

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg
Direktorin: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker**

**Induktion von Epifokalen Kontaktekzemen in Kombination
mit Dacarbazin zur Behandlung des Melanoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Anne-Katrin Kortüm
aus Asperg**

Würzburg, Mai 2007

Referent: Prof. Dr. med. J.C. Becker

Korreferentin: Prof. Dr. med. E.-B. Bröcker

Mündlicher Prüfer: PD Dr. med. P. Reimer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2007

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

1. Einleitung	1
1.1. Das Melanom.	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klinisch-histologische Subtypen des Melanoms.....	1
1.1.3 Prognose	2
1.1.4 Immunologie des Melanoms	4
1.2. Therapie des Melanoms	4
1.2.1 Strahlentherapie.....	5
1.2.2 Chemotherapie.....	5
1.2.2.1 Regionale Chemotherapie.....	5
1.2.2.2 Systemische Chemotherapie.....	5
1.2.3 Immunmodulierende Therapieansätze.....	7
1.2.3.1 Zytokine als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie.....	7
1.2.3.2 Immuntherapie mit Dinitrochlorbenzol und Diphenylcyclopropenon	8
1.2.3.3 Immunchemotherapie mit Dinitrochlorbenzol und Dacarbazin	11
1.3 Zielsetzung der Arbeit	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Methode	13
2.2 Beteiligte Zentren	13
2.3 Gemeinsam vereinbarte Kriterien	15
2.4 Patienten	15
2.5 Stadieneinteilung	17
2.6 Behandlungsprotokoll für die kombinierte Immunchemotherapie mit DNCB lokal und DTIC systemisch (modifiziert nach Rümke, 1992)	18
2.7 Evaluation.	19
2.8 Statistik	20

3. Ergebnisse	23
3.1 Klinische Stadien III A + III B	23
3.1.1 Demographie	23
3.1.2 Diagnostische Parameter	24
3.1.3 Prognostische Parameter	26
3.1.4 Kollektiv III A	28
3.1.4.1 Therapeutisches Ansprechen	28
3.1.4.2 Überlebenszeit	29
3.1.5 Kollektiv III B.....	30
3.1.5.1 Therapeutisches Ansprechen	30
3.1.5.2 Überlebenszeit.....	32
3.2 Klinisches Stadium IV	35
3.2.1 Demographie	35
3.2.2 Diagnostische Parameter	36
3.2.3 Prognostische Parameter	36
3.2.4 Kollektiv IV	38
3.2.4.1 Therapeutisches Ansprechen	38
3.2.4.2 Remissionsdauer und Überlebenszeit.....	39
3.2.5 Kontrollkollektiv IV	42
3.2.5.1 Therapeutisches Ansprechen	42
3.2.5.2 Remissionsdauer und Überlebenszeit.....	42
3.2.6 Vergleich des Kollektivs IV mit dem historischen Kontrollkollektiv	44
3.3 Analyse aller mit DNCB/DCP + DTIC behandelten Patienten	47
3.4 Kasuistiken mit klinischen Bildern	58
4. Diskussion	68
5. Zusammenfassung	74
6. Literatur	76

1.1 Das Melanom

Das Melanom ist ein maligner, invasiv wachsender und früh metastasierender Tumor, der von den Melanozyten (Pigmentzellen) ausgeht. Diese kommen vor allem in der Basalzellschicht der Epidermis vor, daher entstehen mehr als 90 % der Melanome an der Haut (Garbe et al, 2005). Weitere Manifestationsorte, die jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, sind die Schleimhäute, das Auge mit Uvea und Konjunktiva und die Leptomeningen.

1.1.1 Epidemiologie

In den vergangenen Jahrzehnten wurde weltweit eine starke Zunahme der Inzidenz beobachtet (MacKie et al, 2002). Nach den Daten des saarländischen Krebsregisters stieg die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland seit dem Beginn der 70er bis Mitte der 90er Jahre von 3 Fällen auf geschätzte 8 bis 9 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr an. In Hessen, Berlin und in der Region des Münchner Tumorzentrums wurden bereits in den 80er Jahren erheblich höhere Inzidenzen registriert (10 bis 14 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr). Demnach erkrankten allein in Deutschland derzeit 10 000 Menschen pro Jahr erstmalig an einem Melanom. Gleichzeitig kam es zu einer deutlichen Steigerung der Melanommortalität. In jenem Zeitraum, also innerhalb von 25 Jahren, stiegen in den alten Bundesländern die Todesfälle von 900 auf 1600 pro Jahr an. In den letzten Jahren zeigte sich aber der Trend zu einer Stabilisierung der Mortalitätsrate (Blum & Garbe, 2002).

1.1.2 Klinisch-histologische Subtypen des Melanoms

Melanome werden anhand ihres klinischen Wachstumsmusters und histopathologisch eingeteilt. Man unterscheidet folgende Typen mit prozentualem Anteil (nach den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; 1983-2000): Das superfiziell spreitende Melanom (SSM, 57,4 %), das noduläre Melanom (NM, 21,4 %), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM, 8,8 %), das akral-lentiginöse Melanom (ALM, 4,0 %) und das nicht klassifizierbare Melanom (UCM, 3,5 %). Zusätzlich existieren Sonderformen, die kein spezifisches Wachstumsverhalten

aufzeigen. Dazu gehören Melanome der Schleimhäute, Melanome auf kongenitalen Nävi, amelanotische und desmoplastische Melanome (4,9 %).

1.1.3 Prognose

Die vertikale Tumordicke nach Breslow, die histologische Ulzeration und der Invasionslevel nach Clark zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gelten als wichtigste Prognosefaktoren beim primären Melanom ohne Metastasierung (Garbe et al, 2005). Der Anteil ulzerierter Tumoren nimmt mit steigender Tumordicke zu und wird als prognostisch ungünstig angesehen. Ferner sind das Alter und die anatomische Lokalisation signifikante prognostische Parameter. Das Geschlecht der Patienten erwies sich ebenfalls als relevant (Balch et al, 2001b).

Für den individuellen Krankheitsverlauf sind die frühe Erkennung und die vollständige Exzision des Primärtumors maßgeblich (Thompson et al, 2005). Je größer die Tumordicke des Primärtumors zum Zeitpunkt der Exzision, desto höher ist das Risiko einer Metastasierung. Diese kann beim Melanom sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen verlaufen. Bei etwa 21 % der Patienten manifestiert sich die primäre Metastasierung in Form von Satelliten- und Intransitmetastasen, bei 29 % der Patienten treten primär Fernmetastasen auf und in circa 50 % der Fälle erscheint das erste Rezidiv im Bereich der regionären Lymphknoten (Meier et al, 2002). In den letzten Jahren erhielt daher der Metastasierungsstatus des Sentinel Lymphknotens eine wachsende Bedeutung. Heute gilt dieser als wichtigster Prognosefaktor (Balch et al, 2004). Ob die Lymphknotenmikrometastase nur Ausdruck einer generalisierten Metastasierung ist, ist Gegenstand augenblicklicher klinischer Forschung.

Das Krankheitsstadium der regionären Metastasierung (Stadium III) ist durch den Nachweis von Satelliten- und Intransit- und/oder regionären Lymphknotenmetastasen gekennzeichnet. Patienten mit Intransitmetastasen weisen eine mediane Überlebenszeit von 42 Monaten bei einer Zehn-Jahres-Überlebensrate von 24 % auf. Bei einer zusätzlichen Lymphknotenbeteiligung beträgt die mediane Überlebenszeit lediglich noch 17 Monate bei einer Zehn-Jahres-Überlebensrate von 18 % (Balch et al, 2001a; Haffner et

al, 1992). Diese Daten belegen, dass eine regionäre Metastasierung bereits mit einer deutlich eingeschränkten Überlebenserwartung assoziiert ist. Patienten mit Lymphknotenmetastasen stellen eine prognostisch äußerst heterogene Gruppe dar. Die Prognose ist maßgeblich von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten und vom Lymphknotenstatus (Mikro- vs. Makrometastase) abhängig (Balch et al, 2001b; Drepper et al., 1993). Das Tumolvolumen und die Zahl der regionären Tumorabsiedlungen in Lymphknoten korrelieren offenbar mit dem Risiko der Fernmetastasierung.

Die Prognose von Patienten mit Fernmetastasen ist bislang schlecht, es bestehen kaum Heilungschancen. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Stadium IV lediglich 6-8 Monate, wobei je nach Organbefall eine erhebliche Variationsbreite vorliegt (Näher & Enk, 2006). Patienten mit Metastasen der Leber, des Knochens oder des Gehirns haben eine mittlere Überlebenszeit von 3- 4 Monaten, während Patienten mit Metastasen der Haut, der Subkutis, der Lymphknoten oder der Lunge ein Überleben von 12-15 Monaten aufweisen (Becker et al, 2000). Die Überlebensdauer hängt auch von der Anzahl der Metastasenlokalisationen ab. Bei Befall eines einzelnen Organs beträgt die mediane Überlebenszeit noch 7 Monate, bei zwei metastasierten Organen 4 Monate und bei drei und mehr betroffenen Organen lediglich noch 2 Monate (Balch et al., 1983).

Eton et al. (1998) stellten anhand einer multivariaten Analyse fest, dass Patienten mit normalen Laborwerten von LDH und Albumin, metastatischem Befall von Weichteilgewebe, also Haut, subkutanem Gewebe und Lymphknoten und/oder mit einer einzelnen viszeralen Metastase eine relativ gute Prognose haben. Dagegen wurde Patienten mit zwei oder mehr viszeralen Metastasen eine erheblich schlechtere Prognose zugeschrieben. Dementsprechend lassen sich Patienten mit fernmetastasiertem Melanom in zwei Fraktionen mit jeweils unterschiedlicher Prognose aufteilen.

1.1.4 Immunologie des Melanoms

Verschiedene klinische Beobachtungen deuten darauf hin, dass immunologische Faktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Melanoms spielen. Hierzu zählt das Auftreten von jahrelang andauernden krankheitsfreien Intervallen, die spontane Ausbildung von Regressionszonen bis hin zum vollständigen Verschwinden von Tumoren im Sinne einer Spontanregression sowie die signifikant erhöhte Inzidenz von Melanomen unter Immunsuppression (Bröcker & Becker, 1995). Das Melanom gilt als immunogener Tumor, der spezifische Immunreaktionen beim Betroffenen auslösen kann und dessen Entstehung und Entwicklung sowohl vom natürlichen als auch vom spezifischen Immunsystem des Patienten beeinflusst wird (Becker et al, 2006). Spontane Immunantworten bei Melanompatienten ermöglichten die Identifizierung einer Vielzahl von Tumorantigenen und erwiesen sich dadurch als Schrittmacher für die Immuntherapie in der gesamten Onkologie. Histologisch ist die Auseinandersetzung zwischen Immunsystem und Melanom als lokale Entzündungsreaktion mit peri- und intratumoralen Infiltraten sichtbar. Die entzündlichen Infiltrate setzen sich überwiegend aus immunkompetenten Zellen, wie aktivierten melanomspezifischen T-Lymphozyten, Makrophagen und Natürlichen Killerzellen zusammen (Bröcker et al, 1988; Thor Straten et al, 1998).

1. 2 Therapie des Melanoms

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem jeweiligen Krankheitsstadium. Beim fortgeschrittenen Melanom sind bei der Auswahl des Therapiekonzeptes auch die Lokalisation und Anzahl der Metastasen, die betroffenen Organsysteme und der Allgemeinzustand des Patienten von Bedeutung. Eine kurative Behandlung existiert im Stadium der Fernmetastasierung bisher nicht. Das Ziel einer palliativen Therapie besteht darin, das Tumorwachstum zu bremsen und eine möglichst gute Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit des Patienten zu erreichen. Operative, strahlen- und chemotherapeutische, sowie immunmodulierende Verfahren allein oder in Kombination zählen zu den palliativen Standardtherapien.

1.2.1 Strahlentherapie

Die Strahlenempfindlichkeit des Melanoms ist gering, da die Tumorzellen in hohem Maße zur Reparatur des subletalen Strahlenschadens fähig sind. Die Strahlentherapie kann bei inoperablen Metastasen als Alternative zu einer Resektion erwogen werden. Ansonsten kommt die Radiatio vornehmlich als palliative Therapie bei disseminierten Hautmetastasen, schmerzhaften Knochenmetastasen, Lymphknotenfernmastasen und symptomatischen Hirnmetastasen zur Anwendung (Garbe et al., 2005).

1.2.2 Chemotherapie

1.2.2.1 Regionale Chemotherapie

Bei inoperablen Hautmetastasen, multiplen oder rezidivierenden Satelliten- und Intransitmetastasen sowie bei großen Weichteilkonglomerattumoren im Bereich einer Extremität kann eine isolierte Extremitätenperfusion unter hyperthermen Bedingungen durchgeführt werden. Als Zytostatikum wird zumeist Melphalan, häufig auch in Kombination mit Tumornekrosefaktor- α verwendet (Stadler & Eich, 2000). Durch die Isolierung der Extremität soll eine hohe Zytostatikakonzentration im Tumorareal erreicht werden, ohne dass systemische toxische Effekte auftreten. Fieber mit Schüttelfrost, starke postoperative Schmerzen und Schwellungen der Extremität sind die wesentlichen Nebenwirkungen (Wieberdink et al, 1982). Durch dieses Verfahren ließen sich bereits sehr hohe Remissionsraten erzielen, eine lebensverlängernde Wirkung konnte allerdings bislang nicht nachgewiesen werden (Kroon et al, 2002).

1.2.2.2 Systemische Chemotherapie

Das Melanom ist generell durch ein schlechtes Ansprechen auf Zytostatika charakterisiert (Keilholz et al, 2003; Serrone & Hersey, 1999). Bei ausgedehnter Metastasierung kommen sowohl Mono- als auch Polychemotherapien zur Anwendung. Dacarbazin (DTIC) wird seit 1970 zur Therapie des metastasierten Melanoms eingesetzt und ist gegenwärtig die am häufigsten verwendete Monosubstanz in der Behandlung des fort-

geschrittenen Melanoms. (5-[3,3-Dimethyl-1-Triazenyl]-Imidazol-4-Carboxamid) stellt ein Prodrug dar, welches erst durch oxidative N-Demethylierung in der Leber in die wirksame Verbindung Mitozolomid aktiviert wird und als Alkylans wirkt. Neben Myelo- und Hepatotoxizität ist bei der Anwendung auf die emetogene Potenz der Substanz, sowie auf Blutdruckabfall und Lichtüberempfindlichkeit zu achten. Eine ausreichend antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten ist nötig und in den ersten Tagen nach der Behandlung sollte keine UV-Exposition erfolgen (Garbe & Eigentler, 2004). Die lebensbedrohliche Komplikation des Leberversagens aufgrund von Lebernekrose und Budd-Chiari-Syndrom wurde in seltenen Fällen beobachtet. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und der Leberwerte ist notwendig (Ceci et al, 1988).

In klinischen Phase-III-Studien betrug die Ansprechrage von Dacarbazin 7-12 % (Chapman et al. 1999; Middleton et al. 2000). Komplette Remissionen wurden unter DTIC selten beobachtet (5 %) und haben überwiegend eine kurze Dauer von 5-6 Monaten. Ein Nachweis für die Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom durch den Einsatz von Dacarbazin liegt bislang nicht vor (Serrone et al., 2000).

In verschiedenen randomisierten prospektiven Studien zur Therapie des disseminierten Melanoms zeigten Polychemotherapien im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit DTIC eine Tendenz zu höheren Remissionsraten (13-45 %). Eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch Polychemotherapie konnte jedoch in keiner dieser Studien festgestellt werden (Eigentler et al, 2003). Nachteil der Kombinationschemotherapien ist die hohe Toxizität und die damit verbundene Reduktion der Lebensqualität des Patienten. Die Behandlung mit Dacarbazin allein wird deshalb mehrheitlich als derzeitiger Standard in der medikamentösen Melanomtherapie angesehen (Eggermont & Kirkwood, 2004; Schadendorf, 2002). Der Einsatz von Polychemotherapien kann allerdings in Einzelfällen von palliativem Nutzen sein und eine effiziente Behandlung tumorbedingter Symptome (z.B. Schmerzen, Bewegungseinschränkungen) darstellen (Garbe & Eigentler, 2004).

1.2.3 Immunmodulierende Therapieansätze

Die bekannte Immunogenität des Melanoms führte zur Entwicklung von immunmodulatorischen Therapieansätzen. Verschiedene Substanzen mit unspezifischen oder spezifischen Wirkmechanismen werden mit dem Ziel eingesetzt, die patienteneigene Immunantwort so zu verstärken, dass eine effektive Tumorabwehr resultiert (Enk et al, 2006). Frühere Therapieversuche mit unspezifischen Immunstimulantien, wie BCG oder Levamisol, erzielten bisher keine zufriedenstellende Erfolge (Bröcker & Becker, 1995). Die Identifikation von tumorspezifischen Antigenen führte zu neuen Ansätzen, die sich überwiegend auf die Induktion einer antigenspezifischen Tumorabstoßung mittels T-Zellen richten. Impftherapien, wie beispielsweise mit peptidbeladenen dendritischen Zellen galten als aussichtsreich (Schuler-Thurner & Schuler, 2005). Das Melanom ist jedoch in der Lage, sich der spezifischen Immunabwehr durch verschiedene Mechanismen zu entziehen. Zu den "Immune-Escape-Mechanismen" zählen der Verlust von kostimulatorischen Molekülen, die Reduktion von MHC-I-Molekülen an der Tumorzelloberfläche und die Produktion von immunsupprimierenden Zytokinen. Auf diese Weise wird eine effektive Interaktion zwischen zytotoxischen T-Lymphozyten und Melanomzellen verhindert (Khong et al, 2004; Seliger et al, 2002). Diese „escape-Mechanismen“ erklären auch, weshalb spezifische Ansätze die in die Immuntherapie gesetzten Erwartungen im klinischen Alltag bislang nicht erfüllen konnten (Enk et al, 2006).

1.2.3.1 Zytokine als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapien

Zytokine als Einzelsubstanzen - insbesondere Interferon- α (IFN- α), Interferon- β (IFN- β) und Interleukin-2 (IL-2) - haben bisher keine der Monochemotherapie überlegene Wirkung gezeigt (Becker et al, 2000). Die klinische Anwendung von IL-2 oder IFN als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom resultierte in einer objektiven Ansprechrate von 10-15 % (Atallah & Flaherty, 2005). Im Gegensatz zur Chemotherapie erwies sich ein Teil der IL-2-vermittelten Remissionen als dauerhaft (Atkins et al, 1999). Zu beachten ist jedoch, dass die Gabe von IL-2 oder IFN- α mit einer hohen Toxizität assoziiert ist und letal verlaufende Nebenwirkungen, wie z.B. eine Rhabdomyolyse mit nachfolgendem Nierenversagen oder ein Capillary-Leak-Syndrom auftreten können (Thompson et al, 2005).

Erfolgversprechender schien die Addition von Immuntherapeutika zu Zytostatika zu sein. In der Meta-Analyse von Huncharek et al. (2001) wurde nachgewiesen, dass die Kombination aus Dacarbazin und IFN- α zu einer Verbesserung der Ansprechrates um bis zu 53 % verglichen mit der alleinigen Verabreichung von DTIC führte. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben konnten allerdings keine Unterschiede aufgezeigt werden. Es fand sich zudem eine erheblich höhere Toxizität der Immunchemotherapien mit IL-2 oder IFN- α im Vergleich zur Chemotherapie allein.

In einer prospektiv randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit der Kombination DTIC + IFN- α mit dem Dartmouth-Schema (Polychemotherapie mit Tamoxifen) verglichen. Hier war in erster Linie die bessere Verträglichkeit der Dacarbazin/IFN- α -Kombination relevant. Im Hinblick auf Überlebenszeiten und Therapieansprechen ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede (Middleton et al, 2000).

