 1-52.

Garbe, C., A. Hauschild, et al. (2007). "Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma." *Melanoma Research* 17(6): 393-399.

Gershenwald, J. E., et al. (1999). "Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients." *J Clin Oncol* 17(3): 976-983.

Greene, M. H., et al. (1985). "High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi." *Ann Intern Med* 102(4): 458-465.

Hauschild, A., et al. (2001). "Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG)." *Br J Cancer* 84(8): 1036-1042.

Holly, E. A., et al. (1987). "Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma." *J Am Acad Dermatol* 17(3): 459-468.

Johnston, S. R., et al. (1998). "Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma." *Br J Cancer* 77(8): 1280-1286.

K, F., P. I, et al. (2009). "Phase I study of PLX 4032: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer." *J Clin Oncol*; 27: 15s (suppl: abstr 9000).

Karasarides, M., et al. (2004). "B-RAF is a therapeutic target in melanoma." *Oncogene* 23(37): 6292-6298.

Kaufmann and R. (2000). "Surgical management of primary melanoma." *Clin Exp Dermatol* 25(6): 476-481.

Kirkwood, J. M., et al. (1996). "Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684." *J Clin Oncol* 14(1): 7-17.

Kirova, Y. M., et al. (1999). "Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma." *Melanoma Res* 9(6): 611-613.

Krown, S. E., et al. (2004). "Defining adequate surgery for primary melanoma." *N Engl J Med* 350(8): 823-825.

Lee, C. C., et al. (2009). "Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site." *J Clin Oncol* 27(21): 3489-3495.

Legha, S. S., et al. (1996). "Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha." *Ann Oncol* 7(8): 827-835.

Leiter, U., et al. (2008). "Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight." *Adv Exp Med Biol* 624: 89-103.

Leo, F., et al. (2000). "Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?" *Br J Cancer* 83(5): 569-572.

Lienard, D., et al. (1999). "Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study." *Melanoma Res* 9(5): 491-502.

McClay, E. F., et al. (1992). "Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: experience with three consecutive trials." *Int J Cancer* 50(4): 553-556.

Middleton, M. R., et al. (2000). "Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma." *J Clin Oncol* 18(1): 158-166.

Mohme, H., A. Tentrup, et al. (2009). "Long term survivors with malignant melanoma stage IV." *Thieme Onkologie aktuell*: 313-316

Mornex, F., et al. (2003). "A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma." *Melanoma Res* 13(1): 97-103.

Nashan, D., et al. (2007). "Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21(10): 1305-1318.

Nestle, F. O., et al. (1998). "Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells." *Nat Med* 4(3): 328-332.

Ollila and D. W. (2006). "Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma." *Lancet Oncology* 7(11): 919-924.

Perez, D. G., et al. (2009). "Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A." *Cancer* 115(1): 119-127.

Roberts, D. L., et al. (2002). "U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma." *Br J Dermatol* 146(1): 7-17.

Ruiter, D. J., et al. (2001). "The AJCC staging proposal for cutaneous melanoma: comments by the EORTC Melanoma Group." *Ann Oncol* 12(1): 9-11.

S., O. D., W. J., et al. (2009). "Effect of Ipilimumab treatment on 18-month survival: update of patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg Ipilimumab in 3 phase II clinical trials." *J Clin Oncol*; 27: 15s (suppl: abstr 9033).

Seegenschmiedt, M. H., et al. (1999). "[Locally recurrent and metastatic malignant melanoma. Long-term results and prognostic factors after percutaneous radiotherapy]." *Strahlenther Onkol* 175(9): 450-457.

Tarhini, A. A., et al. (2007). "Oblimersen in the treatment of metastatic melanoma." *Future Oncol* 3(3): 263-271.

Thomas, J. M., et al. (2004). "Excision margins in high-risk malignant melanoma." *N Engl J Med* 350(8): 757-766.

Thomson, D. B., et al. (1993). "Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial." *Melanoma Res* 3(2): 133-138.

Trinh and V. A. (2008). "Current management of metastatic melanoma." *Am J Health Syst Pharm* 65(24 Suppl 9): S.3-8.

Tsai, J., et al. (2008). "Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(8): 3041-3046.

Ugurel, S., et al. (2006). "In vitro drug sensitivity predicts response and survival after individualized sensitivity-directed chemotherapy in metastatic melanoma: a multicenter phase II trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group." *Clin Cancer Res* 12(18): 5454-5463.

Ugurel, S., et al. (2003). "Chemosensitivity testing in malignant melanoma." *Recent Results Cancer Res* 161: 81-92.

Veronesi, U., et al. (1991). "Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma." *Arch Surg* 126(4): 438-441.

Wagner, J. D., et al. (2000). "Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma." *Cancer* 89(2): 453-462.

Wang, Y., et al. (2009). "Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas." *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(15): 6279-6284.

Weichenthal, M., et al. (1998). "Fotemustine and interferon alpha2b in metastatic malignant melanoma." *J Cancer Res Clin Oncol* 124(1): 55-59.

Wheatley, K., et al. (2003). "Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials." *Cancer Treat Rev* 29(4): 241-252.

White, R. R., et al. (2002). "Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis." *Ann Surg* 235(6): 879-887.

Young, A. M., et al. (2001). "Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 13(6): 458-465.