1.2.3.2 Immuntherapie mit Dinitrochlorbenzol und Diphenylcyclopropenon

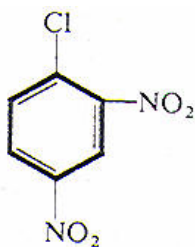
Die topische Immuntherapie mit Dinitrochlorbenzol (DNCB) wird seit den 70er Jahren zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen, insbesondere bei der Alopecia areata, bei viralen Warzen und verschiedenen Hauttumoren durchgeführt. Malek-Mansour (1973) setzte DNCB erstmalig gegen Primärtumoren und kutane Metastasen des Melanoms ein. Als besonders wirksam erwies sich die Therapie bei oberflächlichen Läsionen geringer Dicke. Nachfolgende Untersuchungen bestätigten dies: Flache Primärtumoren, insbesondere das SSM sprachen sehr gut an und verschwanden oft vollständig nach vier bis zwölf Behandlungen. Metastasen reagierten dagegen unterschiedlich auf die lokale Applikation des Kontaktsensibilisators DNCB, zumeist zeigten sie kein Ansprechen (Illig et al, 1976; Illig et al, 1984; Inbar et al., 1996; Loth et al, 1978; Weidner & Djawari, 1979).

1. EINLEITUNG

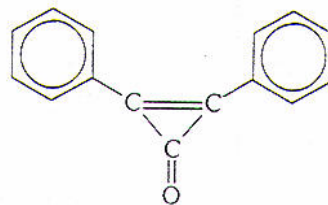
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB) ist ein obligates Kontaktallergen, das nach Sensibilisierung bei über 90 % der Probanden eine allergische Kontaktdermatitis auslöst. Die hervorgerufene Dermatitis entspricht einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ IV (nach Coombs und Gell), die typischerweise nach 24-48 Stunden ihren Höhepunkt erreicht und nach 48-72 Stunden beginnt wieder abzunehmen (Malek-Mansour, 1973).

Für eine erfolgreiche Sensibilisierung ist eine ausreichende Allergenkonzentration oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes in der Haut nötig. Als Hapten wird DNCB erst nach Bindung an einen höhermolekularen Carrier – meist körpereigene Proteine der Haut - zu einem wirksamen Antigen. Nach erfolgter Sensibilisierung entsteht bei erneutem Kontakt eine Dermatitis mit charakteristischer Ekzem-Morphologie.

Wegen der mutagenen Wirkung von DNCB wurde, insbesondere zur Anwendung bei gutartigen Erkrankungen, nach alternativen obligat kontaktsensibilisierenden Substanzen zur immuntherapeutischen Anwendung gesucht. Ende der 50er Jahre wurde der Synthesestoff Diphenylcyclopropenon (DCP) entwickelt, der keine mutagenen Eigenschaften erkennen ließ (Stute et al, 1981). Vergleichende Testungen mit DNCB und DCP an zuvor sensibilisierten Melanompatienten ergaben vergleichbare allergische Ekzemreaktionen bei allen Patienten. Es wurde gefolgert, dass DCP in gleicher Weise wie DNCB zur immunmodulatorischen Anwendung geeignet sei (Mayerhausen & Remy, 1987). Inzwischen ist DCP als obligates Kontaktallergen in der Immuntherapie anerkannt und wird vor allem bei der Alopecia areata eingesetzt.



Dinitrochlorbenzol (DNCB)



Diphenylcyclopropenon (DCP)

Abb.1.1 Strukturformeln der obligaten Kontaktsensibilisatoren DNCB und DCP

Bei der topischen Immuntherapie mit DNCB bzw. DCP wird eine Ekzemreaktion der Haut ausgelöst, die mit den typischen Entzündungszeichen Rötung, Schwellung, Überwärmung und Schmerzhaftigkeit einhergeht. Zusätzlich können sich Blasen und Erosionen bilden. Fieberreaktionen, zum Teil über 39,5°, treten bei großflächiger Anwendung häufig auf. Vereinzelt kam es nach lokaler Applikation von DNCB zu einem generalisierten Exanthem, einem Erysipel, einer Urtikaria oder zur Ausbildung von Ödemen (Bach et al, 2005; Göring et al., 1998; Loth et al, 1978; Strobbe et al., 1997; Trcka et al., 1998). In der Literatur beschrieben ist auch das Auftreten von Hypopigmentierungen im Bereich der behandelten Hautmetastasen. Ob dieser Effekt therapieabhängig oder spontan im Krankheitsverlauf aufgetreten war, blieb jedoch ungeklärt (Inbar et al., 1996).

Das in der klinischen Studie von Strobbe et al. (1997) beobachtete Nebenwirkungsspektrum von DNCB (im Rahmen der Immunchemotherapie DNCB/DTIC) ist in Tabelle 1.1 dargestellt. Systemische Nebenwirkungen traten hier bei 36 % der Patienten auf und korrelierten nicht mit dem Behandlungsergebnis. In einem Fall musste die Behandlung mit DNCB abgebrochen werden, da der Patient eine Erythrodermie mit hohem Fieber und Erbrechen entwickelte.

Lokale Toxizität		Systemische Toxizität	
N= 59 Patienten		N=59 Patienten	
Symptome bei	100%	Symptome bei	36%
Erythem	2%	Subfebrile Temperaturen	4%
Schwellung	17%	Fieber < 39.5° C	16%
Blasen und Epidermolyse	77%	Fieber > 39.5° C	12%
Ulzeration	4%	Übelkeit	4%

Tabelle 1.1 Nebenwirkungen nach DNCB-Applikation im Rahmen der Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC bei Melanompatienten (Strobbe et al., 1997)

1.2.3.3 Immunchemotherapie mit Dinitrochlorbenzol und Dacarbazin

Die iatrogene Induktion eines allergischen Kontaktekzems über Hautmetastasen des Melanoms durch topische Anwendung des Immunmodulators Dinitrochlorbenzol in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie mit Dacarbazin stellt eine Immunchemotherapie der ersten Stunde dar. Rümke (1992) berichtete erstmals über jahrelange Vollremissionen unter dieser Therapie. In nachfolgenden klinischen Untersuchungen konnten bei Patienten mit metastasiertem Melanom ebenfalls gute Ergebnisse mit hohen Ansprechraten erzielt werden (Strobbe et al., 1997; Trcka et al., 1998). In die retrospektive Studie von Strobbe et al. wurden 59 Patienten mit metastasiertem Melanom (37 Patienten mit lokoregionären Metastasen und 22 Patienten mit lokoregionären und hämatogenen Metastasen) eingeschlossen. 25 % der Patienten erzielten Vollremissionen, die zum Teil mehr als 5 Jahre andauerten. Partielle Remissionen wurden bei 12 % der Patienten beschrieben. Interessanterweise wurde sowohl bei lokoregionären Metastasen als auch bei Fernmetastasen ein therapeutisches Ansprechen beobachtet. Ferner wurde gezeigt, dass ein Ansprechen der Metastasen mit einer längeren Überlebenszeit der Patienten assoziiert war (Median von 18 Monaten im Vergleich zu 7 Monaten bei non-Respondern; log-rank-Test: $p=0,0003$).

Der zugrundeliegende Mechanismus, der zur Regression von kutanen und systemischen Melanommetastasen, einschließlich Knochen- und Hirnmetastasen führt, ist aber noch weitgehend ungeklärt. Durch die Kombination beider Wirkstoffe kommt es vermutlich zu einem synergistischen Effekt, denn die alleinige lokale Anwendung von DNCB konnte zwar häufig eine Regression von Primärtumoren herbeiführen, aber nur selten eine Remission von Metastasen (Illig et al., 1984; Loth et al, 1978). Außerdem waren die Ansprechraten unter der Kombinationstherapie deutlich höher als unter einer Monotherapie mit Dacarbazin und dauerhafte Vollremissionen wurden unter DTIC allein nur äußerst selten erzielt. Es wird angenommen, dass Dacarbazin zu einer verstärkten Freilegung von antigenen Determinanten des Melanoms und so zu einer Wirkungsverbesserung von DNCB führt (Trcka et al, 1998).

In einem Tiermodell mit B16-melanomzelltragenden Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass die Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC eine spezifische T-Zell-

Immunantwort gegen B16-Zellen hervorruft. Ferner wurde eine Erhöhung von Interleukin-6, Tumornekrosefaktor α und Interferon γ im Tumor festgestellt (Wack et al., 2002). Ein Therapieerfolg ließ sich nur durch die Kombinationstherapie und vorwiegend bei den Tieren erzielen, die ein ausgeprägtes Kontaktekzem entwickelten (Wack et al., 2001). In Übereinstimmung dazu beobachteten Strobbe et al. (1997) eine positive Korrelation zwischen der Ekzemstärke und der Überlebenszeit der Patienten.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Effektivität einer kombinierten Immunchemotherapie beim metastasierten Melanom, welche aus der Induktion von epifokalen Kontaktekzemen über Hautmetastasen sowie einer systemischen Monochemotherapie mit Dacarbazin besteht. In der Literatur existierten nur einige Fallserien zur Wirksamkeit dieser klinisch etablierten Therapie. Es fehlten insbesondere Informationen über die Einsetzbarkeit dieser Therapie in verschiedenen Krankheitsstadien des metastasierten Melanoms. Nach klinischen Erfahrungen stellt die Immunchemotherapie mit DNCB/DCP und DTIC eine effektive Behandlung ausgedehnter kutaner Metastasen dar. Es bestanden jedoch keine gesicherten Erkenntnisse über einen therapeutischen Nutzen bei Lymphknoten- oder viszeralen Metastasen des Melanoms. Wir führten daher in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Dermatologischen Onkologie (ADO) eine deutschlandweite retrospektive Analyse für derart behandelte Patienten durch. 72 Patienten, die in dem Zeitraum von 1993 bis 2002 behandelt wurden, konnten in die Untersuchung einbezogen werden. Für die statistischen Berechnungen wurden alle Patienten nach Krankheitsstadien gemäß DDG (1993/94) aufgeteilt. Im Stadium der Fernmetastasierung wurde zusätzlich eine vergleichende Auswertung mit einem historischen Kontrollkollektiv, das an der Universitätshautklinik Würzburg mit einer Monochemotherapie mit Dacarbazin behandelt wurde, durchgeführt.

2.1. Methode

Im Zeitraum von 1999 bis 2002 baten wir Hautkliniken in Deutschland in einem offenen Anschreiben ihre bisherigen Erfahrungen mit der Immunchemotherapie "DNCB bzw. DCP und DTIC" beim metastasierten Melanom mitzuteilen. Anhand eines kurzen Fragebogens wurde zunächst die jeweilige Anzahl der auf diese Weise behandelten Patienten und ein ärztlicher Ansprechpartner des Zentrums ermittelt. 64 Patienten erhielten DNCB als immunmodulierendes Agens zur Chemotherapie, 8 Patienten wurden stattdessen mit DCP behandelt.

Unserer Anwendungsbeobachtung lag kein einheitliches Therapieschema mit festen Einschluss- und Ausschlusskriterien zugrunde. Vielmehr wurden die wesentlichen Kriterien und Bedingungen im Einvernehmen mit den beteiligten Zentren festgelegt (siehe S.16). Als Datenquelle dienten anonymisierte Kopien von Behandlungsprotokollen, stationären Krankenakten, Ambulanzkarten sowie Arztbriefen. Die uns zur Verfügung stehenden Daten waren zum Teil ausführlich, zum Teil aber auch lückenhaft. Aufgrund methodischer Probleme war es daher nicht möglich, alle therapeutisch interessanten Gesichtspunkte, wie beispielsweise die Verträglichkeit der Immunchemotherapie im Rahmen unserer Analyse zu beurteilen.

2.2 Beteiligte Zentren

Von 1993 bis 2002 wurden in 9 verschiedenen Zentren 72 auswertbare Patienten nach einem Protokoll, das die wöchentliche topische Anwendung von DNCB bzw. DCP und die dreiwöchentliche Einzeldosis von 850 mg/m^2 Dacarbazin intravenös vorsah, behandelt.

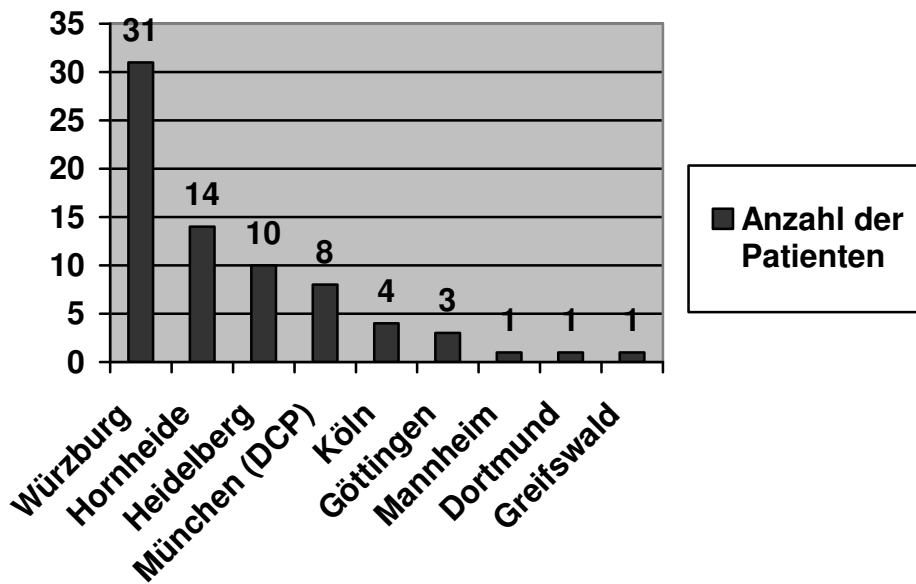


Abb.2.1 Beteiligte Zentren

Anschriften der beteiligten Zentren:

Universität Würzburg, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (Direktorin Prof. Dr. E.-B. Bröcker), Josef-Schneider Str. 2, D-97080 Würzburg; Hornheide Klinik, Dorbaumstraße 300, D-48157 Münster (Direktor Priv.-Doz. Dr. H. J. Schulze); Universitäts-Hautklinik Heidelberg (Direktor Prof. Dr. A. Enk), Voßstraße 2, D-69115 Heidelberg; Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, (Direktor Prof. Dr. Dr. J. Ring), Biedersteiner Straße 29, D-80802 München; Universität Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor Prof. Dr. T. Krieg), Joseph-Stelzmann-Str. 9, D-50924 Köln; Universität Göttingen, Hautklinik und Poliklinik (Direktorin Prof. Dr. Ch. Neumann), von-Siebold-Str. 3, D-37075 Göttingen; Klinische Kooperationseinheit für Dermato-Onkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) (Vorsitz: Prof. Dr. D. Schadendorf), Theodor-Kutzer Ufer 1, D-68135 Mannheim; Städtische Kliniken Dortmund (Direktor Prof. Dr. P. J. Frosch), Beurhausstr. 40, D-44137 Dortmund; Universitäts-Hautklinik Greifswald, (Direktor Prof. Dr. M. Jünger), Fleischmannstr. 42-44, D-17487 Greifswald.

2.3 Gemeinsam vereinbarte Kriterien

Als gemeinsam vereinbarte Kriterien galten ein histologisch gesichertes Melanom mit kutaner und gegebenenfalls zusätzlicher viszeraler Metastasierung und mindestens 2 erhaltene Therapiezyklen mit DNCB bzw. DCP und DTIC. Vorbehandlungen waren gestattet, d.h. neben Erstlinienbehandlungen, waren auch Zweit- und Drittlinienansätze erlaubt. Zum Ausschluss führten Vorbehandlungen mit Zytostatika oder immunmodulatorischen Substanzen während der letzten 4 Wochen vor Therapiebeginn, ein Karnofsky-Index $< 70\%$, eine Schwangerschaft oder Stillperiode, floride oder schwere chronische Infektionen, Zweiterkrankungen wie schwere ZNS-, Autoimmun-, kardiologische, nephrologische oder hämatologische Erkrankungen und maligne Zweittumoren jeglicher Art. Eine Patientin mit Mammakarzinom und 2 Patienten mit jeweils nur einem erhaltenen Therapiezyklus konnten daher nicht in unsere Analyse miteinbezogen werden.

2.4 Patienten

45 Frauen und 27 Männer mit einem Altersmedian von 70 Jahren (Spannweite 27-94 Jahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Als klinisch-histologischer Subtyp wurde bei 30 Patienten ein NM, bei 14 Patienten ein SSM, bei 10 Patienten ein ALM, bei einem Patienten ein LMM und bei 4 Patienten ein anderweitig klassifiziertes Melanom diagnostiziert. Bei 13 Patienten war der histologische Wachstumstyp nicht bekannt oder konnte aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht eruiert werden. Die mediane Tumordicke nach Breslow betrug 3,0 mm (Spannweite 0,43-10 mm) bei 9 fehlenden Werten. Das mediane metastasenfreie Überleben aller 72 Patienten, d.h. die Zeit zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem erstmaligen Auftreten einer Metastase betrug 11 Monate (Spannweite 0-172 Monate).

Für die statistischen Berechnungen wurde das zu untersuchende Patientenkollektiv nach Krankheitsstadien entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) aufgeteilt (Orfanos et al, 1994). Es gilt hier die Stadieneinteilung der DDG, da die für die American Joint Cancer Committee (AJCC)-Klassifikation erforderlichen Informationen, wie die Anzahl befallener Lymphknoten, die Ulzeration des

Primärtumors und die LDH-Laborwerte bei vielen Patienten nicht vorlagen. Das aktuelle Melanom-Staging-System (nach dem American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma) unterscheidet im Stadium der Fernmetastasierung drei Kategorien. M1a umfasst Fernmetastasen im Bereich der Haut, Subkutis und der juxta-regionären Lymphknoten, M1b isolierte Lungenmetastasen und M1c die Kombination aus Hautfern- und Lungenmetastasen sowie sonstige viszerale Metastasen. Die Einteilung berücksichtigt außerdem den LDH-Serumspiegel des Patienten (Balch 2001a).

20 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im klinischen Stadium III A, 19 Patienten im Stadium III B und 33 Patienten im Stadium IV. Im Stadium der Fernmetastasierung waren Lungenmetastasen bei 20 Patienten, Haut- und Lymphknotenfernmetastasen bei jeweils 17 Patienten, Lebermetastasen bei 5 Patienten, ZNS-Metastasen bei 2 Patienten und Knochen- und Pankreasmetastasen bei jeweils einem Patienten vorhanden. Bei 4 Patienten waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mehr als 3 Organsysteme betroffen. Alle Patienten hatten mindestens eine Hautmetastase.

Als historisches Kontrollkollektiv für das Stadium IV dienten 36 Patienten, die in der Würzburger Universitätshautklinik eine DTIC-Monochemotherapie erhalten hatten. Lungenmetastasen war hier bei 24 Patienten, Lymphknotenfernmetastasen bei 11 Patienten, Hautfernmetastasen und Lebermetastasen bei jeweils 8 Patienten, ZNS-Metastasen bei 4 Patienten und Knochenmetastasen bei 1 Patient vorhanden. Bei 9 Patienten waren mehr als 3 Organe metastasiert.

2.5 Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung erfolgte nach den TNM-Regeln gemäß den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) Stand 1993/94:

Stadium III A	pTa, pTb	N 0	M 0
Stadium III B	jedes pT	N1, N2	M 0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M 1

Definitionen:

PTa:

Satellitenmetastasen: de novo entstandene kutane Metastasen, die bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt sind

oder

Lokalrezidiv: Jede Tumormanifestation, die innerhalb eines 2 cm breiten Gebietes um die Narbe des vorher ohne ausreichenden Sicherheitsabstand exzidierten Melanoms auftritt

PTb:

Intransitmetastasen der Haut oder der Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

N = regionäre Lymphknotenmetastasen

N 1= Metastasen \leq 3 cm in regionären Lymphknoten

N 2= Metastasen \geq 3 cm in regionären Lymphknoten

M= Fernmetastasen

M1=Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphstationen oder viszerale Metastasen.

2.6 Behandlungsprotokoll für die kombinierte Immunchemotherapie mit DNCB bzw. DCP lokal und DTIC systemisch (modifiziert nach Rümke, 1992)

Die Sensibilisierung erfolgt durch Auftragen von 2 %-DNCB bzw. DCP in Vaseline in einem Areal von 2 x 2 cm bis 4 x 4 cm, möglichst im Bereich einer Metastase unter Okklusion für 2-3 Tage. Die Sensibilisierung erfolgte im Bereich einer intakten drainierenden Lymphknotenstation.

Die epifokale Applikation von DNCB bzw. DCP in Vaseline erfolgt in wöchentlichen Abständen im Bereich aller Hautmetastasen. Zunächst muss die Dosis ermittelt werden, die ein starkes Kontaktekzem mit Juckreiz, Schwellung, Rötung und Schuppung auslöst: mit 0,005 %-DNCB bzw. -DCP wird begonnen und je nach Reaktion wöchentlich gesteigert, gegebenenfalls auf bis zu 1 %; bei zu starker Reaktion (Blasenbildung) muss die DNCB- bzw. DCP-Konzentration reduziert werden. Zur symptomatischen Behandlung des Juckreizes wurden orale Antihistaminika, jedoch keine lokalen oder systemischen Kortikosteroide eingesetzt.

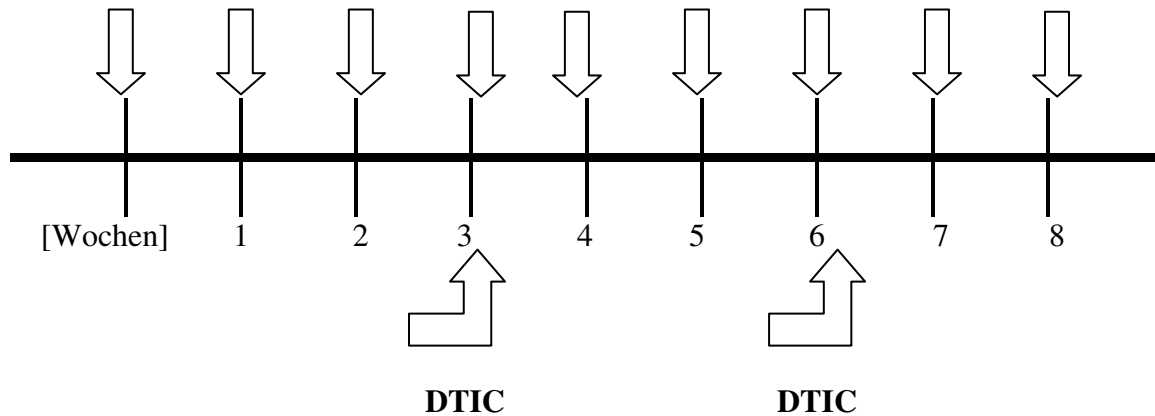
Im Abstand von 3 Wochen, beginnend 3 Wochen nach der ersten epifokalen Immuntherapie, jeweils während der Ausbildung der maximalen Ekzemreaktion (48h nach dem Auftragen von DNCB/DCP) erhalten die Patienten eine Einzeldosis DTIC (Detimedac®), $850\text{mg}/\text{m}^2$ i.v. (Abb.2.2). Als antiemetische Medikation wird ein Serotoninantagonist, z.B. Kevatril 3 mg, als Kurzinfusion 30 min vor der DTIC-Infusion gegeben.

Sensibilisierung

mit DNCB bzw.

DCP 2%

wöchentliches Auftragen von DNCB/DCP epifokal (0,005-1%)



alle 3 Wochen erfolgt am 2.Tag nach dem letzten Challenging ein DTIC-Zyklus

Abb. 2.2 Therapieschema der kombinierten Immunchemotherapie DNCB/ DTIC (Trcka et al, 1998)

Vorsichtsmaßnahmen

Beim Umgang mit dem Zytostatikum Dacarbazin und den obligaten Kontaktsensibilisatoren DNCB und DCP (Behandlung, Entfernen der Pflaster, Entsorgung kontaminierter Tupfer) sollten immer Handschuhe getragen werden.

2.7 Evaluation

Remissionskriterien (nach WHO):

Komplette Remission (CR)

Vollständige Rückbildung aller messbaren bzw. nicht messbaren, aber evaluablen Tumorbefunde, dokumentiert durch zwei mindestens zwei Wochen auseinander liegende Kontrolluntersuchungen.

Partielle Remission (PR)

Größenabnahme der Summe der Flächenmaße (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) aller messbaren Tumorbefunde um 50 % für mindestens vier Wochen (oder \geq 50 % Größenreduktion bei linearer Messung eindimensional messbarer Läsionen), ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Tumorbefundes.

Stabile Erkrankung (SD, „no change“)

Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens vier Wochen oder Tumorreduktion um weniger als 50 % oder Größenzunahme um \leq 25 %.

Krankheitsprogression (PD, „progressive disease“)

Auftreten neuer Tumormanifestationen oder mehr als 25 %ige Größenzunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden.

Objektive Remission (OR, „objective response“) = PR + CR

Progressionsfreies Überleben / Remissionsdauer

Das progressionsfreie Überleben entspricht der Zeit ab dem 1. Behandlungstag mit der Immunchemotherapie DNCB bzw. DCP und DTIC bis zum Einsetzen der Progression.

Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum „date last seen“ gerechnet. Das „date last seen“ ist bei Verstorbenen das Todesdatum und bei Lebenden das Datum der letzten Untersuchung.

2.8 Statistik

Die Eingabe sowie Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms MEDAS[®] (Grund EDV-Systeme, Margetshöchheim).

Signifikanz

Jeder Test liefert einen p-Wert (p=probability), der an einer Signifikanzschranke gemessen wird. Einen p-Wert, der unterhalb dieser Schranke liegt, nennt man signifikant. Hier galt ein p-Wert < 0,05 als signifikant.

Univariate Analyse:

Hierzu gehören Zählungen mit Berechnung des Medians, Histogramme zur Illustration, die Untersuchung auf Gauß'sche Normalverteilung und Berechnungen von Mittelwert und Standardabweichung.

Bivariate Analyse:

Bivariate Tests wurden angewendet, um die Beziehung zweier Variablen zueinander zu untersuchen. Je nach Meßniveau der Daten wurden entweder Tests für klassifizierte Variablen (nominal, dichotom) oder Tests für maßartige Variablen (kardinal, normal, dichotom oder ordinal) verwendet. Zuvor wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Der χ^2 -Test untersucht, ob zwei nominale Variablen voneinander abhängen. Das Ergebnis besteht aus der Testgröße mit ihrer Signifikanz. Der U-Test nach Mann und Whitney prüft, ob sich Variablen bei zwei Patientengruppen unterscheiden. Man erhält die Mittelwerte und Standardabweichungen in beiden Gruppen und die Testgröße U mit ihrem p-Wert. Dieser Test ist bis auf eine Ausnahme immer gültig, nämlich dann, wenn die Variable sehr viele Rangbindungen, d.h. sehr viele gleiche Werte aufweist und gleichzeitig nicht normalverteilt ist. Hatte eine Variable die Eigenschaft normalverteilt zu sein, dann wurde statt des U-Tests der student-t-Test für unverbundene Stichproben angewendet.

Multivariate Analyse

Multivariate Tests sind statistische Verfahren zur Analyse der Beziehungsstrukturen mehrerer Variablen. Hierzu zählen Regressionsanalysen, die den Einfluss von unabhängigen Variablen auf eine abhängige Zielvariable erfassen. Um zu testen, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das therapeutische Ansprechen hatten, wurde eine

schrittweise logistische Regressionsanalyse unter Einbeziehung mehrerer klinischer Variablen und Messparameter durchgeführt. In einer Tabelle der untersuchten Variablen ist deren beta-Gewicht (beta ist ein Maß für den Einfluss, den die Variable auf die Ergebnis-Variable hat), die Odds-Ratio (Risikoverhältnis) mit ihrem Vertrauensbereich und die Signifikanz der entsprechenden Variable aufgeführt.

Überlebensanalyse

Die Überlebenszeit der Patienten wurde ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum "date last seen" berechnet. Da nicht alle Patienten bis zu ihrem Lebensende beobachtet werden konnten, war teilweise nur eine Mindestüberlebensdauer bekannt. Mittels der hier verwendeten Kaplan-Meier-Hochrechnung war es möglich, auch diese zensierten Daten zu berücksichtigen. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden Überlebensraten verschiedener Patientengruppen verglichen. Anhand einer multivariaten Überlebensstatistik wurde der Einfluss von mehreren maßartigen Variablen auf die Gesamtüberlebensrate nach dem "Proportional Hazards"-Modell von Cox getestet.

Alle Patienten wurden nach klinischen Stadien gemäß DDG (1993/94) in drei Subkollektive aufgeteilt. 20 Patienten befanden sich im Stadium III A, 19 Patienten im Stadium III B und 33 Patienten im Stadium IV. Als historisches Kontrollkollektiv für das Subkollektiv der fernmetastasierten Patienten dienten 36 Patienten, die mit einer DTIC-Monochemotherapie behandelt wurden. Im Folgenden werden die Charakteristika und Ergebnisse der einzelnen Subkollektive dargestellt.

3.1 Klinische Stadien III A + III B

3.1.1 Demographie

Das Kollektiv III A bestand aus 20 Patienten (13 Frauen und 7 Männer) mit lokoregionären kutanen und/oder subkutanen Metastasen (Tab.3.1). Das mediane Alter lag bei 70 Jahren (Mittelwert 70 Jahre, Spannweite 56 - 86 Jahre).

Im Kollektiv III B befanden sich 19 Patienten (11 Frauen und 8 Männer) mit lokoregionären Hautmetastasen und regionären Lymphknotenfiliae. 12 Patienten (63 %) wiesen regionäre Lymphknotenmetastasen mit einer maximalen Größe bis zu 3 cm (N1) auf, bei 7 Patienten lagen Lymphknotenmetastasen mit mehr als 3 cm in größter Ausdehnung (N2) vor. Das mediane Alter betrug 75 Jahre, die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 27 Jahre, die älteste 87 Jahre alt (Mittelwert 69 Jahre).

	Kollektiv III A N=20	Kollektiv III B N=19
	N (%)	N (%)
Lokalrezidive	4 (20)	1 (5)
Satellitenmetastasen	7 (35)	6 (32)
Intransitmetastasen	17 (85)	15 (79)
Lymphknotenmetastasen N 1	-	12 (63)
Lymphknotenmetastasen N 2	-	7 (37)

Tab. 3.1 Tumorausbreitung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit DNCB/DCP und DTIC

3.1.2 Diagnostische Parameter

Klinisch-histologische Subtypen

Im Kollektiv III A wiesen 6 Patienten (30 %) ein NM, 5 Patienten (25 %) ein ALM, 3 Patienten (15 %) ein SSM und ein Patient (5 %) ein unklassifizierbares Melanom auf. Bei 5 Patienten (25 %) war der Primärtumor unbekannt. Im Kollektiv III B wurde bei 10 Patienten (53 %) ein NM, bei jeweils 3 Patienten (16 %) ein SSM bzw. ALM und bei 2 Patienten (11 %) ein unklassifizierbares Melanom diagnostiziert. Bei einem Patienten war der histologische Befund des Primärtumors unbekannt (Tab.3.2).

	Kollektiv III A Anzahl der Patienten (%)	Kollektiv III B Anzahl der Patienten (%)
NM	6 (30)	10 (53)
ALM	5 (25)	3 (16)
SSM	3 (15)	3 (16)
UCM	1 (5)	2 (10)
LMM	-	-
unbekannt	5 (25)	1 (5)

Tab. 3.2 Klinisch-histologische Subtypen in den Kollektiven III A und III B

Vorbehandlung

Im Kollektiv III A wurde die kombinierte Immunchemotherapie bei 60 % der Patienten (N=12) als first-line-Therapie, d.h. ohne jegliche Vorbehandlung (ausgenommen der operativen Exzision von Hautmetastasen) eingesetzt. 40 % der Patienten (N=8) waren dagegen auf verschiedene Art vorbehandelt worden. 5x hatte eine hypertherme Extremitätenperfusion, 1 x eine Chemotherapie, 2 x eine Bestrahlung, 7 x eine Behandlung mit Zytokinen und 1x eine Vakzinierungstherapie stattgefunden.

Im Kollektiv III B erhielten 32 % der Patienten (N=6) die DNCB/DTIC-Immunchemotherapie im first-line-Ansatz. Bei 68 % der Patienten (N=13) war zuvor eine andere Behandlung angewendet worden. 12x war eine Lymphadenektomie, jeweils 2x eine Che-

motherapie bzw. Bestrahlung und 1x eine Behandlung mit Zytokinen durchgeführt worden.

Vorbehandlung	Kollektiv III A N=20	Kollektiv III B N=19
	N (%)	N (%)
First-line Therapie	12 (60)	6 (32)
Lymphadenektomie	-	12 (63)
Chemotherapie	1 (5)	2 (11)
Bestrahlung	2 (10)	2 (11)
Vakzinierungstherapie	1 (5)	-
Zytokine (IFN-α, IL)	7 (35)	1 (5)
Hyperthermie Extremitätenperfusion	5 (25)	-

Tab. 3.3 Art der Vorbehandlung in den Kollektiven III A + III B

Metastatenfreies Überleben

Die metastatenfreie Überlebenszeit bezeichnet den Zeitraum zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Erstauftreten einer Metastase. Diese hängt maßgeblich von der Tumordicke ab. Im Kollektiv III A wurde eine metastatenfreie Überlebenszeit von 16,5 Monaten (Median, 0-172 Monate) gegenüber 9,5 Monaten (0-52 Monate) im Kollektiv III B ermittelt. Mittels U-Test wurde für jedes Subkollektiv statistisch überprüft, ob Patienten mit objektivem Therapieansprechen ein verlängertes metastatenfreies Überleben und damit eine günstigere Ausgangsprognose gegenüber nicht ansprechenden Patienten hatten. Das Ergebnis war jedoch in keinem Kollektiv signifikant.

Zeit zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Therapiebeginn mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC

Da die Immunchemotherapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC erst beim Vorhandensein von Metastasen eingesetzt wurde, korreliert die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Beginn der Immunchemotherapie mit der metastasenfreien Überlebenszeit der Patienten. Dementsprechend wurde im Kollektiv III A eine längere mediane Zeitspanne bis zum Therapiebeginn von 27,5 Monaten (Spannweite 2-255 Monate) im Vergleich zu 19,5 Monaten im Kollektiv III B (Median; Spannweite 0-52 Monate) ermittelt. Die großen Spannweiten lassen sich dadurch erklären, dass die Immunchemotherapie bei einigen Patienten als Ersttherapie eingesetzt wurde, während bei einem großen Teil der Patienten zuerst andere Behandlungen zur Anwendung kamen.

Anzahl der Therapiezyklen (Kollektive III A und III B)

Die mediane Anzahl der durchgeführten Immunchemotherapiezyklen betrug im Kollektiv III A 6 Zyklen (Spannweite 3-12 Zyklen) gegenüber 4 Zyklen (Spannweite 2-9 Zyklen) im Kollektiv III B.

3.1.3 Prognostische Parameter

Tumordicke (Kollektive III A und III B)

Eine deutliche Mehrheit der Patienten hatte Primärtumoren mit einer vertikalen Dicke von über 1,5mm und somit ein erhebliches Risiko späterer Metastasierung. Es ist anzumerken, dass der Anteil an Patienten mit Hochrisikomelanomen, also mit einer Tumordicke von über 4mm, im Stadium III sehr hoch war. Im Kollektiv III A betrug die mediane Tumordicke 2,2mm (Spannweite 0,43mm-10mm) gegenüber 3,3mm (Spannweite 0,75mm-8mm) im Kollektiv III B.

Tumordicke	Kollektiv III A N=20	Kollektiv III B N=19
	N (%)	N (%)
unbekannt	3 (15)	3 (3)
≤ 0.75 mm	1 (5)	1 (2)
> 0.75 mm ≤ 1.5 mm	2 (10)	1 (3)
> 1.5 mm ≤ 3 mm	9 (45)	6 (12)
> 3 mm ≤ 4 mm	1 (5)	1 (5)
> 4 mm	4 (20)	7 (8)
Median	2,2	3,3
Mittelwert	3,1	3,8
> 1.5 mm = hohes Metastasierungsrisiko	14 (70)	14 (74)

Tab. 3.4 Tumordicke zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.1.4. Kollektiv III A

3.1.4.1 Therapeutisches Ansprechen

Therapeutisches Ansprechen und Remissionsdauer

Im Kollektiv III A konnte eine beachtliche Gesamtansprechrates von 65 % (95 % - Konfidenzintervall 40,8 - 84,6 %) erzielt werden. 7 komplette (35 %) und 6 partielle Remissionen (30 %) wurden unter DNCB (bzw. DCP) und DTIC induziert, bei 4 Patienten kam es zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes (20 %) und bei 3 Patienten (15 %) zu einer Progression. Die mediane Remissionsdauer der objektiv ansprechenden Patienten betrug 10 Monate. 2 Patientinnen mit CR fielen mit bemerkenswert langen und zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch andauernden progressionsfreien Überlebenszeiten von 120(+) bzw. 59(+) Monaten auf. Die Vollremissionen dauerten im Median 23 Monate an (Spannweite 9(+)-120(+) Monate), während partielle Remissionen lediglich 8 Monate anhielten (Median; Spannweite 3(+)-15(+) Monate). Anzumerken ist, dass die medianen Werte der Remissionsdauern und Überlebenszeiten aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Patienten hier nur wenig aussagekräftig sind. Informativer ist die Patiententabelle 3.18, in der Einzelwerte aufgelistet sind.

Therapeutisches Ansprechen und Vorbehandlung

Im Kollektiv III A erhielten 12 Patienten (60 %) DNCB (bzw. DCP) und DTIC als Ersttherapie. Davon zeigten 8 Patienten ein objektives Ansprechen (4 PR und 4 CR), 3 Patienten eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes und 1 Patient eine Progression. Von den 8 vorbehandelten Patienten erzielten 5 Patienten eine Remission (3 CR und 2 PR). Dementsprechend war hinsichtlich des Therapieansprechens kein signifikanter Unterschied zwischen first-line-therapierten Patienten und vorbehandelten Patienten erkennbar (χ^2 -Test, $p=1,0$).

Es fiel auf, dass 3 von insgesamt 5 Patienten, die zuvor eine hypertherme Extremitätenperfusion erhalten hatten, ein therapeutisches Ansprechen auf die Immunchemotherapie zeigten (2 CR und 1 PR). Mittels χ^2 -Test wurde statistisch überprüft, ob das Therapieansprechen auf DNCB (bzw. DCP) und DTIC durch eine Vorbehandlung mittels Extremitätenperfusion beeinflusst wurde. Das Ergebnis war nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,073$).

3.1.4.2 Überlebenszeit

Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug im Kollektiv III A 17 Monate (Spannweite 3-120(+) Monate). Statistisch konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Vorteil für Patienten mit objektivem Ansprechen im Vergleich zu nicht ansprechenden Patienten nachgewiesen werden (log-rank-test, $p=0,36$). Bei zwei Patientinnen mit Vollremission konnten jedoch lange fortlaufende Überlebenszeiten von 120+ bzw. 59+ Monaten beobachtet werden. Anzumerken ist, dass die Überlebenszeiten bei 12 von insgesamt 13 Patienten mit OR zum Zeitpunkt der Auswertung noch andauerten und die Nachbeobachtungszeiten dieser Patienten zum Teil noch sehr kurz waren. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der teilnehmenden Zentren sind die Überlebenszeiten der Patienten in den Tabellen 3.18-3.20 (S.53 ff) einzeln aufgeführt. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch andauernde Überlebenszeiten sind mit einem + gekennzeichnet. In der Abbildung 3.1 wird die Überlebenskurve des Kollektivs III A mit einem 5 %-Vertrauensintervall dargestellt. 3 von insgesamt 20 Patienten (15 %) verstarben innerhalb von 5 Jahren, bei allen anderen Patienten sind die Überlebenszeiten noch fortlaufend. Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 85 %.