Zigler, M., et al. (2008). "Tumor immunotherapy in melanoma: strategies for overcoming mechanisms of resistance and escape." *Am J Clin Dermatol* 9(5): 307-311.



## 6. Anhang

### 1. Kodierschlüssel der Patientendaten in die Excel-Tabelle

Lokalisation:	1=	Kopf, Hals
	2=	Stamm
	3=	Obere Extremität
	4=	untere Extremität
	5=	Akren; früher Uvea
	6=	Genitale
	7=	unbekannter Primarius
	8=	unbekannt
M-Klassifikation	1= M1a	M1a = Haut,Subkutan ,LK
	2= M1b	M1b= Lunge
	3= M1c	M1c= alle anderen Organmetastasen jeder Art
	4= M1d	M1d= Hirn
	5= M1e	M1e= Knochenmetastasen
Chemotherapie „Ansprechen“	1=	Progressive Disease
	2=	Stable Disease, Partial Response
	3=	Complete Remission
	4=	unbekannt
Patientenstatus	1=	Lebt
	2=	Tot
	3=	lost to follow up
Bestrahlung	0=	Keine
	1=	Hirn
	2=	Knochen
	3=	Weichteile
Bestrahlung-Zugehörigkeit	1=	zu line 1
	2=	zu line 2
	3=	zu line 3
OP „Ansprechen“	1=	vollständige Resektion
	2=	unvollständig palliativ
	3=	unvollständig
	4=	unbekannt
Sonstige Therapie	1=	Kryotherapie
	2=	BCG
	3=	DC-Vakzinierung
	4=	Interläsionale IL2-Gabe
	5=	Aldaracreme
	6=	Fiblaferon
	7=	Iscador (Mistel)
	8=	Interläsionale INF-Gabe
	9=	NeoRecormon
	10=	Extremitätenperfusion
	11=	Isotretinoin
	12=	Hyperthermietherapie

## **2. Variablen, zur Auswertung mit SPSS**

V1: Geschlecht

V2: Geburtsdatum

V3: Datum Erstdiagnose

V4: Datum Diagnose St. IV

V5: Stadium bei Erstdiagnose

V6: Lokalisation des Primärtumors

V7: Tumordicke nach „Breslow“

V8: Metastasierungskategorie 1/ Metastasierungskategorie 2

V9: Knochenfilia

V10: Hirnfilia

V11: Bestrahlung

V12: Zeitpunkt der Bestrahlung

V13: Chirurgische Intervention

V14: Zeitpunkt der chirurgischen Intervention

V15: Chirurgische Intervention- „Resultat“

V16: DTIC, Anzahl der gegebenen Zyklen

V17: DTIC Therapielinie

V18: DTIC „Ansprechen“

V19: DTIC IFN, Anzahl der gegebenen Zyklen

V20: DTIC IFN Therapielinie

V21: DTIC IFN „Ansprechen“

V22: DBCT, Anzahl der gegebenen Zyklen

V23: DBCT, Therapielinie

V24: DBCT, „Ansprechen“

V25: Fotemustin, Anzahl der gegebenen Zyklen

V26: Fotemustin Therapielinie

V27: Fotemustin „Ansprechen“

V28: Fotemustin in Kombination mit DTIC, Anzahl der gegebenen Zyklen

V29: Fotemustin in Kombination mit DTIC Therapielinie

V30: Fotemustin in Kombination mit DTIC „Ansprechen“

V31: Biochemotherapie nach „Legha“, Anzahl der gegebenen Zyklen

V32: Biochemotherapie nach „Legha“, Therapielinie  
V33: Biochemotherapie nach „Legha“, „Ansprechen“  
V34: Interferon  
V35: Interferon „Ansprechen“  
V36: Interleukin 2  
V37: Interleukin 2 „Ansprechen“  
V38: sonstige Therapie  
V39: sonstige Th. Ansprechen  
V40: Datum Progressive disease 1  
V41: Datum Progressive disease 2  
V42: Patientenstatus  
V43: Kontaktdatum  
V44: Todesdatum  
V45: Todesursache

## **Abkürzungen**

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Bcl	B-cell-Lymphoma
BCNU	Carmustin
Biochemotherapie nach „Legha“	Dacarbazin, Interferon, Interleukin 2, Cisplatin, Vinblastin
DBCT-Schema	Cisplatin, Dacarbazin, Carmustin, Tamoxifen
DTIC	Dacarbazin
IL	Interleukin
IFN	Interferon
Kap.	Kapitel
LK	Lymphknoten
M <sub>1</sub>	Metastasierungskategorie 1
M <sub>2</sub>	Metastasierungskategorie 2
N	number ( Anzahl)
P	Probability (Signifikanzniveau)
s.	siehe
S.	Seite
SLN	Sentinel Lymph Node
T	Tumor
Tbl.	Tabelle
UV	Ultraviolettstrahlung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	Vergleich
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## Lebenslauf

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas, die freundliche und gute Betreuung sowie seine Geduld möchte ich meinem Doktorvater Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Meinhard Schiller danken.

Mein persönlicher Dank gilt meinem Ehemann Friederich Stratmann, Gudrun Bühlmeyer, meinen Eltern sowie dem Rest meiner gesamten Familie, die mir während der Verfassung dieser Arbeit sowie im Studium mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir insbesondere viel Geduld entgegengebracht haben.