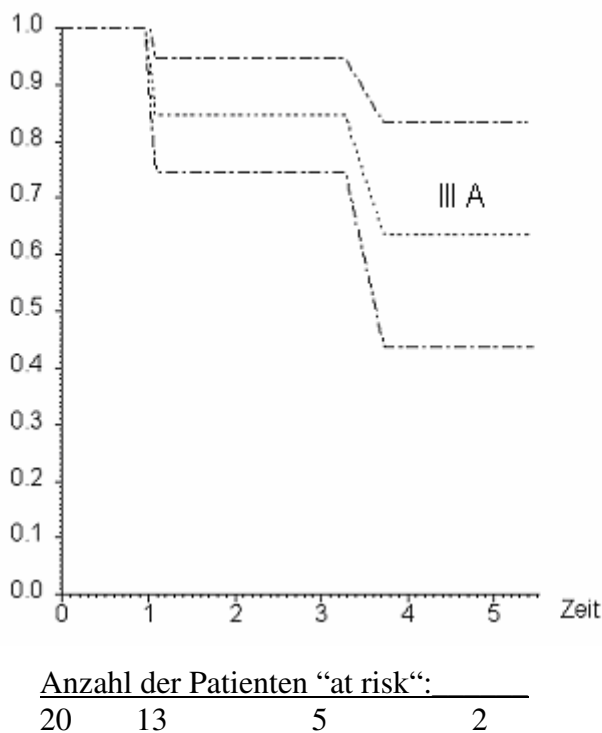


Abb. 3.1 Überlebensrate des Kollektivs III A mit 5 %-Streubereich ; Zeit [Jahre]

3.1.5 Kollektiv III B

3.1.5.1 Therapeutisches Ansprechen

Therapeutisches Ansprechen und Remissionsdauer

Die Gesamtansprechrates betrug im Kollektiv III B 58 % (95 %-Konfidenzintervall 33,5–79,5 %) mit 8 kompletten (42 %) und 3 partiellen Remissionen (16 %). Bei 5 Patienten (26 %) trat eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes und bei 3 Patienten (16 %) eine Progression ein. Patienten mit objektivem Ansprechen (n=11) wiesen eine mediane Remissionsdauer von 14 Monaten bei einer Spannweite von 4(+)-50 Monaten auf.

Therapeutisches Ansprechen und Vorbehandlung

Im Kollektiv III B hatten 6 Patienten (32 %) keine Vorbehandlung erhalten, von diesen erzielte lediglich ein Patient eine Vollremission, 4 Patienten hatten eine Stabilisierung der Krankheit und ein Patient eine Progression. 10 von insgesamt 11 Patienten mit objektivem Therapieansprechen waren bereits vorbehandelt worden. Es hatte 12x eine Lymphadenektomie, jeweils 2x eine Chemotherapie bzw. Bestrahlung und 1x eine Behandlung mit Zytokinen stattgefunden. 9 von 12 Patienten, die eine Lymphadenektomie als Vorbehandlung erhalten hatten, erreichten ein objektives Ansprechen. Mittels χ^2 -Test wurde statistisch überprüft, ob diese Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Lymphadenektomie ein besseres Ansprechen auf die Immunchemotherapie zeigten. Das Testergebnis blieb knapp unterhalb des Signifikanzniveaus (s.Tab.3.5, χ^2 -Test, p=0,066).

Kollektiv III B N=19	CR N (%)	PR N (%)	SD N (%)	PD N (%)
Patienten ohne Lymphadenektomie N=7	2 (11)	-	4 (21)	1(5)
Patienten mit Lymphadenektomie N=12	6 (31)	3 (16)	1 (5)	2 (11)

Tab. 3.5 Abhängigkeit von Therapieansprechen und Vorbehandlung mittels Lymphadenektomie im Stadium III B (χ^2 -Test, p=0,066)

Abhängigkeit von Therapieansprechen und Lymphknotenstatus

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC fanden sich bei 8 Patienten (42 %) klinisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen, während bei 11 Patienten (58 %) keine Lymphknotenmetastasen mehr festgestellt werden konnten, da die betroffenen Lymphknotenregionen vor der Immunchemotherapie operativ saniert worden waren. In Tabelle 3.6 wird das Therapieansprechen der Patienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus dargestellt. Es zeigte sich, dass Patienten ohne klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen signifikant bessere Therapieergebnisse erreichten (χ^2 -Test, p=0,022*).

Kollektiv III B N=19	CR N (%)	PR N (%)	SD N (%)	PD N (%)
Patienten ohne Lymphknotenmetastasen bei Therapiebeginn N=11	6 (31)	2 (11)	-	2 (11)
Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei Therapiebeginn N=8	2 (11)	1 (5)	5 (26)	1 (5)

Tab. 3.6 Ansprechen der Patienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (χ^2 -Test, p=0,022*)

3.1.5.2 Überlebenszeit

Die mediane Gesamtüberlebenszeit aller Patienten im Stadium III B betrug 13 Monate (Spannweite 4(+)-61 Monate). Patienten mit objektivem Ansprechen überlebten 14 Monate (Median; Spannweite 4(+)-61 Monate), während Patienten mit SD und PD eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten hatten (Spannweite 6-49 Monate). Die medianen Werte der Überlebenszeiten und Remissionsdauern sind aber nur bedingt aussagekräftig, da die Nachbeobachtungszeiten der Patienten stark variieren. In der Patiententabelle 3.18 sind die Überlebenszeiten der Patienten einzeln dargestellt. Mittels log-rank-Test konnte gezeigt werden, dass das therapeutische Ansprechen zu einer längeren Überlebenszeit führte. Patienten mit OR hatten eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit SD und PD (log-rank-test, $p=0,009^{**}$, s. Abb.3.3).

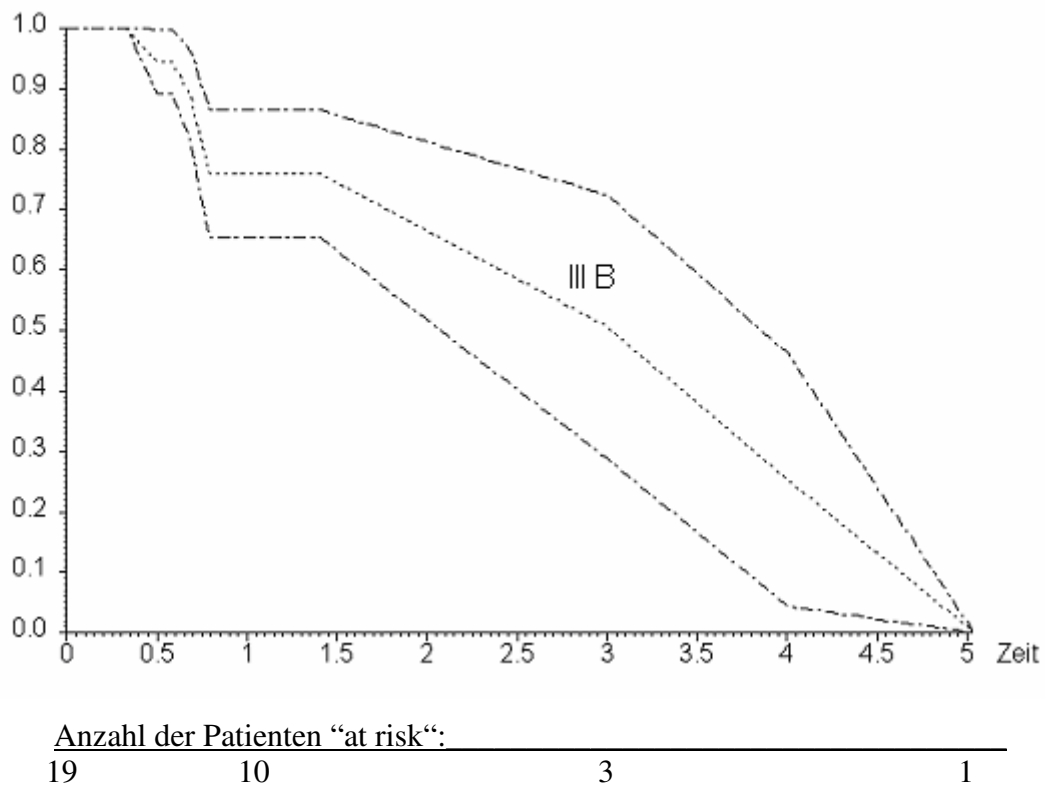


Abb. 3.2 Überlebenskurve des Kollektivs III B mit 5 %-Streubereich; Zeit [Jahre]

Abbildung 3.2 zeigt die Überlebensrate des Kollektivs III B mit einem 5 %-Streubereich. 7 von 19 Patienten (37 %) verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre nach Behandlungsbeginn mit DNCB/DTIC. Bei allen anderen Patienten sind die gemessenen

3. ERGEBNISSE

Überlebenszeiten fortlaufend. Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 76 %. Darstellungsbedingt erreichen die Überlebenskurven in den Abbildungen 3.2 und 3.3 die Abszisse, da die längsten erzielten Überlebenszeiten von Patienten stammen, die bereits verstorben sind.

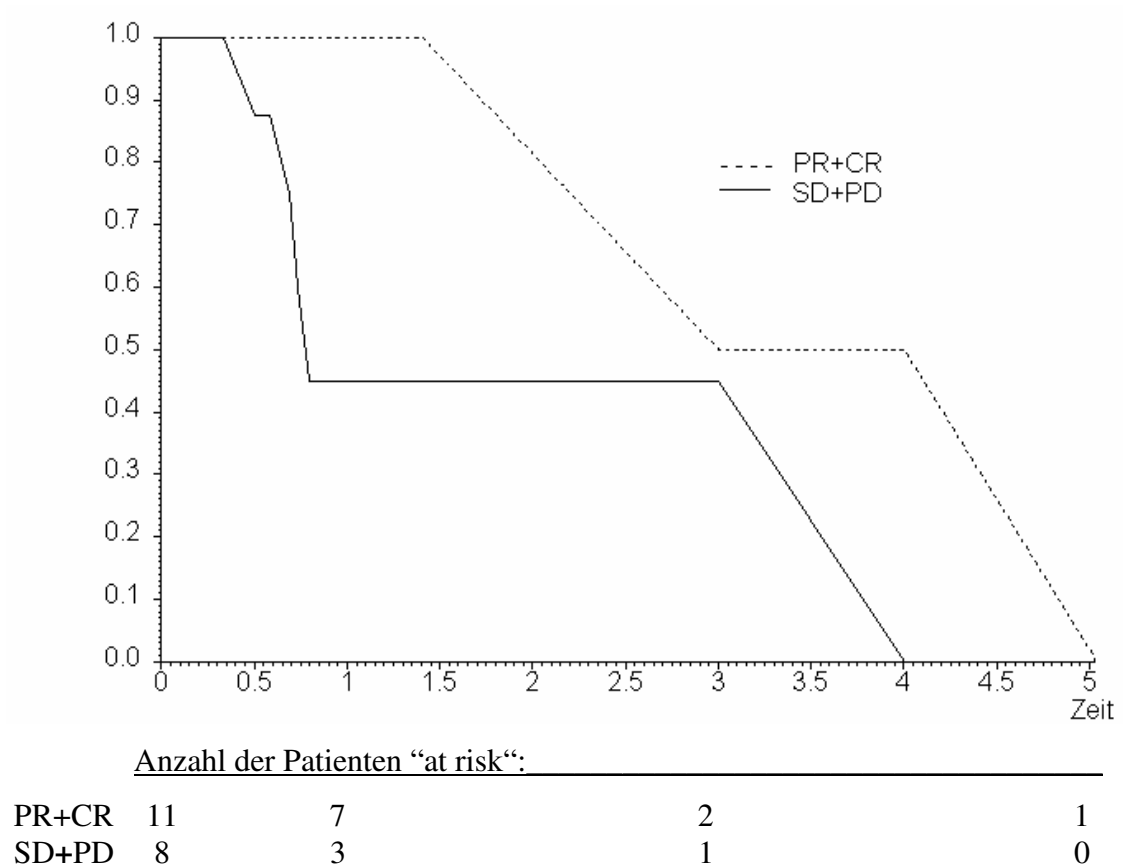


Abb. 3.3 Überlebenskurven des Kollektivs III B in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (log-rank-test, $p=0,0090^{**}$); Zeit [Jahre]

	Kollektiv III A	Kollektiv III B
	N=20	N=19
Ansprechen N (%)		
OR	13 (65%)	11 (58%)
CR	7 (35%)	8 (42%)
PR	6 (30%)	3 (16%)
SD	4 (20%)	5 (26%)
PD	3 (15%)	3 (16%)
Progressionsfreie Überlebenszeit		
nach Ansprechen: OR	10 (3-120+)	14 (4-50)
CR	23 (9-120+)	14 (4-50)
PR	8 (3-15+)	6*;14*;33*
SD	- (5-23)	9 (3-12)
Gesamtüberlebenszeit		
Insgesamt:	17 (3-120+)	13 (4-61)
nach Ansprechen: OR	17 (3-120+)	14 (4-61)
CR	40 (9-120+)	14 (4-61)
PR	8 (3-20)	11*;14*;37*
SD/PD	17 (12-48)	11 (6-49)

Tab.3.7 Vergleich der Kollektive III A und III B (Median, Spannweite); * = Einzelwerte

3.2 Klinisches Stadium IV

3.2.1 Demographie

Im Kollektiv IV befanden sich 33 Patienten, darunter 20 Frauen und 13 Männer. Der Altersmedian lag bei 61 Jahren (Mittelwert 63 Jahre, Spannweite 34-94 Jahre). Lungenmetastasen traten hier bei 20 Patienten, Hautfermetastasen bei 18 Patienten, Lymphknotenfermetastasen bei 17 Patienten, Lebermetastasen bei 5 Patienten, Hirnmetastasen bei 2 Patienten und Knochen- und Pankreasmetastasen bei jeweils einem Patienten auf. Bei 4 Patienten waren mehr als 3 Organsysteme betroffen.

Das mit mono DTIC behandelte historische Kontrollkollektiv bestand aus 36 Patienten (15 Frauen und 21 Männer). Das mediane Alter betrug 56 Jahre (Mittelwert 55 Jahre, Spannweite 30-90 Jahre). Lungenmetastasen fanden sich bei 24 Patienten, Lymphknotenfermetastasen bei 11 Patienten, Hautfermetastasen und Lebermetastasen bei jeweils 8 Patienten, ZNS-Metastasen bei 4 Patienten und Knochenmetastasen bei 1 Patienten. Bei 9 Patienten waren mehr als 3 Organe metastasiert (s.Tab.3.8).

Lokalisation der Fernmetastasen	Kollektiv IV	Kontroll-Kollektiv IV (mono DTIC)
	N=33	N=36
	N (%)	N (%)
Lunge	20 (61)	24 (67)
Haut	18 (55)	8 (22)
Lymphknoten	17 (52)	11 (31)
Leber	5 (15)	8 (22)
ZNS	2 (6)	4 (11)
Knochen	1 (3)	1 (3)
andere Organe	1 (3)	-
Multiple (≥ 3 Organe)	4 (12)	9 (25)

Tab. 3.8 Tumorausbreitung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

3.2.2 Diagnostische Parameter

Vorbehandlung

45 % der Patienten (N=15) bekamen DNCB (bzw. DCP) und DTIC als first-line-Therapie. Bei 55 % der Patienten (N=18) war dagegen 5x eine Bestrahlung, 4x eine Chemotherapie, 11x eine Behandlung mit Zytokinen und 1x eine Vakzination vor der Immunchemotherapie erfolgt.

Im historischen Kontrollkollektiv wurden 58 % der Patienten (N=21) nicht vorbehandelt. Bei 22 % der Patienten (N=15) war dagegen 8x eine Bestrahlung, 5x eine Behandlung mit Zytokinen und 1x eine andere Chemotherapie vor der Monochemotherapie mit Dacarbazin angewendet worden (siehe Tab.3.9).

Vorbehandlung	Kollektiv IV	Kontroll-Kollektiv IV (mono DTIC)
	N=33	N=36
	N (%)	N (%)
First-line Therapie	15 (45)	21 (58)
Chemotherapie	4 (12)	1 (3)
Bestrahlung	5 (15)	8 (22)
Vakzinierungstherapie	1 (3)	-
Zytokine (INF α, IL)	11 (33)	5 (14)

Tab. 3.9 Art der Vorbehandlung im Stadium IV

3.2.3 Prognostische Parameter

Prognosegruppen nach Eton et al.

Nach den Kriterien von Eton et al. (s. Seite 22) wiesen 21 Patienten des experimentellen Kollektivs und 20 Patienten des Kontrollkollektivs eine für das Stadium der Fernmetastasierung verhältnismäßig günstige Prognose auf.

Vergleich der Prognosefaktoren (Kollektiv IV vs. Kontrollkollektiv IV)

	Kollektiv IV DNCB/DTIC N=33	Kollektiv IV mono DTIC N=36	Test p-Wert
Alter (Median) in Jahren [95%-Konfidenzintervall]	61 [60,00- 65,74]	56 [52,50-58,00]	U-Test p=0,043*
Geschlecht m/w	13/20	21/15	χ^2-Test p=0,093
Tumordicke (Median) in mm	2,7	2,65	U-Test p=0,82
MFS (Median) in Monaten	8,5	8,5	U-Test p=0,88
First-line-Therapie N (%)	15 (45)	21 (58)	χ^2-Test p=0,28
Chemotherapie als Vorbehandlung N (%)	4 (12)	1 (2,8)	χ^2-Test p=0,19
Bestrahlung als Vorbehandlung N (%)	5 (15)	8 (22)	χ^2-Test P=0,45
Günstige Prognose nach Eton et al. N (%)	21 (64)	20 (55,6)	χ^2-Test p=0,49
Metastasierungsgrad nach AJCC, 2002 N (%)	M1a 10 (30) M1b 4 (12) M1c 19 (58)	M1a 3 (8) M1b 7 (19) M1c 26 (72)	χ^2-Test P=0,056

Tab. 3. 10 Vergleich der Prognosefaktoren

Die vergleichende Analyse der Prognosefaktoren beider Kollektive erbrachte nur in einem Punkt einen signifikanten Unterschied. Die Patienten im historischen Kontrollkollektiv waren erheblich jünger als im experimentellen Kollektiv (Altersmedian 56 vs. 61 Jahre, U-Test, p=0,043*). Andere prognostische Parameter wie Geschlechtsverteilung, Tumordicke, metastasenfreie Überlebenszeit (MFS), Vorbehandlungen, das Vorhandensein einer günstigen Konstellation nach Eton et al. sowie der Metastasierungsgrad unterschieden sich bei den Kollektiven nicht signifikant.

3.2.4 Kollektiv IV

3.2.4.1 Therapeutisches Ansprechen

Therapeutisches Ansprechen

Im Stadium der Fernmetastasierung konnte bei einer Patientin (3 %) eine Vollremission, bei 2 Patienten (6 %) eine partielle Remission und bei 8 Patienten (24 %) ein Stillstand der Krankheit induziert werden. Bei 22 Patienten (67 %) trat jedoch eine Progression ein. Die objektive Ansprechrage lag bei 9 % (95 %-Konfidenzintervall 1,9-24,3 %).

Die Patientin mit Vollremission hatte Intransitmetastasen, regionäre Lymphknotenfiliae und Fernmetastasen im Bereich der Haut. Die Patientin mit partieller Remission wies Intransitmetastasen und Lymphknotenfermetastasen auf. Der männliche Patient mit partieller Remission litt an Intransit-, Hautfern-, Lungen- und Knochenmetastasen.

Ansprechen der Lungenmetastasen

Bei 20 Patienten wurden Lungenmetastasen diagnostiziert (61%), von diesen hatten 4 Patienten außer lokoregionären Hautmetastasen keine weiteren Metastasen. Bei letzteren kam es 1x zu einer PR, 1x zu einer SD und 2x zu einer PD. Insgesamt betrug die Remissionsrate der Lungenmetastasen – unabhängig vom Gesamtansprechen - 20 %. Es wurden 4 PR (20 %), 4 SD (20 %) und 12 PD (60 %) unter der Therapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC beobachtet.

Ansprechen der Hautmetastasen

73 % der Patienten (N=24) hatten lokoregionäre Hautmetastasen, also Lokalrezidive, Satelliten- und/oder Intransitmetastasen. 55 % der Patienten (N=18) wiesen Fernmetastasen im Bereich der Haut auf. Alle Hautmetastasen wurden wöchentlich mit DNCB (bzw. DCP) lokal behandelt (siehe Therapieschema S. 19f). Das Ansprechen der lokoregionären Hautmetastasen betrug - unabhängig vom Gesamtansprechen - 46 % (N=11), während von den Hautfernmetastasen lediglich 17 % (N=3) ansprachen (Tab. 3.11).

Art der Hautmetastasen	Ansprechen der Hautmetastasen				
	N (%)				
	CR	PR	OR	SD	PD
Kutanes Lokalrezidiv N=3	2 (67)	-	2 (67)	-	1 (33)
Satelliten - und Intransitmetastasen N=21	4 (19)	5 (24)	9 (43)	4 (19)	8 (38)
Hautfernmastasen N=18	1 (6)	2 (11)	3 (17)	6 (33)	9 (50)

Tab. 3.11 Ansprechen der Hautmetastasen im Kollektiv IV

Ansprechen und Vorbehandlung

Im Kollektiv IV hatten 45 % der Patienten (N=15) keine Vorbehandlung erhalten. Unter der first-line-Therapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC kam es jeweils 1x zu einer kompletten bzw. partiellen Remission, 3x zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes und 10x zu einer Progression. Von insgesamt 3 Patienten mit OR waren also 2 Patienten nicht vorbehandelt worden. Bei den 4 Patienten, die zuvor eine andere Chemotherapie als Vorbehandlung erhalten hatten, trat eine Progression ein. Hinsichtlich des Therapieansprechens fand sich statistisch kein Vorteil für Patienten mit first-line-Ansatz (χ^2 -Test, p=0,58).

3.2.4.2 Remissionsdauer und Überlebenszeit

Die mediane Gesamtüberlebenszeit aller Patienten betrug 14 Monate (Spannweite 2-40 Monate). Die Vollremission hielt 8 Monate bei einer 18monatigen Überlebenszeit der Patientin an. Die Patientin mit partieller Remission hatte eine lange progressionsfreie Überlebenszeit von 23 Monaten bei einer noch anhaltenden, zum Zeitpunkt der Datenauswertung beobachteten Überlebenszeit von 25(+) Monaten. Der andere Patient mit partieller Remission wies eine beachtliche fortlaufende Remissionsdauer von 35(+) Monaten bei einer bisher beobachteten Überlebenszeit von 35(+) Monaten auf. Patienten

3. ERGEBNISSE

mit SD und PD zeigten ebenfalls lange mediane Überlebenszeiten von 13 bzw. 11,5 Monaten. Statistisch konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit OR+SD gegenüber Patienten mit PD nachgewiesen werden (log-rank-test, $p=0,82$). Die medianen Werte der Überlebenszeiten und Remissionsdauern sind hier aber nur bedingt aussagekräftig, da die Nachbeobachtungszeiten der Patienten stark variieren. Informativer ist die Tabelle 3.19, in der die Überlebenszeiten der Patienten einzeln aufgeführt sind.

Abb. 3.4 zeigt die Überlebenskurve des Kollektivs IV mit 5 %-Vertrauensintervall. Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 27 %. Bei 11 Patienten (33 %) sind die gemessenen Überlebenszeiten noch fortlaufend. Da der Patient mit der bislang längsten erreichten Überlebenszeit verstorben ist, berührt die Überlebenskurve darstellungsbedingt die Abszisse.

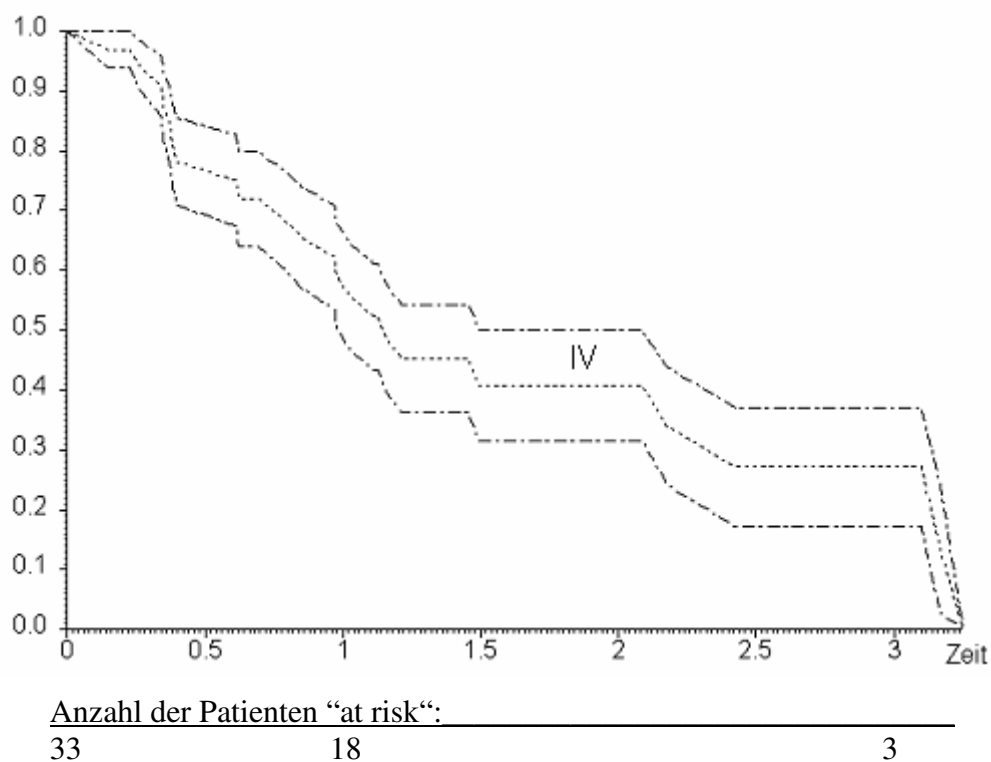


Abb. 3.4 Überlebenskurve des Kollektivs IV mit 5%-Vertrauensintervall; Zeit [Jahre]

Prognosegruppen nach Eton et al.

Nach den Kriterien von Eton et al. (siehe Seite 3) wiesen 21 Patienten eine für das Stadium der Fernmetastasierung verhältnismäßig günstige Prognose auf. Es ist anzumerken, dass die Laborwerte von LDH und Albumin, die bei Etons Einteilung mitberücksichtigt werden, bei den hier untersuchten Patienten nicht vorlagen. Unsere Ergebnisse bestätigten Etons Einschätzung. Es fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für obige Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten (Log-rank-Test, $p=0,0077^{**}$).

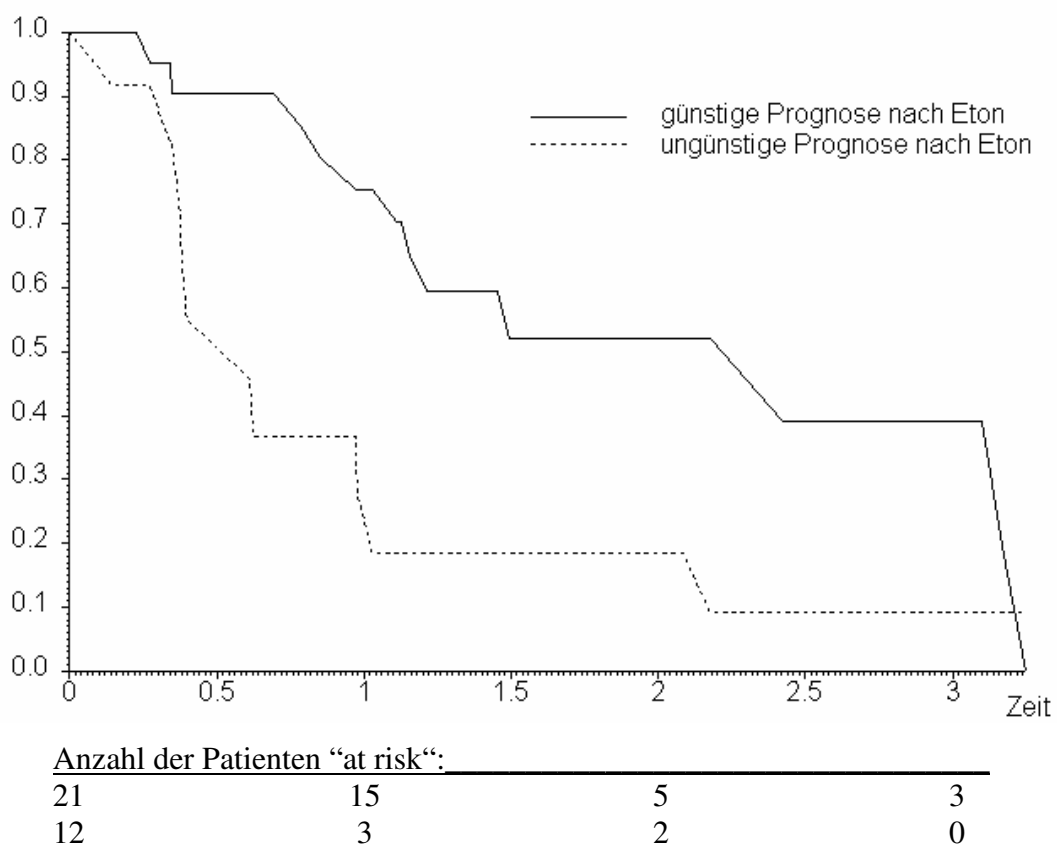


Abb. 3.5 Überlebensraten unter DNCB/DTIC nach Prognosegruppen gemäß Eton et al. (log-rank-Test, $p= 0,0077^{**}$); Zeit [Jahre]

3.2.5 Kontrollkollektiv IV

3.2.5.1. Therapeutisches Ansprechen

Therapeutisches Ansprechen

Unter der Monochemotherapie mit DTIC konnte im historischen Kontrollkollektiv nur eine niedrige Remissionsrate von 6 % (1 CR + 1 PR) erreicht werden. Lediglich 2 Patienten erzielten eine Remission, bei 14 Patienten trat eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes und bei 20 Patienten eine Progression ein.

3.2.5.2 Remissionsdauer und Überlebenszeit

Der Patient mit Vollremission wies regionäre Lymphknotenfiliae und Lungenmetastasen auf. Er hatte eine progressionsfreie Überlebenszeit von 14 Monaten bei einer Gesamtüberlebenszeit von 17 Monaten. Beim Patienten mit partieller Remission fanden sich zu Therapiebeginn regionäre Lymphknotenmetastasen und viszerale Metastasen im Bereich der Leber und des Duodenums. Letzterer hatte folglich eine erheblich schlechtere Prognose. Die partielle Remission hielt 10 Monate bei einer ebenfalls 17monatigen Überlebenszeit des Patienten an.

Prognosegruppen nach Eton et al.

Im Kontrollkollektiv hatten 20 Patienten einen metastatischen Befall von Weichteilgewebe, also Haut, subkutanem Gewebe und Lymphknoten und/oder eine einzelne viszerale Metastase. Diesen Patienten wird eine bessere Prognose zugeschrieben (Eton et al, 1998). Ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit konnte jedoch für diese Patientengruppe verglichen mit den anderen Patienten nicht festgestellt werden (log-rank-test; $p=0,26$). Es ist anzumerken, dass die Laborwerte von LDH und Albumin, die bei Etons Einteilung mitberücksichtigt werden, bei den hier untersuchten Patienten nicht vorlagen.

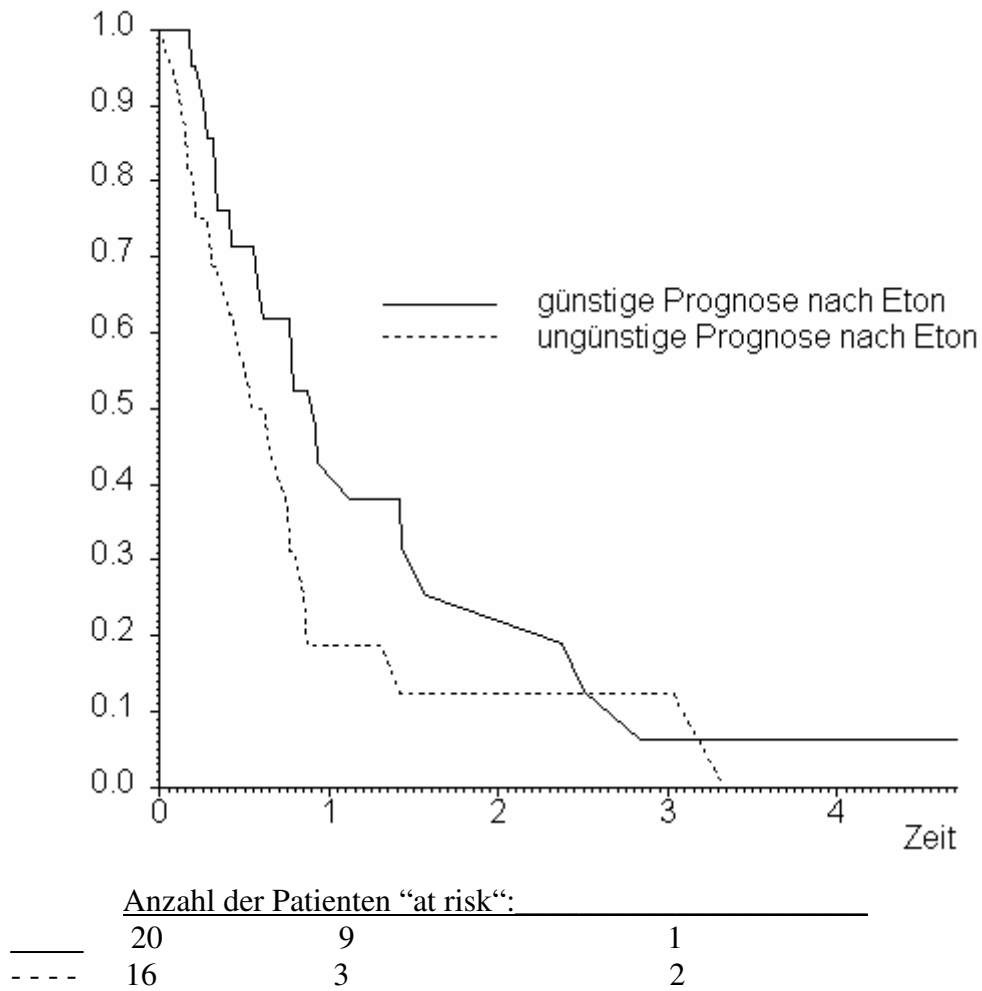
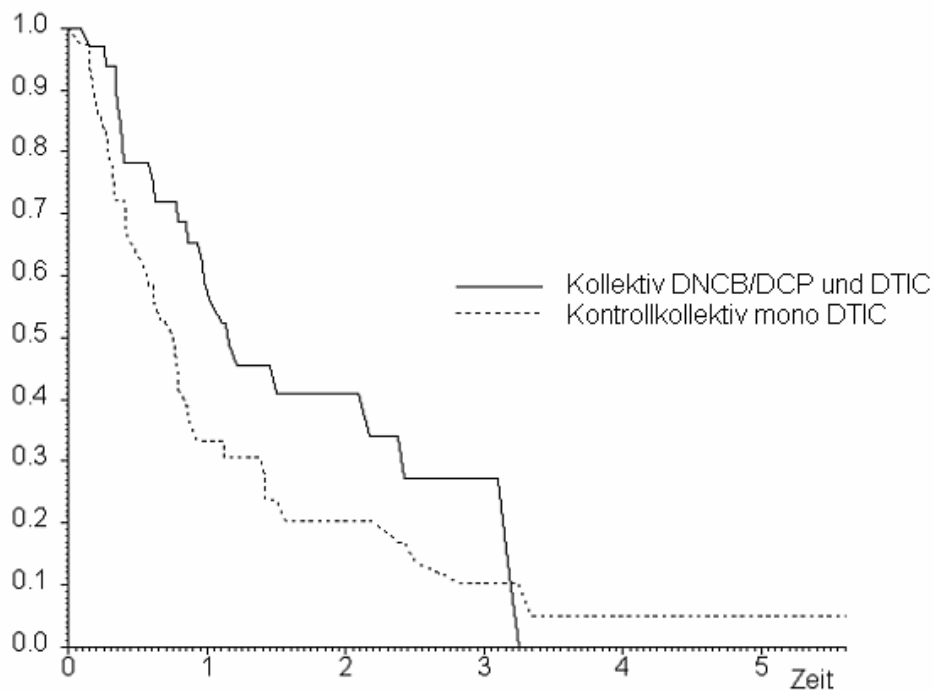


Abb. 3.6 Überlebenskurven des historischen Kontrollkollektivs in Abhängigkeit von der Prognoseeinteilung nach Eton; Zeit [Jahre]; log-rank-test: $p=0,26$

3.2.6 Vergleich des Kollektivs IV mit dem historischen Kontrollkollektiv

Überlebenszeit

Die mediane Gesamtüberlebenszeit war im historischen Kontrollkollektiv wesentlich kürzer als im experimentellen Kollektiv IV (9 vs. 14 Monate). Im Log-Rank-Test zeigte sich ein eindeutiger Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Experimentalgruppe ($p=0,073$). Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate lag im experimentellen Kollektiv bei 27 % vs. 10 % im Kontrollkollektiv (s.Abb.3.7).



Anzahl der Patienten "at risk":				
33	18	7	3	DNCB/DCP und DTIC
36	12	6	3	mono DTIC

Abb.3.7 Vergleich der Überlebensraten im Stadium IV (experimentelles vs. historisches Kontrollkollektiv (log-rank-test $p=0,073$); Zeit [Jahre])

3. ERGEBNISSE

In einer multivariaten Analyse wurde der Einfluss folgender klinischer Variablen und Messparameter auf die Gesamtüberlebenszeit im Stadium IV geprüft: Geschlecht, Alter, Clarklevel, Tumordicke, Vorbehandlung vs. first-line-Therapie, therapeutisches Ansprechen, Metastasierungsgrad (angelehnt an die aktuelle AJCC-Klassifikation), Therapieart (DNCB bzw. DCP und DTIC vs. mono DTIC) und Prognose nach Eton et al. Das therapeutische Ansprechen und der Metastasierungsgrad erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren (s.Tab.3.12). Das Fehlen von viszeralen Metastasen und ein gutes Ansprechen (OR) führten jeweils zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.

Variable	Beta	Streuung	p-Wert
Therapeutisches Ansprechen	- 0,475	- 0,228	< 0,037
Metastasierungsgrad M1a, M1b, M1c	0,720	0,220	< 0,0011

Tab. 3.12 Signifikante Faktoren bezüglich der Gesamtüberlebenszeit im Stadium IV

Einflüsse auf das therapeutische Ansprechen im Stadium IV

Folgende Faktoren wurden bei der multivariaten schrittweisen Regressionsanalyse berücksichtigt: Geschlecht, Alter, Clarklevel, Tumordicke, Therapieart (DNCB bzw. DCP und DTIC vs. mono DTIC), Vorbehandlung vs. first-line-Therapie, Metastasierungsgrad (angelehnt an die aktuelle AJCC-Klassifikation) und Prognose nach Eton et al. Es konnte kein unabhängiger Prädiktor für das therapeutische Ansprechen identifiziert werden, wobei das Alter knapp unterhalb des Signifikanzniveaus blieb ($p=0,058$).

Variable	Beta	Streuung	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter	0,087	0,046	1,0909 (0,9971-1,1935)	0,058

Tab. 3.13 Multivariate Regressionsanalyse bezüglich des therapeutischen Ansprechens

3. ERGEBNISSE

	Kollektiv IV DNCB/DTIC N=33	Kontrollkollektiv IV mono DTIC N= 36
Ansprechen N (%)		
OR	3 (9 %)	2 (6 %)
CR	1 (3 %)	1 (3 %)
PR	2 (6 %)	1 (3 %)
SD	8 (24 %)	14 (39 %)
PD	22 (67 %)	20 (56 %)
Progressionsfreie Überlebenszeit		
CR	8*	14*
PR	23*; 35(+)*	10*
SD	6 (1-31)	5 (1-18)
Überlebenszeit		
Alle Patienten:	14 (2-40)	9 (2-82)
CR/PR	18*;25(+)*; 35(+)*	17
SD/PD	13 (2-40)	8,5 (2-82)

Tab.3.14 Vergleich der Therapieergebnisse unter DNCB/DTIC bzw. mono DTIC im Stadium IV (Median, Spannweite) * = Einzelwerte

3.3 Analyse aller mit DNCB/DCP + DTIC behandelten Patienten

72 Patienten wurden in die vorliegende DNCB(bzw. DCP)/DTIC-Analyse eingeschlossen, davon erzielten 16 Patienten (22 %) eine CR, 11 Patienten (15 %) eine PR und 17 Patienten (24 %) eine SD. Bei 28 Patienten (39 %) trat eine Progression ein. Die Gesamtansprechrates lag folglich bei 37 % (95 %-Konfidenzintervall 26,6-49,7 %). Betrachtet man aber die Ansprechrates getrennt nach klinischen Krankheitsstadien (DDG), dann ergeben sich folgende Werte. 65 % der Patienten im Stadium III A und 58 % der Patienten im Stadium III B zeigten ein objektives Ansprechen, während im Stadium IV nur 9 % der Patienten ansprachen. Das Ansprechen auf die Immunchemotherapie war deutlich vom klinischen Krankheitsstadium abhängig (χ^2 -Test $p=0,000009^{***}$).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der auf die Therapie ansprechenden Patienten aller Krankheitsstadien betrug 13 Monate bei einer beachtlichen Spannweite von 3-120(+) Monaten. Die Vollremissionen dauerten im Median 14 Monate (Spannweite 4(+)-120(+) Monate) und die partiellen Remissionen 9 Monate (Spannweite 3(+)-35(+) Monate) an.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns ergab für alle Patienten - unabhängig vom klinischen Krankheitsstadium - 14 Monate (Spannweite 2-120(+) Monate). Aufgeteilt nach Therapieansprechen resultierten folgende mediane Überlebenszeiten: Patienten mit CR überlebten 17 Monate (Spannweite 4(+)-120(+) Monate), Patienten mit PR 14 Monate (Spannweite 3(+)-37 Monate), Patienten mit SD 13 Monate (Spannweite 2-49 Monate) und Patienten mit PD 12,5 Monate (Spannweite 3-40 Monate). Das therapeutische Ansprechen führte also zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (Median von 16 Monaten im Vergleich zu 13 Monaten bei non-Respondern, log-rank-Test, $p=0,000092$, s. Abb.3.8).

In den Abb. 3.8 und 3.9 sind die Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Therapieansprechen abgebildet. Darstellungsbedingt berühren einige Überlebenskurven die Abszisse, da in diesen Patientengruppen die bislang längsten erzielten Überlebenszeiten von Patienten stammen, die bereits verstorben sind.

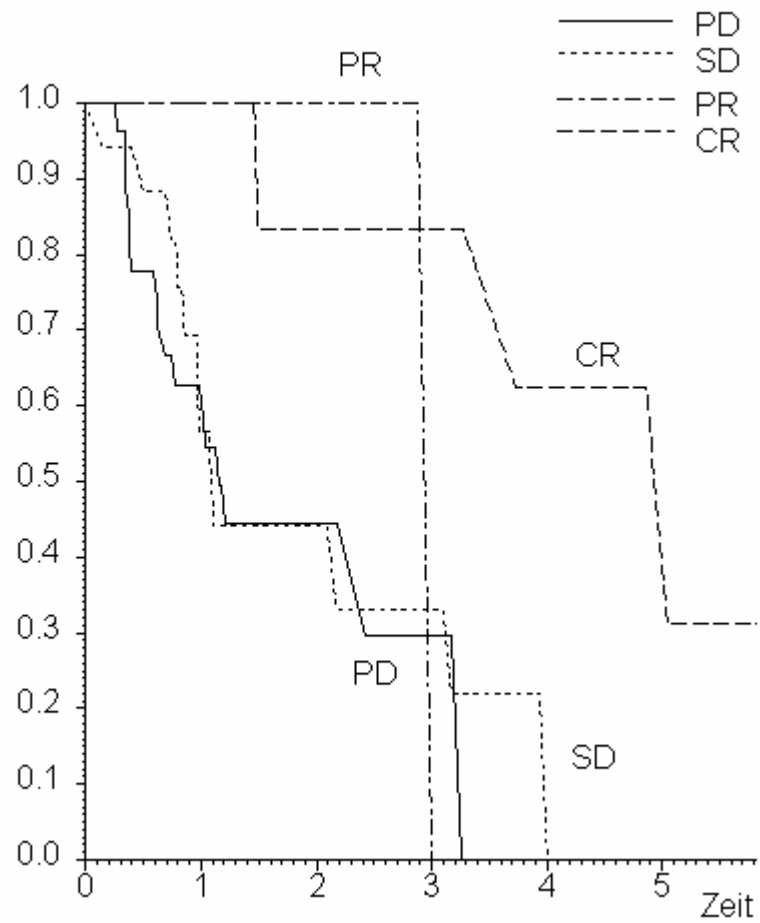
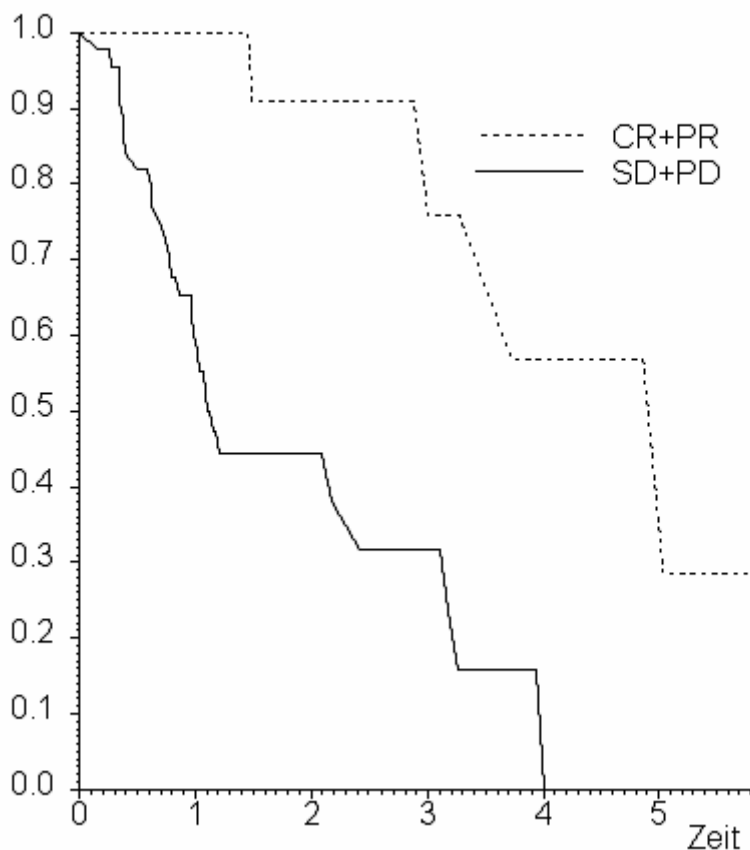


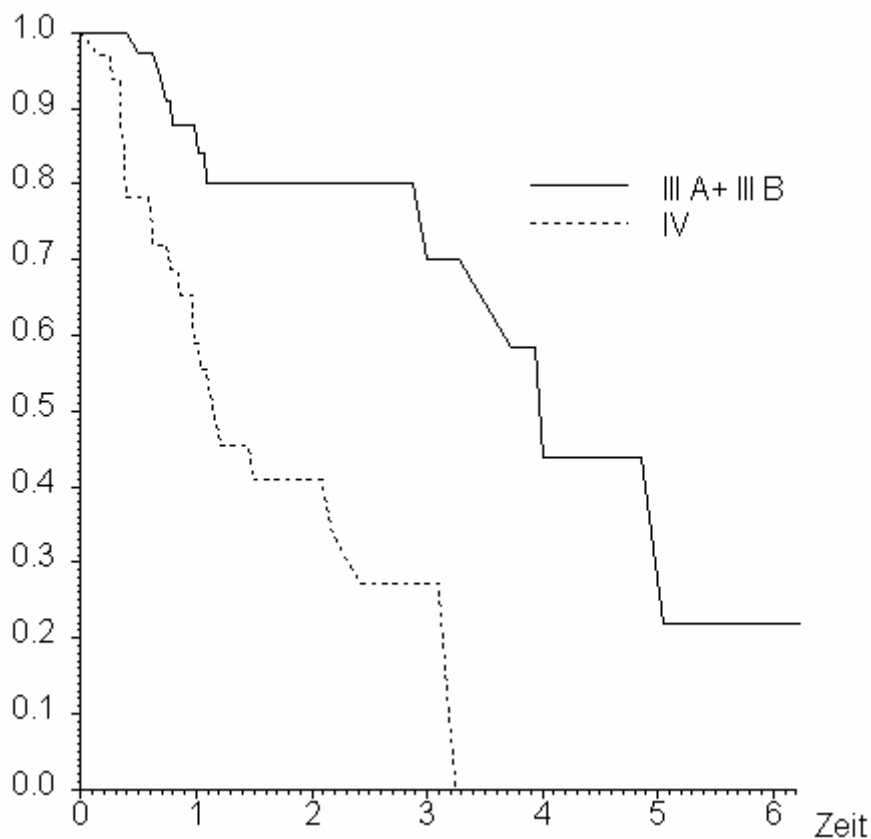
Abb. 3.8 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (alle Patienten)
 Zeit [Jahre]; log-rank-Tests: Patienten mit CR vs. PD $p=0,0010^{**}$
 Patienten mit CR vs. SD $p=0,0030^{**}$
 Patienten mit PR vs. PD $p=0,037^{*}$



Anzahl der Patienten "at risk":			
27	17	6	CR+PR
45	24	5	SD+PD

Abb. 3.9 Überlebensraten nach Ansprechen; Zeit[Jahre]; log-rank-Test: $p=0,000092^{***}$

Erwartungsgemäß zeigte der Vergleich der stadienspezifischen Überlebensraten, daß Patienten mit Fernmetastasierung gegenüber Patienten mit lokoregionären Metastasen eine deutliche kürzere Überlebenserwartung hatten (s.Abb.3.10, log-rank-Test; $p=0,00019$). Für Patienten im klinischen Stadium III A konnte kein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Patienten im Stadium III B nachgewiesen werden (log-rank-test; $p=0,17$).



Anzahl der Patienten "at risk":

39	23	8	Kollektive IIIA + III B
33	18	3	Kollektiv IV

Abb. 3.10 Überlebensraten der Patienten mit lokoregionärer Metastasierung vs. Fernmetastasierung; log-rank-Test: $p=0,00019^{***}$

Anhand einer multivariaten Überlebensstatistik wurde der Effekt unterschiedlicher Faktoren auf die Gesamtüberlebensrate getestet. Die Analyse ergab, dass das klinische Stadium und das therapeutische Ansprechen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten (s.Tab.3.15). Je fortgeschrittener das klinische Stadium war, desto kürzer war die Überlebenszeit und je besser das therapeutische Ansprechen war, desto länger war das Gesamtüberleben. Keinen signifikanten Einfluss hatten dagegen das Geschlecht, das Alter, der Clarklevel, die Tumordicke, die Vorbehandlung vs. first-line-Therapie und der Lymphknotenstatus im Stadium III B.

Variable	Beta	Streuung	p-Wert
Therapeutisches Ansprechen	- 0,489	0,230	0,033
Stadium	0,693	0,328	0,034

Tab. 3.15 Multivariate Überlebensstatistik aller mit DNCB(DCP)/DTIC Behandelten

Einflüsse auf das therapeutische Ansprechen

Das Alter war bei Patienten mit therapeutischem Ansprechen signifikant höher als bei non-Respondern (Median 74 vs. 61 Jahre, U-Test; $p=0,00086$). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte das Lebensalter ebenfalls einen signifikanten positiven Einfluss auf das Ansprechen. Die Prognose verbesserte sich pro Lebensjahr um den Faktor 1,079. Außerdem war das therapeutische Ansprechen signifikant vom klinischen Stadium und im Stadium III B auch vom Lymphknotenstatus vor Therapiebeginn abhängig (s.Tab.3.16). Geschlecht, Clarklevel, Tumordicke und Vorbehandlung vs. first-line-Therapie waren dagegen keine unabhängigen Prognosefaktoren.

Variable	Beta	Streuung	Odds Ratio (95 %- Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter	0,076	0,030	1,0790 (1,0182-1,1434)	0,010
Stadium	-1,492	0,425	0,2249 (0,0977-0,5174)	<0,0005
Nur Stadium III B: Lymphknotenstatus vor Therapiebeginn	1,074	0,441	2,9260 (1,2333-6,9421)	0,015

Tab. 3.16 Multivariate Regressionsanalyse bezüglich des therapeutischen Ansprechens

3. ERGEBNISSE

Patient, Geschl., Alter	Zentrum	Stadium	Ansprechen mit Dauer	Ra- dia- tio	Extr.- perfu- sion	Che- mo- thera- pie	Lymph- adenek- tomie	Über- lebens- zeit
1. w, 81	Hornheide	III A	PR (4+)	-	-	-	-	4+
2. w, 70	Hornheide	III A	CR (11)	-	-	-	-	17+
3. w, 86	Hornheide	III A	PR (3+)	-	-	-	-	3+
4. m, 56	Mannheim	III A	PD	-	-	+	-	12
5. x, 64	Heidelberg	III A	PD	-	-	-	-	12+
6. x, 74	Heidelberg	III A	CR (10+)	-	+	-	-	10+
7. x, 69	Heidelberg	III A	PR (8+)	+	+	-	-	8+
8. x, 75	Heidelberg	III A	PR (8+)	+	-	-	-	8+
9. m, 60	München	III A	SD (23+)	-	-	-	-	23+
10. m, 72	München	III A	SD (8)	-	-	-	-	13
11. m, 61	Köln	III A	PD	-	+	-	-	17+
12. m, 68	Köln	III A	SD (17+)	-	+	-	-	17+
13. w, 56	Köln	III A	CR (25)	-	+	-	-	40+
14. w, 79	Köln	III A	CR (9+)	-	-	-	-	9+
15. w,70	Dortmund	III A	PR (15)	-	-	-	-	20+
16. w,70	Würzburg	III A	CR (120+)	-	-	-	-	120+
17. w, 73	Würzburg	III A	SD (5)	-	-	-	-	48+
18. w, 71	Würzburg	III A	CR (59+)	-	-	-	-	59+
19. w, 77	Würzburg	III A	CR (23)	-	-	-	-	45
20. w, 70	Würzburg	III A	PR (9)	-	-	-	-	19+
21. w, 78	Hornheide	III B	PD	-	-	-	+	17+
22. w, 83	Hornheide	III B	CR (13+)	-	-	-	-	13+
23. w, 79	Hornheide	III B	CR (4)	+	-	+	+	7+
24. w, 75	Hornheide	III B	CR (16+)	-	-	-	+	16+
25. m, 77	Hornheide	III B	CR (7)	-	-	-	+	14+
26. m, 77	Hornheide	III B	CR (4+)	+	-	-	-	4+
27. w,78	Hornheide	III B	CR (14+)	-	-	-	+	14+

3. ERGEBNISSE

28. w, 51	Hornheide	III B	PR (14+)	-	-	-	+	14+
29. w, 73	Hornheide	III B	PR (6)	-	-	-	+	11+
30. w, 76	Göttingen	III B	PD	-	-	-	-	13+
31. m, 56	München	III B	SD (6)	-	-	-	-	6
32. m, 60	München	III B	SD (12+)	-	-	-	+	12+
33. m, 49	München	III B	SD (9)	-	-	-	-	49
34. m, 58	Würzburg	III B	CR (49)	-	-	-	+	49+
35. w, 27	Würzburg	III B	PD	-	-	+	+	8
36. m, 73	Würzburg	III B	CR (50)	-	-	-	+	61
37. m,71	Würzburg	III B	PR (33)	-	-	-	+	37
38. w, 87	Würzburg	III B	SD (3)	-	-	-	-	9
39. w, 86	Würzburg	III B	SD (10)	-	-	-	-	10

Tab. 3.18 Patiententabelle (Kollektive III A und B)

3. ERGEBNISSE

Patient, Geschl., Alter	Zentrum	Prognose nach Eton	Anspre- chen mit Dauer	Extr.- perfu- sion	Radi- atio	Che- mo- thera- pie	Überle- benszeit
1. w, 74	Göttingen	1	CR (8)	-	-	-	18
2. w, 59	Göttingen	1	PD	+	-	+	38+
3. w, 74	Greifswald	1	SD (6)	-	-	-	14
4. x, 59	Heidelberg	1	PD	-	-	-	14+
5. x, 76	Heidelberg	1	PD	+	-	-	21+
6. x, 72	Heidelberg	1	PD	+	-	+	22+
7. x, 77	Heidelberg	2	PR (35)	-	+	-	35+
8. x, 34	Heidelberg	1	PD	-	-	-	17+
9. x, 60	Heidelberg	1	PD	-	-	-	18+
10. w, 82	München	1	PR (23)	-	-	-	25+
11. m, 60	München	2	PD	-	-	-	8
12. w, 61	München	1	SD	-	-	-	15+
13. w, 88	Würzburg	1	PD	-	-	-	14
14. w, 52	Würzburg	1	PD	-	-	-	15
15. w, 40	Würzburg	1	PD	-	-	-	3
16. w, 63	Würzburg	2	SD (4)	-	-	-	12
17. w, 64	Würzburg	1	SD (7)	+	+	-	12
18. w, 37	Würzburg	1	PD	-	-	+	4
19. m, 66	Würzburg	2	PD	-	-	+	13
20. m, 73	Würzburg	1	SD (31)	-	-	-	39
21. m, 45	Würzburg	2	PD	-	-	-	5
22. w, 61	Würzburg	1	PD	-	-	-	30
23. m, 83	Würzburg	2	SD (1)	-	+	-	2
24. m, 74	Würzburg	1	PD	-	-	-	10
25. w, 42	Würzburg	2	PD	-	+	-	7
26. m, 50	Würzburg	2	PD	-	-	-	4
27. w, 58	Würzburg	1	SD	+	-	-	10
28. m, 94	Würzburg	2	PD	-	+	-	3+

3. ERGEBNISSE

29. w, 57	Würzburg	1	PD	-	-	-	40
30. m, 54	Würzburg	2	SD (5)	-	-	-	27
31. w, 76	Würzburg	2	PD	-	-	-	5
32. w, 47	Würzburg	2	PD	-	-	-	5
33. m, 67	Würzburg	1	PD	-	-	-	8+

**3.19 Patiententabelle (Stadium IV, Behandlung mit DNCB/DTIC)
Prognose n. Eton (1=günstig, 2=ungünstig)**

3. ERGEBNISSE

Patient, Geschl., Alter	Prognose nach Eton	Ansprechen	Extr.- perfusi- on	Radia- tio	Chemo- therapie	Überlebens- zeit
1. w, 72	2	PD	-	+	-	11
2. w, 73	2	PD	-	+	-	9
3. m, 35	2	PD	-	-	-	10
4. m, 76	1	SD (7)	-	-	-	11
5. m, 65	1	PD	-	-	-	2
6. m, 68	2	PD	-	+	-	3
7. w, 42	1	PD	-	-	-	10
8. m, 47	2	SD (1)	+	+	-	6
9. m, 78	1	SD (4)	-	-	-	14
10. w, 58	1	PD	-	+	-	4
11. m, 65	2	SD	-	+	-	37+
12. w, 80	2	PD	-	-	-	2
13. m, 61	1	SD (5)	-	-	-	16+
14. m, 67	1	SD (3)	-	-	-	10
15. m, 30	2	SD (1)	-	-	-	2
16. w, 39	2	PD	-	-	-	4
17. m, 42	1	PD	-	-	-	3
18. w, 56	1	PD	-	-	-	19
19. m, 56	1	PD	-	-	-	3
20. m, 54	1	SD (1)	-	-	-	7
21. m, 58	1	SD	-	-	-	15
22. m, 51	2	PD	-	-	-	5
23. w, 70	1	PD	-	-	-	5
24. w, 90	1	SD (5)	-	-	-	7
25. m, 68	1	SD (9)	-	-	-	17
26. w, 58	2	PD	-	+	+	7
27. w, 64	1	SD	-	-	-	82+
28. w, 53	1	PD	-	-	-	4
29. w, 33	2	SD	-	-	-	40

3. ERGEBNISSE

30. w, 52	2	PD	-	-	-	9
31. w, 36	1	PD	-	-	-	35
32. m, 44	1	SD (18)	-	-	-	31
33. m, 46	1	CR (14)	-	+	-	17
34. m, 30	2	PD	-	-	-	8
35. m, 34	2	PD	-	-	-	2
36. m, 37	2	PR (10)	-	-	-	17

3.20 Patiententabelle (historisches Kontrollkollektiv IV, Therapie in Würzburg mit mono-DTIC); Prognose n. Eton (1=günstig, 2=ungünstig)

3.4 5 Kasuistiken der Universitätshautklinik Würzburg

3.4.1 Patientin P (Stadium III B)

27jährige Patientin mit einem amelanotischen Melanom der Weichteile im Bereich des linken Kniegelenkes mit Lymphknotenfiliae links inguinal, Erstdiagnose November 1997. Im Juni 1998 traten nach einer Polychemotherapie kombiniert mit Interferon erstmals Intransitmetastasen (kutan und subkutan) am linken Ober- und Unterschenkel auf. Ab August 1998 erhielt die Patientin 3 Zyklen DNCB/DTIC. Darunter entwickelten sich im Oktober 1998 erneut Lymphknotenfiliae inguinal und kutane Metastasen am Oberschenkel. Der weitere Verlauf war rasch progredient, die Patientin verstarb im April 1999.



Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

**a 7/98 vor Therapiebeginn mit DNCB/DTIC:
Postoperative Narben im Bereich des linken
dorsalen Ober- und Unterschenkels**

a



b

b 7/98 inguinale Metastasen



c

c 10/98 Progress unter DNCB/DTIC



d

d 10/98 Linker Oberschenkel dorsal mit ulzerierten Metastasen und post-operativen Narben



e

e 11/98 Zunehmende Ulzeration am Oberschenkel



f

f 11/98 Starker Progress links inguinal

3.4.2 Patientin S (Stadium III B)

86jährige Patientin mit Melanom (unbekannter Primärtumor) an der rechten unteren Extremität, Erstdiagnose 1997. Im Dezember 2000 kam es zum Wachstum von kutanen und subkutanen Intransitmetastasen und zur Ausbildung von regionären Lymphknotenfiliae. Die Therapie mit DNCB/DTIC (ab Januar 2001) führte viele Monate lang zu einer Stabilisierung des Krankheitszustandes. Im Oktober 2001 kam es zu einem Progress der Lymphknotenfiliae, die Therapie wurde daraufhin beendet, die Patientin verstarb im November 2001.



a

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

**a 1/01 Vor Therapiebeginn mit DNCB/DTIC:
Kutane und subkutane Intransitmetastasen
des rechten Unterschenkels**



b 2/01 Deutliche Ekzemreaktion nach topischer DNCB-Behandlung der Metastasen

b

3.4.3 Patient Sch (Stadium III B)

73 Jahre alter Patient mit einem akral-lentiginösem Melanom im Bereich des linken Fußes, Erstdiagnose März 1993. Auftreten von Satelliten- und Intransitmetastasen, die exzidiert wurden. Im weiteren Verlauf kam es zu regionären Lymphknotenfiliae links inguinal, die im Februar 1996 durch eine radikale Lymphknotendisektion links (inguinal und iliakal) behandelt wurden. Ab November 1996 erhielt der Patient 8 Zyklen DNCB/DTIC, worauf dieser sehr gut ansprach. Es kam zu einer kompletten Remission unter DNCB/DTIC.

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

a-d Kutane Intransitfiliae im Bereich des linken Oberschenkels (medial und lateral)

a-b (10/96) Metastasen vor Therapiebeginn mit DNCB/DTIC



a



b



c



d

c 12/96 und d 3/97: Ekzemreaktion nach topischer DNCB-Behandlung

e-f (6/97) - g (9/97) Oberschenkel links lateral und medial: Die unter Therapie aufgetretene Vitiligo resultiert möglicherweise aus einer spezifischen Immunreaktion gegenüber Melanomantigenen.



e



f



g



h



i

h (1/98) - i (5/99): Metastasenfreier Oberschenkel nach Vollremission

3.4.4 Patientin J (Stadium III A)

71jährige Patientin mit einem akral-lentiginösem Melanom an der III. Zehe rechts, Erst-diagnose 9/97. Nach Amputation der Zehe trat 8 /98 eine Metastase an der IV. Zehe auf. Unter 6 Zyklen DNCB/DTIC (9/98- 3/00) kam es zur kompletten Remission, die bis 12/99 anhielt.



a

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

a 8/98 Metastase an der IV. Zehe



b 9/ 98 Therapiebeginn



c 3/99 Komplette Remission

3.4.5 Patient W (Stadium III B)

58 Jahre alter Patient mit einem akral-lentiginösem Melanom im Bereich der rechten Großzehe, Erstdiagnose Dezember 1998. Im Bereich des rechten Beines bestanden zahlreiche Satellitenmetastasen, inguinal fand sich eine regionäre Lymphknotenmetastasierung. Nach Amputation der Großzehe wurde im Januar 1999 eine inguinale und iliakale Lymphknotendissektion durchgeführt. Im weiteren Verlauf traten im Mai Intransitmetastasen am rechten Unter- und Oberschenkel auf. Ab Juli 1999 erhielt der Patient 3 Zyklen DTIC/DNCB, die zur Vollremission führten. Der Patient war ab diesem Zeitpunkt bis Juni 2000 tumorfrei.

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie a-g:



a (7/99)



b (8/99)



c (9/99)

a-c: 7/99 Therapiebeginn - 9/99 Remission



d (7/99)



e (7/99)

d-e (7/99): Übersichtsaufnahme linker Oberschenkel bei Therapiebeginn



f (9/99)



g (9/99)

f-g (9/99): Vollremission, metastasenfrier linker Oberschenkel

4. Diskussion

In den vergangenen Jahrzehnten wurden vielfältige Anstrengungen unternommen, neue Therapiemethoden des Melanoms zu entwickeln. Trotzdem zeigt das Melanom im fortgeschrittenen Stadium nach wie vor eine ausgeprägte Therapieresistenz. Sobald eine Metastasierung eingetreten ist, ist nur noch im Stadium der operablen lokoregionären Metastasierung ein kurativer Ansatz gegeben. Im Stadium der Fernmetastasierung ist die Prognose infaust (Rass et al, 2006). Vor dem Hintergrund dieser ungünstigen therapeutischen Situation überprüften wir die Wirksamkeit einer klinisch etablierten Immunchemotherapie, die aus der iatrogenen Induktion eines allergischen Kontaktekzems über Hautmetastasen und einer systemischen Chemotherapie mit DTIC besteht. Ergebnissen explorativer monozentrischer Studien (Strobbe et al., 1997; Trcka et al., 1998) und Einzelfallberichten (Junghans et al., 1998; Bach et al, 2005) zufolge wurden hierunter hohe Ansprechraten mit zum Teil lang andauernden Remissionen selbst im fernmetastasierten Stadium erreicht. Die in unserer multizentrischen Untersuchung insgesamt ermittelte objektive Ansprechrate von 37 % stimmt mit der publizierten Remissionsrate von Strobbe et al. überein. Die Aufteilung der Patienten nach klinischen Krankheitsstadien gemäß DDG lieferte jedoch neue interessante Ergebnisse. In den Stadien der lokoregionären Metastasierung fanden sich bemerkenswert hohe Ansprechraten von 65 % (Stadium III A) bzw. 58 % (Stadium III B), während im Stadium der Fernmetastasierung (Stadium IV) nur eine geringe Ansprechrate von 9 % zu verzeichnen war. Das therapeutische Ansprechen war offensichtlich vom klinischen Krankheitsstadium, beziehungsweise vom Ausmaß der Metastasierung abhängig. Unser Ergebnis verdeutlicht, dass das therapeutische Vorgehen beim Melanom stadiengerecht erfolgen sollte.

Die Therapie der Wahl bei lokalen Rezidiven, Satelliten- und Intransitmetastasen des Melanoms (Stadium III A) ist die operative Exzision in kurativer Absicht. Bei inoperablen, multiplen oder rezidivierenden Hautmetastasen im Bereich einer Extremität wird hingegen meist eine hypertherme isolierte Extremitätenperfusion eingesetzt. Unter diesem Verfahren sind eindrucksvolle Ansprechraten von über 90 % - mit einem Anteil an kompletten Remissionen von über 50 % - beschrieben (Fraker, 2004; Knorr et al., 2006). Sie ist jedoch mit starken Nebenwirkungen assoziiert und nur in ausgewählten, spezialisierten chirurgischen Zentren durchführbar (Thompson et al, 2005). Anzumer-

ken ist, dass ein Teil unserer Patienten im Stadium III A eine isolierte Extremitätenperfusion als Vorbehandlung erhalten hatte und bei 60 % dieser Patienten ein objektives Ansprechen auf die im second-line-Ansatz erhaltene Immunchemotherapie erzielt wurde. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die kombinierte Therapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC bei fehlender Durchführbarkeit einer hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion oder bei Rezidiv nach dieser Therapie empfehlenswert ist.

Ähnlich gute Ergebnisse fanden sich bei Patienten mit regionären Haut- und Lymphknotenmetastasen (Stadium III B). Bei 58 % der Patienten trat unter der Immunchemotherapie eine Remission ein. Allerdings war bei über der Hälfte der Patienten zuvor eine Lymphadenektomie erfolgt. Bei einem Teil der Patienten lagen deshalb zu Therapiebeginn keine klinisch nachweisbaren Lymphknotenmetastasen mehr vor. Bei diesen zeigte sich eine signifikant höhere Remissionsrate im Vergleich zu Patienten mit manifesten Lymphknotenmetastasen ($p=0,022$). Die durchgeführte multivariate logistische Regressionsanalyse ergab, dass das therapeutische Ansprechen im Stadium III B durch vorhandene Lymphknotenmetastasen negativ beeinflusst wurde. Demnach scheint die Immunchemotherapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC vornehmlich bei kutanen Metastasen wirksam zu sein. Dies wird auch durch die Beobachtung im Subkollektiv im Stadium IV bestätigt, dass regionäre Hautmetastasen, also Satelliten- und Intransitmetastasen, eine wesentlich höhere Remissionsrate als Hautfermetastasen erzielten (46 vs. 17 %).

Diese Beobachtung könnte durch eine überwiegend lokale Wirkung der Immunchemotherapie erklärt werden. Bereits in den 70er Jahren wurde das Kontaktallergen DNCB therapeutisch bei Primärtumoren und kutanen Metastasen des Melanoms eingesetzt (Illig & Paul, 1976; Malek-Mansour, 1973). Aus diesen Untersuchungen ist bekannt, dass die alleinige lokale Anwendung von DNCB zur vollständigen Regression von Primärtumoren und Metastasen führen kann. Insbesondere bei oberflächlichen Tumoren erwies sich DNCB als wirksam. In nachfolgenden Berichten war das Ansprechen bei Metastasen auf die Monotherapie eher schwach (Illig et al., 1984) und wurde in der Folge auch nicht mehr propagiert. Bei einer direkt toxischen Wirkung von DNCB auf Hautmetastasen könnte größere Dicke, tiefere kutan-subkutane Lokalisation oder häma-

togene Genese bei Fernmetastasen im Gegensatz zu lymphogener Ausbreitung lokoregionärer Metastasen ungünstig sein. Eine direkt schädigende Wirkung von DNCB auf Melanomzellen scheint aber eher unwahrscheinlich, da keine größeren Nekrosen der Tumorzellen im Bereich DNCB behandelter Hautmetastasen durch histologische und immunhistochemische Untersuchungen nachgewiesen werden konnten (Taubenberger, 2001).

Der zugrunde liegende Mechanismus der Immunchemotherapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC ist noch weitgehend ungeklärt; verschiedene Wirkmechanismen sind vorstellbar. Unspezifische Mechanismen, die im Rahmen der lokalen Entzündungsreaktion auftreten, könnten von Bedeutung sein. Beispielsweise könnte die Chemosensitivität von Melanomzellen durch eine Milieuveränderung erhöht werden. Möglicherweise intensiviert DNCB auch die Tumorantigenprozessierung und -präsentation in den behandelten Metastasen und induziert so eine T-Zell-abhängige Immunreaktion gegen Melanomzellen. Andererseits könnten auch Zytokine, die im Verlauf des allergischen Kontaktekzems freigesetzt werden, im Infiltrat bereits vorhandene tumorreaktive T-Zellen oder antigenpräsentierende Zellen aktivieren und so eine systemische spezifische Immunantwort fördern. In einem Tiermodell mit Mäusen konnte kürzlich gezeigt werden, dass es unter der Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC zur Erhöhung von IL-6, TNF- α und Interferon γ im Tumorgewebe sowie zu einer systemischen T-Zell-Immunantwort gegen Tumorzellen kommt (Wack et al., 2002). Auch ist vorstellbar, dass DTIC zu einer verstärkten Freilegung von antigenen Determinanten des Melanoms und damit zu einer Wirkungsverbesserung von DNCB führt (Treka et al, 1998). Um herauszufinden, welcher Wirkmechanismus bei der Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC letztendlich entscheidend ist, sind weitere experimentelle Untersuchungen vordringlich im humanen System nötig.

In der Literatur sind lang anhaltende, zum Teil über 10 Jahre andauernde Remissionen unter der Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC bei Melanommetastasen unterschiedlicher Art beschrieben (Bach et al, 2005; Rümke, 1992; Strobbe et al., 1997). In der monozentrischen Studie von Strobbe et al. wurden progressionsfreie Überlebenszeiten von über 5 Jahren bei 20 % der Vollremissionen beschrieben. In unserer multizentri-

schen Analyse konnten ebenfalls langjährige Vollremissionen beobachtet werden (59+, 120+, 49, 50 Monate). Der bislang geringe Anteil ist darauf zurückzuführen, dass viele Remissionen zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch andauerten und die Nachbeobachtungszeiten zum Teil extrem kurz waren (siehe Tabellen 3.18-19). Es ist anzunehmen, dass die Anzahl an dauerhaften Remissionen in einer längeren Nachbeobachtungszeit noch weiter zunimmt.

In dem von Trcka et al. untersuchten kleinen Patientenkollektiv (n=15) aus der Hautklinik Würzburg schien die Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC bei Patienten, die zuvor keine Chemotherapie oder Radiatio erhalten hatten, besonders wirksam zu sein (Trcka et al., 1998). Es wird vermutet, dass es unter diesen Behandlungen zur Bildung therapieresistenter Zellklone kommt. Nachfolgende second- oder third-line-Therapien erzielen daher meist eine schlechtere Wirkung im Vergleich zum first-line-Ansatz. Wir konnten die Beobachtung an unserem Kollektiv erstaunlicherweise nicht bestätigen. Im Stadium III A erhielten 60 % der Patienten DNCB/DTIC im first-line-Ansatz, 40 % der Patienten waren dagegen auf verschiedene Art vorbehandelt worden. Die objektive Remissionsrate erwies sich in beiden Gruppen als annähernd gleich hoch (67 % vs. 63 %). Im Stadium III B waren 10 von insgesamt 11 Patienten mit objektivem Ansprechen verschiedenartig vortherapiert worden. Der first-line-Ansatz führte auch in diesem Stadium zu keiner erhöhten Ansprechrate. Im Stadium IV hatten 45 % der Patienten keine Vorbehandlung erhalten, insgesamt sprachen aber nur 3 Patienten (9 %) auf die Immunchemotherapie an. Die multivariate Analyse ergab, dass Vorbehandlungen keinen signifikanten Einfluss auf das therapeutische Ansprechen hatten. Stattdessen war das Ansprechen vom klinischen Stadium der Patienten, vom Lebensalter und im Stadium III B zusätzlich vom Lymphknotenstatus signifikant abhängig. Den Alterszusammenhang hatten bereits Trcka et al. beobachtet (1998). In dem hiesigen Kollektiv war das mediane Alter mit 74 vs. 61 Jahren bei Patienten mit therapeutischem Ansprechen signifikant höher als bei non-Respondern. Die Prognose der Patienten verbesserte sich pro Lebensjahr um den Faktor 1,079. Zusätzlich unterschied sich die Altersverteilung in den Stadien der lokoregionären Metastasierung deutlich von derjenigen im Stadium der Fernmetastasierung. Während die Patienten in den Stadien III A und III B ein medianes Al-

ter von 70 bzw. 75 Jahren hatten, gehörten die Patienten im Stadium IV überwiegend dem mittleren Lebensalter an (Altersmedian 61 Jahre).

In unserer Untersuchung konnte die Immunchemotherapie im Stadium IV nur eine niedrige Gesamtansprechrates von 9 % induzieren. Diese lag damit in derselben Größenordnung wie die in aktuellen Phase-III-Studien ermittelten Remissionsraten für mono DTIC (Avril et al., 2004; Schadendorf et al., 2006). Dementsprechend fand sich im experimentellen Kollektiv keine signifikant erhöhte Ansprechrates im Vergleich zum Kontrollkollektiv, das mit mono DTIC behandelt wurde (9 vs. 6 %). Früheren Beobachtungen zufolge schien die kombinierte Behandlung mit DNCB und DTIC insbesondere bei Lungenmetastasen wirksam zu sein (Junghans et al., 1998; Strobbe et al., 1997). Auch im Tiermodell kam es hierunter zur Regression experimentell induzierter Lungenmetastasen (Wack et al., 2001). Die von uns ermittelte Ansprechrates der Lungenmetastasen lag - unabhängig vom gesamten Ansprechen der Patienten - bei lediglich 20 %. Dies stellt nur eine geringfügige Verbesserung der Ansprechrates gegenüber derjenigen unter mono DTIC dar. Im Unterschied zu den bisherigen veröffentlichten Ergebnissen zeigt unsere Untersuchung, dass die Behandlung mit DNCB/DTIC im Stadium IV zu keiner Verbesserung der Ansprechrates führt. Daher ist der Einsatz dieser Therapie beim fernmetastasierten Melanom nicht empfehlenswert.

In der Studie von Strobbe et al. führte das Ansprechen auf die DNCB/DTIC-Immunchemotherapie zu einer längeren Überlebenszeit der Patienten (Median von 18 vs. 7 Monaten bei non-Respondern). Dieses Ergebnis konnte in unserem Gesamtkollektiv bestätigt werden ($p=0,000092$). In den einzelnen Subkollektiven war ein lebensverlängernder Einfluss der Immunchemotherapie jedoch nur im Stadium III B sicher nachweisbar ($p=0,009$). Die multivariate Überlebensstatistik lieferte keine überraschenden Ergebnisse. Es zeigte sich, dass die Überlebenszeit aller mit DNCB/DTIC behandelten Patienten signifikant vom klinischen Stadium und vom therapeutischen Ansprechen abhängig war. Je fortgeschrittener das klinische Stadium, desto kürzer war die Überlebenszeit und je besser das therapeutische Ansprechen, desto länger war das Gesamtüberleben. Im Stadium IV war ein deutlicher Trend zur Überlebensverlängerung in der experimentellen Gruppe gegenüber dem historischen Kontrollkollektiv erkennbar. Die

multivariate Analyse ergab jedoch, dass die Überlebenszeit im Stadium IV nur vom Metastasierungsgrad und dem therapeutischen Ansprechen signifikant beeinflusst wurde. Hinsichtlich des Metastasierungsstatus bestand beim experimentellen Kollektiv eine etwas günstigere Prognose, die statistisch jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus blieb. Leider war es nicht möglich, ein entsprechendes Monochemotherapiekontrollkollektiv im Stadium III zu konstituieren. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die kombinierte Therapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat. Nur eine randomisierte, prospektiv-kontrollierte Studie mit dem Vergleich von Kontaktsensibilisator plus Dacarbazin versus Dacarbazin-Monochemotherapie wird dies tatsächlich klären können.

5. Zusammenfassung

Seit etwa 30 Jahren wird die iatrogene Induktion eines allergischen Kontaktekzems über Hautmetastasen des Melanoms durch topische Anwendung des obligaten Kontaktallergens DNCB in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie mit Dacarbazin angewendet und stellt somit eine Immunchemotherapie der ersten Stunde dar. Um die Wirksamkeit dieser Therapie zu überprüfen, führten wir eine deutschlandweite retrospektive Analyse an mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC behandelten Patienten durch. Von 1993 bis 2002 wurden in 9 verschiedenen Zentren 72 auswertbare Patienten nach einem Protokoll, das die wöchentliche topische Anwendung von DNCB (bzw. DCP) und die dreiwöchentliche Gabe von 850 mg/m² Dacarbazin intravenös vorsah, behandelt. Für die statistischen Berechnungen wurden die Patienten nach klinischen Krankheitsstadien gemäß DDG (1994) in 3 Subkollektive aufgeteilt. 20 Patienten befanden sich im Stadium III A (Altersmedian 70 Jahre), 19 Patienten im Stadium III B (Altersmedian 75 Jahre) und 33 Patienten im Stadium IV (Altersmedian 61 Jahre). Im Stadium der Fernmetastasierung wurde zusätzlich eine vergleichende Auswertung mit einem historischen Kontrollkollektiv, das an der Universitätshautklinik Würzburg eine systemische Monochemotherapie mit Dacarbazin erhalten hatte, durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Ansprechen auf die Immunchemotherapie mit DNCB (bzw. DCP) /DTIC deutlich vom klinischen Krankheitsstadium, also vom Ausmaß der Metastasierung abhängt. In den Stadien der lokoregionären Metastasierung konnten Ansprechraten von 65 % (Stadium III A) bzw. 58 % (Stadium III B) erzielt werden, im Stadium der Fernmetastasierung (Stadium IV) erreichten dagegen nur 9 % der Patienten ein Ansprechen. Im Stadium IV führte die Immunchemotherapie nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate im Vergleich zur Monochemotherapie mit DTIC (9 vs. 6 %).

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung zeigten sich unter der Immunchemotherapie mit DNCB/DTIC bereits einige langjährige Remissionen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Nachbeobachtungszeiten bei vielen Patienten noch sehr kurz waren und die Remissionen überwiegend noch andauerten (siehe Tabellen 3.18f). Mehr als die Hälfte der Patienten mit objektivem Ansprechen blieb länger als ein Jahr progressionsfrei.

Die epifokale Immunchemotherapie mit einem obligaten Kontaktallergen und DTIC führt in den Stadien der lokoregionären Metastasierung zu bemerkenswerten therapeutischen Ansprechraten mit zum Teil lang andauernden Remissionen, während sie im Stadium IV nur eine geringe Ansprechraten bei einigen dauerhaften Remissionen hervorruft. Bei multiplen, einer Operation nicht mehr zugänglichen lokoregionären Metastasen stellt die kombinierte Therapie mit DNCB (bzw. DCP) und DTIC eine einfache, effektive und kostengünstige Therapieoption dar.

Atallah E. & L. Flaherty (2005) Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 3:185-193

Atkins MB., MT Lotze, JP Dutcher, RI Fisher, G Weiss, K Margolin, J Abrams, M Sznol, D Parkinson, M Hawkins, C Paradise, L Kunkel, SA Rosenberg (1999) High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17:2105-2116

Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J., Hauschild A., Mohr P., Bonerandi J.J., Weichenthal M., Neuber K., Bieber T., Gilde K., Guillem Porta V., Fra J., Bonnetterre J., Saiag P., Kamanabrou D., Pehamberger H., Sufliarsky J., Gonzales Larriba J.L., Scherrer A., Menu Y. (2004) Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 22:1118-1125.

Bach A.G., WC Marsch, C. Richter, D Lübke, P. Helmbold (2005) Langfristig lokal rezidivierendes malignes Melanom. *Hautarzt* 56: 949-954

Balch C.M., S.J. Soong, J.F. Thompson (2004) The natural history of melanoma and factors predicting its outcome. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, eds. *Textbook of Melanoma*. London: Martin Dunitz, 2004:181-198

Balch C. M., AC Buzaid, SJ Soong, AB Atkins, N. Cascinelli, DC Coit, ID Fleming, JE Gershenwald, A Houghton, JM Kirkwood, KM McMasters, FM Mihm, DL Morton, DS Reintgen, MI Ross, A Sober, JA Thompson, JF Thompson (2001a) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-3648

Balch C. M., SJ Soong, TM Murad, JW Smith, WA Maddox and JR Durant (1983) A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1:126-134

Balch C. M., SJ Soong, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A.(2001b) Prognostic factors analysis of 17 6000 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-3634

Becker J.C., E. Kämpgen, E.B. Bröcker (2000) Classical chemotherapy for metastatic melanoma. *Clin Exp Dermatol* 25: 503-508

Becker J.C., S. Georgii, E.B. Bröcker (2006) Immunsystem und Melanom. Hengge/Dummer *Malignes Melanom* S.34-44, Deutscher Ärzte-Verlag Köln

Blum A. & C. Garbe (2002) Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klinikerarzt* 31: 105-109

Bröcker EB, G Zwadlo, B Holzmann, E Macher, C Sorg (1988) Inflammatory cell infiltrates in human melanoma at different stages of tumor progression. *Int J Cancer* 15; 41: 562-567

Bröcker EB & J.C. Becker (1995) Die Immunologie des Melanoms *Hautarzt* 46: 818-828

Budzanowska E. & M. Pawlicki (1988) An attempt at topical DNCB Immunomodulation in advanced malignant melanoma. *Tumori* 74:519-522

Ceci G., M. Bella, M. Melissari, M. Gabrielli, P Bocchi, G. Cocconi (1988) Fatal hepatic vascular toxicity of DTIC. Is it really a rare event? *Cancer* 61:1988-1991

Chapman, P.B., L.H. Einhorn, M.L. Meyers, S Saxman, AN Destro, KS Panageas, CB Begg, SS Agarwala, LM Schuchter, MS Ernstoff, AN Houghton, JM Kirkwood. (1999) Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* **17**: 2745-2751

Chiarion Sileni V., R. Nortilli, SM Aversa, A Paccagnella, M Medici, L Corti, AG Favaretto, GL Cetto, S Monfardini (2001) Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 11:189-196

Drepper H., B. Biess, B. Hofherr, M. Hundeiker, A. Lippold, F. Otto, G. Padberg, A. Peters, H. Wiebelt (1993) The prognosis of patients with stage III melanoma. Prospective long-term study of 286 patients of the Fachklinik Hornheide. *Cancer* 71: 1239-1246.

Eggermont A.M. & J.M. Kirkwood (2004) Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 12: 1825-1836

Eigentler,T., U. Caroli, P. Radny, C. Garbe (2003) Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials
Lancet Oncol 4:748-759

Enk, A., J.C. Becker, G. Schuler (2006) Die Immuntherapie des malignen Melanoms – Grundlagen und neue Therapieansätze *JDDG* 8: 635-645

Eton, O., SS Legha, TE Moon, AC Buzaid, N Papadopoulos, C Plager, A Burgess, A Bedikian, S Ring, Q Dong, A Glassman, C. Balch, R. Benjamin (1998) Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma.
J Clin Oncol 16(3):1103-1111

Fraker DL (2004) Management of in-transit-melanoma of the extremity with isolated limb perfusion. *Curr Treat Options Oncol* 5: 173-184

Garbe, C. & T.K. Eigentler (2004) Therapie des malignen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung. *Hautarzt* 2:195-213

Garbe, C., A. Hauschild, M. Volkenandt, D. Schadendorf, W. Stolz, R.-D. Kortmann, C. Kettelhack, B. Frerich, U. Keilholz, R. Dummer, G. Sebastian, W. Tilgen, G. Schuler, A. Mackensen, R. Kaufmann (2005) Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. In: Garbe C. (Hrsg) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S.23-55

Göring, H.D., A. Zierner, Y. Kröning, D. Trebing, E.Kämpgen, E.B. Bröcker (1998) Effective combined immunochemotherapy with dinitrochlorobenzene and fotemustine in skin and brain metastases of melanoma. *Melanoma Res* 8: 379

Haffner A.C., C. Garbe, G. Burg, P. Buttner, C.E. Orfanos, G. Rassner (1992) The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 66:856-861.

Huncharek, M., J.F. Caubet, R. McGarry (2001) Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 11: 75-81

Illig, L.& E. Paul (1976) Unspezifische epifokale Immunotherapie der malignen Melanome der Haut mit DNCB nach Malek-Mansour. *Hautarzt* 27: 579-587

Illig, L., E. Paul, R.H. Bodeker (1984) Epifokal dinitrochlorbenzene therapy in malignant melanoma (Experience during the last eight years). *Anticancer Res* 4: 293-98

Inbar, M., A. Adler, J.A. Stein (1996) DNCB for local control of malignant melanoma: don't forget a winning horse *Melanoma Research* 6: 457-459

Junghans, V., S. Menzel, T.M. Runger (1998) Erfolgreiche Therapien mit Dacarbazin und lokaler Applikation des Kontaktallergens Dinitrochlorbenzol bei therapieresistentem, in-transit- und fernmetastasiertem malignen Melanom. *Aktuel Dermatol* 11:332-5

Keilholz, U., R. Kaufmann, W. Tilgen (2001) Systemische Behandlung beim fortgeschrittenen Melanom. *Onkologie* 7: 61-70

Keilholz, U., W. Tilgen, W. Hohenberger (2003) Systemische Therapie des metastasierten Melanoms. Ergebnisse randomisierter Studien der letzten zehn Jahre. *Dtsch Arztebl* 2003; 100:A 1054-64

Khong, H.T, QJ Wang, SA Rosenberg (2004) Identification of multiple antigens recognized by tumor-infiltrating lymphocytes from a single patient: tumor escape by antigen loss and loss of MHC expression. *J Immunother* 27:184-190

Knorr C, T. Meyer, T. Janssen, J. Goehl, W. Hohenberger (2006) Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. *Eur J Surg Oncol* 32: 224-227

Kroon B.B., E.M. Noorda., B.C. Vrouenraets, O.E. Nieweg (2002) Isolated limb perfusion for melanoma. *J Surg Oncol* 79:252-255

Loth, H. & F. Ehring (1978) Treatment of malignant melanoma with dinitrochlorobenzene ointment. *Hautarzt* 29:141-146

MacKie, R. M., C. A. Bray, D.J. Hole, A. Morris, M. Nicolson, A. Evans, V. Doherty, J. Vestey (2002) Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland : an epidemiological study. *Lancet* 360: 587-591

Malek-Mansour, S. (1973) Remission of melanoma with DNCB treatment. *Lancet* 2: 503-504

Mayerhausen, W. & W. Remy (1987) Testung der zellulären Immunreaktivität bei Melanompatienten mit Diphenylcyclopropenon (DPCP) im Vergleich mit Dinitrochlorbenzol (DNCB) Hautarzt 38: 449-452

Meier, F., S. Will, U. Ellwanger, B. Schlagenhauff, B. Schitteck, G. Rassner, C. Garbe (2002) Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 147: 62-70

Middleton, M.R., P. Lorigan, J. Owen, L. Ashcroft, SM Lee, P Harper, N Thatcher (2000) A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. Br J Cancer 82: 1158-1162

Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S., Gore M., Aamdal S., Cebon J., Coates A., Dreno B., Henz M., Schadendorf D., Kapp A., Weiss J., Fraass U., Statkevich P., Muller M., Thatcher N. (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 18:158-166.

Näher, H. & A. Enk (2006) Prognose und Stadieneinteilung. Hengge/Dummer Malignes Melanom S.55-77, Deutscher Ärzte-Verlag Köln

Orfanos, C.E., EG. Jung, G. Rassner, HH Wolff, C Garbe (1994) Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. Hautarzt 45: 285-291

Rass K., D. Tadler, W. Tilgen (2006) Therapie des metastasierten Melanoms. Hautarzt 57: 773-784

Remling, R., A Konstantinov, C Schnopp, J Ring, R Hein (1999) Unspezifische Immunchemotherapie unter Einsatz von DCP und DTIC zur Behandlung des malignen Melanoms. *Hautarzt* 50 (Supp): S135

Rümke, P. (1992) Melanoma treatment: a key role for immunotherapy with chemotherapy. *Medicographia* 14: 47-49

Schadendorf, D. (2002) Chemotherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms. *Akt Dermatol* 28: 128-131

Schadendorf, D., S. Ugurel, B. Schuler-Thurner, F.O. Nestle, A. Enk, E.-B. Bröcker, S. Grabbe, W. Rittgen, L. Edler, A. Sucker, C. Zimpfer-Rechner, T. Berger, J. Kamarashev, G. Burg, H. Jonuleit, A. Tüttenberg, J. C. Becker, P. Keikavoussi, E. Kämpgen, G. Schuler (2006) Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Annals of Oncology* 17:563-570

Schuler-Thurner B. & G. Schuler (2005) Vaccination therapy of melanoma. *JDDG* 3:630-645.

Seliger, B., T. Cabrera, F. Garrido, S. Ferrone (2002) HLA class I antigen abnormalities and immune escape by malignant cells. *Semin Cancer Biol* 12:3-13

Serrone, L. & Hersey P (1999) The chemoresistance of human malignant melanoma: an update. *Melanoma Res* 9:51-58

Serrone, L., M. Zeuli, F.M. Sega, F. Cognetti (2000) Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview.

J Exp Clin Cancer Res 19: 21-34

Stadler, R. & D. Eich (2000) Management of regional metastases.

Clin Exp Dermatol 25: 490-496

Strobbe, L. J., A.A. Hart, P. Rumke, S.P. Israels, O.E. Nieweg, B.B. Kroon (1997)

Topical dinitrochlorbenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. Melanoma Res 7: 507- 512

Stute J., B.M. Hausen, K.H. Schulz (1981) Diphenylcyclopropenon: Ein stark

wirksames Kontaktallergen. Dermatosen 29:12-15

Terheyden P., A.-K. Kortüm, H.-J. Schulze, B. Durani, R. Remling, C. Mauch, V.

Junghans, D. Schadendorf, U. Beiteke, M. Jünger, J.C. Becker, E.-B. Bröcker (2007)

Chemoimmunotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact sensitizers: results of a nationwide survey of the German Dermatologic Co-operative Oncology Group. J Canc Res Clin Oncol (in Druck)

Taubenberger, S. (2001) Kombinierte Immunchemotherapie des malignen Melanoms

mit DNCB und DTIC. Immunhistochemische Untersuchungen an Hautmetastasen.

Medizinische Dissertation, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Thompson JF, RA Scolyer, RF Kefford (2005) Cutaneous melanoma. Lancet 365: 687-

701

thor Straten, P., J.C. Becker, T. Seremet, E.B. Bröcker, J. Zeuthen (1998) Clonal cell

responses in tumor infiltrating lymphocytes from both regressive and progressive regions of primary human malignant melanoma. J Clin Invest 98: 279-284

Trcka, J., E. Kämpgen, J.C. Becker, A. Schwaaf, E.-B. Bröcker (1998)

Immunchemotherapie mit epifokaler Applikation von Dinitrochlorbenzol (DNCB) und

systemischer Chemotherapie mit Dacarbazin (DTIC) beim metastasierten Melanom.

Hautarzt 49:17-22

Volkenandt, M., A Hauschild, C Garbe (2004) Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. *Onkologe* 10: 710-716

Wack, C, JC Becker, EB Bröcker, WK Lutz, WH Fischer (2001) Chemoimmunotherapy for melanoma with dacarbazine and 2,4-dinitrochlorobenzene: results from a murine tumour model. *Melanoma Res* 11:247

Wack, C, A. Kirst, JC Becker, WK Lutz, EB Bröcker, WH Fischer (2002) Chemoimmunotherapy for melanoma with dacarbazine and 2,4-dinitrochlorobenzene elicits a specific T cell-dependent immune response *Cancer Immunol Immunother* 51: 431-439

Weidner, F. & D. Djawari (1979) Adjuvant DNCB immunotherapy in malignant melanoma. *H+G* (54): 436-443

White, RR, WE Stanley, JL Johnson, D Tyler, HF Seigler (2002) Long-term survival in 2505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Ann Surg* 235: 879-887

Wieberdink, J., C Benckhuysen, RP Braat, EA van Slooten, GA Olthuis (1982) Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18:905-910

Danksagung

Frau Professor Dr. Eva-B. Bröcker gilt mein Dank für die Arbeitsmöglichkeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg.

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor Dr. Jürgen C. Becker herzlich danken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Patrick Terheyden für die ausgezeichnete Betreuung.

Frau Dr. Imme R. Haubitz danke ich vielmals für die Zusammenarbeit bei der Anfertigung der Statistik.

Frau Greb danke ich für ihre Mithilfe bei der Datenerhebung des historischen Kontrollkollektivs.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Anne-Katrin Kortüm
Geburtsdatum/-ort: 13.06.1977 in Stuttgart
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Dr. med. Klaus Kortüm (Internist)
Rita Kortüm (Apothekerin)

Schulbildung:

1983-1987 Goethe-Grundschule, Asperg
1987-1996 Friedrich-List-Gymnasium, Asperg
1996 Abitur

Hochschulbildung:

1996-1997 Studium der Rechtswissenschaft an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg
1998-2004 Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
3/2000 Ärztliche Vorprüfung
3/2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
9/2003 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2003-9/2004 Praktisches Jahr:
- Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg
- Innere Medizin, Juliusspital Würzburg
- Dermatologie, Universitätsspital Zürich (Schweiz)
11/2004 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2004 Approbation

Beruflicher Werdegang:

Seit 4/2005 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf