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
# INHALTSVERZEICHNIS

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**  
      DNBC 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. EINLEITUNG

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


1.1.2 Klinisch-histologische Subtypen des Melanoms

Melanome werden anhand ihres klinischen Wachstumsmusters und histopathologisch eingeteilt. Man unterscheidet folgende Typen mit prozentualen 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 Nāvi, amelanotische und desmoplastische Melanome (4,9 %).

1.1.3 Prognose


1.1.4 Immunologie des Melanoms


1.2 Therapie des Melanoms

1. EINLEITUNG

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, Lymphknotenfernmetastasen und symptomatischen Hirnmetastasen zur Anwendung (Garbe et al., 2005).

1.2.2 Chemotherapie

1.2.2.1 Regionale Chemotherapie

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-

In klinischen Phase-III-Studien betrug die Ansprechraten 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).

1. EINLEITUNG

1.2.3 Immunmodulierende Therapieansätze


1.2.3.1 Zytokine als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapien

Erfolgversprechender schien die Addition von Immuntherapie 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 Ansprechrate 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


![Dinitrochlorbenzol (DNCB) und Diphenylcyclopropenon (DCP)](image)

**Abb.1.1** Strukturformeln der obligaten Kontaktsensibilisatoren DNCB und DCP


<table>
<thead>
<tr>
<th>Lokale Toxizität</th>
<th>Systemische Toxizität</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>N= 59 Patienten</strong></td>
<td><strong>N=59 Patienten</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Symptome bei</td>
<td>Symptome bei</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erythem</td>
<td>Subfebrile Temperaturen</td>
</tr>
<tr>
<td>2%</td>
<td>4%</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwellung</td>
<td>Fieber &lt; 39.5° C</td>
</tr>
<tr>
<td>17%</td>
<td>16%</td>
</tr>
<tr>
<td>Blasen und Epidermolyse</td>
<td>Fieber &gt; 39.5° C</td>
</tr>
<tr>
<td>77%</td>
<td>12%</td>
</tr>
<tr>
<td>Ulzeration</td>
<td>Übelkeit</td>
</tr>
<tr>
<td>4%</td>
<td>4%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

1.2.3.3 Immunchemotherapie mit Dinitrochlorbenzol und Dacarbazin


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

1.3 Zielsetzung der Arbeit
2.1. Methode
Im Zeitraum von 1999 bis 2002 baten wir Hautkliniken in Deutschland in einem offenen Anschriften ihre bisherigen Erfahrungen mit der Immuncchemotherapie "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.


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/m² Dacarbazin intravenös vorsah, behandelt.
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. MATERIAL UND METHODIK

2.3 Gemeinsam vereinbarte Kriterien

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 eruier 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


2. MATERIAL UND METHODIK

2.5 Stadieneinteilung

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium</th>
<th>pTa, pTb</th>
<th>N</th>
<th>M</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>III A</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>III B</td>
<td>jedes</td>
<td>1, 2</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>jedes</td>
<td>jedes</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 ≤ 3 cm in regionären Lymphknoten
N 2 = Metastasen ≥ 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 Kontaktzekzem mit Juckreiz, Schwellung, Rötung und Schuppung ausgelöst: 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®), 850mg/m² i.v. (Abb.2.2). Als antiemetische Medikation wird ein Serotoninantagonist, z.B. Kevatrial 3 mg, als Kurzinfusion 30 min vor der DTIC-Infusion gegeben.
2. MATERIAL UND METHODIK

Sensibilisierung mit DNCB bzw. DCP 2% wöchentliches Auftragen von DNCB/DCP epifokal (0,005-1%)

![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 kontaminierten 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.
2. MATERIAL UND METHODIK

**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 Neuaufreten 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:

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

Überlebensanalyse

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).

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Kollektiv III A N=20</th>
<th>Kollektiv III B N=19</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Lokalrezidive</td>
<td>4 (20)</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Satellitenmetastasen</td>
<td>7 (35)</td>
<td>6 (32)</td>
</tr>
<tr>
<td>Intransitmetastasen</td>
<td>17 (85)</td>
<td>15 (79)</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphknotenmetastasen N 1</td>
<td>-</td>
<td>12 (63)</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphknotenmetastasen N 2</td>
<td>-</td>
<td>7 (37)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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).

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Kollektiv III A</th>
<th>Kollektiv III B</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Anzahl der Patienten (%)</td>
<td>Anzahl der Patienten (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>NM</td>
<td>6 (30)</td>
<td>10 (53)</td>
</tr>
<tr>
<td>ALM</td>
<td>5 (25)</td>
<td>3 (16)</td>
</tr>
<tr>
<td>SSM</td>
<td>3 (15)</td>
<td>3 (16)</td>
</tr>
<tr>
<td>UCM</td>
<td>1 (5)</td>
<td>2 (10)</td>
</tr>
<tr>
<td>LMM</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>unbekannt</td>
<td>5 (25)</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 Extremitätenerfusion, 1x eine Chemotherapie, 2x eine Bestrahlung, 7x 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 werden.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vorbehandlung</th>
<th>Kollektiv III A N=20</th>
<th>Kollektiv III B N=19</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>First-line Therapie</td>
<td>12 (60)</td>
<td>6 (32)</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphadenektomie</td>
<td>-</td>
<td>12 (63)</td>
</tr>
<tr>
<td>Chemotherapie</td>
<td>1 (5)</td>
<td>2 (11)</td>
</tr>
<tr>
<td>Bestrahlung</td>
<td>2 (10)</td>
<td>2 (11)</td>
</tr>
<tr>
<td>Vakzinierungstherapie</td>
<td>1 (5)</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Zytokine (IFN-(\alpha), IL)</td>
<td>7 (35)</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hypertherme Extremitätenperfusion</td>
<td>5 (25)</td>
<td>-</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Metastasenfreies Überleben
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.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Tumordicke</th>
<th>Kollektiv III A N=20</th>
<th>Kollektiv III B N=19</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N (%)</td>
<td>N (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>unbekannt</td>
<td>3 (15)</td>
<td>3 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>≤ 0.75 mm</td>
<td>1 (5)</td>
<td>1 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 0.75 mm ≤ 1.5 mm</td>
<td>2 (10)</td>
<td>1 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 1.5 mm ≤ 3 mm</td>
<td>9 (45)</td>
<td>6 (12)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 3 mm ≤ 4 mm</td>
<td>1 (5)</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 4 mm</td>
<td>4 (20)</td>
<td>7 (8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Median</td>
<td>2,2</td>
<td>3,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Mittelwert</td>
<td>3,1</td>
<td>3,8</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 1.5 mm = hohes Metastasierungsrisiko</td>
<td>14 (70)</td>
<td>14 (74)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tab. 3.4 Tumordicke zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
3. ERGEBNISSE

3.1.4. Kollektiv III A

3.1.4.1 Therapeutisches Ansprechen

Therapeutisches Ansprechen und Remissionsdauer

Im Kollektiv III A konnte eine beachtliche Gesamtansprechrate 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 (\(\chi^2\)-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 \(\chi^2\)-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 (\(\chi^2\)-Test, p=0,073).
3.1.4.2 Überlebenszeit


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 Gesamtansprechrate 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 Krankheitsverlaufs 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 $\chi^2$-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, $\chi^2$-Test, $p=0,066$).
Kollektiv III B
N=19

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>CR N (%)</th>
<th>PR N (%)</th>
<th>SD N (%)</th>
<th>PD N (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten ohne Lymphadenektomie N=7</td>
<td>2 (11)</td>
<td>-</td>
<td>4 (21)</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Lymphadenektomie N=12</td>
<td>6 (31)</td>
<td>3 (16)</td>
<td>1 (5)</td>
<td>2 (11)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Abhängigkeit von Therapieansprechen und Lymphknotenstatus
Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit DNBC (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 ($\chi^2$-Test, p=0,022*).

Kollektiv III B
N=19

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>CR N (%)</th>
<th>PR N (%)</th>
<th>SD N (%)</th>
<th>PD N (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Patienten ohne Lymphknotenmetastasen bei Therapiebeginn N=11</td>
<td>6 (31)</td>
<td>2 (11)</td>
<td>-</td>
<td>2 (11)</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei Therapiebeginn N=8</td>
<td>2 (11)</td>
<td>1 (5)</td>
<td>5 (26)</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

3.1.5.2 Überlebenszeit


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
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.

\begin{center}
\begin{tabular}{lrrrr}
 & PR+CR & SD+PD & PR+CR & SD+PD \\
Anzahl der Patienten "at risk": & & & & \\
PR+CR & 11 & 7 & 2 & 1 \\
SD+PD & 8 & 3 & 1 & 0 \\
\end{tabular}
\end{center}

\textbf{Abb. 3.3} Überlebenskurven des Kollektivs III B in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (log-rank-test, p=0,0090**); Zeit [Jahre]
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Kollektiv III A</th>
<th>Kollektiv III B</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N=20</td>
<td>N=19</td>
</tr>
<tr>
<td>Ansprechen N (%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>OR</td>
<td>13 (65%)</td>
<td>11 (58%)</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>7 (35%)</td>
<td>8 (42%)</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>6 (30%)</td>
<td>3 (16%)</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>4 (20%)</td>
<td>5 (26%)</td>
</tr>
<tr>
<td>PD</td>
<td>3 (15%)</td>
<td>3 (16%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Progressionsfreie</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Überlebenszeit</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>nach Ansprechen: OR</td>
<td>10 (3-120+)</td>
<td>14 (4-50)</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>23 (9-120+)</td>
<td>14 (4-50)</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>8 (3-15+)</td>
<td>6*;14*;33*</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>- (5-23)</td>
<td>9 (3-12)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtüberlebenszeit</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Insgesamt: OR</td>
<td>17 (3-120+)</td>
<td>13 (4-61)</td>
</tr>
<tr>
<td>nach Ansprechen: OR</td>
<td>17 (3-120+)</td>
<td>14 (4-61)</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>40 (9-120+)</td>
<td>14 (4-61)</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>8 (3-20)</td>
<td>11*;14*;37*</td>
</tr>
<tr>
<td>SD/PD</td>
<td>17 (12-48)</td>
<td>11 (6-49)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

3.2 Klinisches Stadium IV

3.2.1 Demographie


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

Tab. 3.8 Tumorausbreitung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns
3. ERGEBNISSE

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).

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

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)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vergleichsanalyse</th>
<th>Kollektiv IV DN CB/DTIC N=33</th>
<th>Kollektiv IV mono DTIC N=36</th>
<th>Test</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Alter (Median) in Jahren [95%-Konfidenzintervall]</td>
<td>61 [60,00-65,74]</td>
<td>56 [52,50-58,00]</td>
<td>U-Test</td>
<td>p=0,043*</td>
</tr>
<tr>
<td>Geschlecht m/w</td>
<td>13/20</td>
<td>21/15</td>
<td>χ²-Test</td>
<td>p=0,093</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumordicke (Median) in mm</td>
<td>2,7</td>
<td>2,65</td>
<td>U-Test</td>
<td>p=0,82</td>
</tr>
<tr>
<td>MFS (Median) in Monaten</td>
<td>8,5</td>
<td>8,5</td>
<td>U-Test</td>
<td>p=0,88</td>
</tr>
<tr>
<td>First-line-Therapie N (%)</td>
<td>15 (45)</td>
<td>21 (58)</td>
<td>χ²-Test</td>
<td>p=0,28</td>
</tr>
<tr>
<td>Chemotherapie als Vorbehandlung N (%)</td>
<td>4 (12)</td>
<td>1 (2,8)</td>
<td>χ²-Test</td>
<td>p=0,19</td>
</tr>
<tr>
<td>Bestrahlung als Vorbehandlung N (%)</td>
<td>5 (15)</td>
<td>8 (22)</td>
<td>χ²-Test</td>
<td>P=0,45</td>
</tr>
<tr>
<td>Günstige Prognose nach Eton et al. N (%)</td>
<td>21 (64)</td>
<td>20 (55,6)</td>
<td>χ²-Test</td>
<td>p=0,49</td>
</tr>
<tr>
<td>Metastasierungsgrad nach AJCC, 2002 N (%)</td>
<td>M1a 10 (30) M1b 4 (12) M1c 19 (58)</td>
<td>M1a 3 (8) M1b 7 (19) M1c 26 (72)</td>
<td>χ²-Test</td>
<td>P=0,056</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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. ERGEBNISSE

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 Ansprechrate lag bei 9 % (95 %-Konfidenzintervall 1,9-24,3 %).


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).
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 Krankheitsverlaufs 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 ($\chi^2$-Test, p=0,58).

3.2.4.2 Remissionsdauer und Überlebenszeit


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 Überlebenvorteil für obige Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten (Log-rank-Test, \( p=0,0077** \)).

\[\begin{array}{cccc}
\text{Anzahl der Patienten “at risk”:} & 21 & 15 & 5 & 3 \\
\text{12} & 3 & 2 & 0
\end{array}\]

**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 Krankheitsverlaufs und bei 20 Patienten eine Progression ein.

3.2.5.2 Remissionsdauer und Überlebenszeit

Prognosegruppen nach Eton et al.
3. ERGEBNISSE

Abb. 3.6 Überlebenskurven des historischen Kontrollkollektivs in Abhängigkeit von der Prognoseeinteilung nach Eton; Zeit [Jahre]; log-rank-test: p=0.26

Anzahl der Patienten „at risk“:

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>20</th>
<th>9</th>
<th>1</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>16</td>
<td>3</td>
<td>2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

günstige Prognose nach Eton
ungünstige Prognose nach Eton
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 Experi-
mentalgruppe (p=0.073). Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate lag im experimentel-
len Kollektiv bei 27 % vs. 10 % im Kontrollkollektiv (s. Abb. 3.7).

Abb. 3.7 Vergleich der Überlebensraten im Stadium IV (experimentelles vs. historisches Kontrollkollektiv (log-rank-test p=0.073); Zeit [Jahre]
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.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variable</th>
<th>Beta</th>
<th>Streuung</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Therapeutisches Ansprechen</td>
<td>-0,475</td>
<td>-0,228</td>
<td>&lt;0,037</td>
</tr>
<tr>
<td>Metastasierungsgrad M1a, M1b, M1c</td>
<td>0,720</td>
<td>0,220</td>
<td>&lt;0,0011</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variable</th>
<th>Beta</th>
<th>Streuung</th>
<th>Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Alter</td>
<td>0,087</td>
<td>0,046</td>
<td>1,0909 (0,9971-1,1935)</td>
<td>0,058</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tab. 3.13 Multivariate Regressionsanalyse bezüglich des therapeutischen Ansprechens
3. ERGEBNISSE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ansprechen</th>
<th>Kollektiv IV</th>
<th>Kontrollkollektiv IV</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>DNCB/DTIC N=33</td>
<td>mono DTIC N=36</td>
</tr>
<tr>
<td>OR</td>
<td>3 (9 %)</td>
<td>2 (6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>1 (3 %)</td>
<td>1 (3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>2 (6 %)</td>
<td>1 (3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>8 (24 %)</td>
<td>14 (39 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>PD</td>
<td>22 (67 %)</td>
<td>20 (56 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Progressionsfreie Überlebenszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CR</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Überlebenszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Alle Patienten:</td>
</tr>
<tr>
<td>CR/PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD/PD</td>
</tr>
<tr>
<td>CR/PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD/PD</td>
</tr>
<tr>
<td>CR/PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD/PD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 Gesamtansprechrate lag folglich bei 37 % (95 %-Konfidenzintervall 26,6-49,7 %). Betrachtet man aber die Ansprechraten 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 ($\chi^2$-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.
3. ERGEBNISSE

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 $p=0.037^{*}$
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).
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.

Abb. 3.10 Überlebensraten der Patienten mit lokoregionärer Metastasierung vs. Fernmetastasierung; log-rank-Test: p=0,00019***
3. ERGEBNISSE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variable</th>
<th>Beta</th>
<th>Streuung</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Therapeutisches Ansprechen</td>
<td>-0,489</td>
<td>0,230</td>
<td>0,033</td>
</tr>
<tr>
<td>Stadium</td>
<td>0,693</td>
<td>0,328</td>
<td>0,034</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

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

Tab. 3.16 Multivariate Regressionsanalyse bezüglich des therapeutischen Ansprechens
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patient, Geschl., Alter</th>
<th>Zentrum</th>
<th>Stadium</th>
<th>Ansprechen mit Dauer</th>
<th>Radio</th>
<th>Extr.-perfusion</th>
<th>Chemotherapie</th>
<th>Lymphadenektomie</th>
<th>Überlebenszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. w, 81</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III A</td>
<td>PR (4+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>4+</td>
</tr>
<tr>
<td>2. w, 70</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III A</td>
<td>CR (11)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>17+</td>
</tr>
<tr>
<td>3. w, 86</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III A</td>
<td>PR (3+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>4. m, 56</td>
<td>Mannheim</td>
<td>III A</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>5. x, 64</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>III A</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>12+</td>
</tr>
<tr>
<td>6. x, 74</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>III A</td>
<td>CR (10+)</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10+</td>
</tr>
<tr>
<td>7. x, 69</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>III A</td>
<td>PR (8+)</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>8+</td>
</tr>
<tr>
<td>8. x, 75</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>III A</td>
<td>PR (8+)</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>8+</td>
</tr>
<tr>
<td>9. m, 60</td>
<td>München</td>
<td>III A</td>
<td>SD (23+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>23+</td>
</tr>
<tr>
<td>10. m, 72</td>
<td>München</td>
<td>III A</td>
<td>SD (8)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>11. m, 61</td>
<td>Köln</td>
<td>III A</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>17+</td>
</tr>
<tr>
<td>12. m, 68</td>
<td>Köln</td>
<td>III A</td>
<td>SD (17+)</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>17+</td>
</tr>
<tr>
<td>13. w, 56</td>
<td>Köln</td>
<td>III A</td>
<td>CR (25)</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>40+</td>
</tr>
<tr>
<td>14. w, 79</td>
<td>Köln</td>
<td>III A</td>
<td>CR (9+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>9+</td>
</tr>
<tr>
<td>15. w, 70</td>
<td>Dortmund</td>
<td>III A</td>
<td>PR (15)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>20+</td>
</tr>
<tr>
<td>16. w, 70</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III A</td>
<td>CR (120+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>120+</td>
</tr>
<tr>
<td>17. w, 73</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III A</td>
<td>SD (5)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>48+</td>
</tr>
<tr>
<td>18. w, 71</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III A</td>
<td>CR (59+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>59+</td>
</tr>
<tr>
<td>19. w, 77</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III A</td>
<td>CR (23)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>20. w, 70</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III A</td>
<td>PR (9)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>19+</td>
</tr>
<tr>
<td>21. w, 78</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>17+</td>
</tr>
<tr>
<td>22. w, 83</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>CR (13+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>13+</td>
</tr>
<tr>
<td>23. w, 79</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>CR (4)</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>7+</td>
</tr>
<tr>
<td>24. w, 75</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>CR (16+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>16+</td>
</tr>
<tr>
<td>25. m, 77</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>CR (7)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>14+</td>
</tr>
<tr>
<td>26. m, 77</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>CR (4+)</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>4+</td>
</tr>
<tr>
<td>27. w, 78</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>CR (14+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>14+</td>
</tr>
<tr>
<td>28. w, 51</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>PR (14+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>14+</td>
</tr>
<tr>
<td>29. w, 73</td>
<td>Hornheide</td>
<td>III B</td>
<td>PR (6)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>11+</td>
</tr>
<tr>
<td>30. w, 76</td>
<td>Göttingen</td>
<td>III B</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>13+</td>
</tr>
<tr>
<td>31. m, 56</td>
<td>München</td>
<td>III B</td>
<td>SD (6)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>32. m, 60</td>
<td>München</td>
<td>III B</td>
<td>SD (12+)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>12+</td>
</tr>
<tr>
<td>33. m, 49</td>
<td>München</td>
<td>III B</td>
<td>SD (9)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>49</td>
</tr>
<tr>
<td>34. m, 58</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III B</td>
<td>CR (49)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>49+</td>
</tr>
<tr>
<td>35. w, 27</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III B</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>36. m, 73</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III B</td>
<td>CR (50)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>61</td>
</tr>
<tr>
<td>37. m, 71</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III B</td>
<td>PR (33)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>37</td>
</tr>
<tr>
<td>38. w, 87</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III B</td>
<td>SD (3)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>39. w, 86</td>
<td>Würzburg</td>
<td>III B</td>
<td>SD (10)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tab. 3.18 Patiententabelle (Kollektive III A und B)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patient, Geschl., Alter</th>
<th>Zentrum</th>
<th>Prognose nach Eton</th>
<th>Ansprechen mit Dauer</th>
<th>Extr.-perfusion</th>
<th>Radiatio</th>
<th>Chemotherapie</th>
<th>Überlebenszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. w, 74</td>
<td>Göttingen</td>
<td>1</td>
<td>CR (8)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>2. w, 59</td>
<td>Göttingen</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>38+</td>
</tr>
<tr>
<td>3. w, 74</td>
<td>Greifswald</td>
<td>1</td>
<td>SD (6)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>4. x, 59</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>14+</td>
</tr>
<tr>
<td>5. x, 76</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>21+</td>
</tr>
<tr>
<td>6. x, 72</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>22+</td>
</tr>
<tr>
<td>7. x, 77</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>2</td>
<td>PR (35)</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>35+</td>
</tr>
<tr>
<td>8. x, 34</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>17+</td>
</tr>
<tr>
<td>9. x, 60</td>
<td>Heidelberg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>18+</td>
</tr>
<tr>
<td>10. w, 82</td>
<td>München</td>
<td>1</td>
<td>PR (23)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>25+</td>
</tr>
<tr>
<td>11. m, 60</td>
<td>München</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>12. w, 61</td>
<td>München</td>
<td>1</td>
<td>SD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>15+</td>
</tr>
<tr>
<td>13. w, 88</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>14. w, 52</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>15. w, 40</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>16. w, 63</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>SD (4)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>17. w, 64</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>SD (7)</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>18. w, 37</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>19. m, 66</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>20. m, 73</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>SD (31)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>39</td>
</tr>
<tr>
<td>21. m, 45</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>22. w, 61</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>23. m, 83</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>SD (1)</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>24. m, 74</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>25. w, 42</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>26. m, 50</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>27. w, 58</td>
<td>Würzburg</td>
<td>1</td>
<td>SD</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>28. m, 94</td>
<td>Würzburg</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 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)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patient, Geschl., Alter</th>
<th>Prognose nach Eton</th>
<th>Ansprechen</th>
<th>Extr.- perfusion</th>
<th>Radia- tio</th>
<th>Chemo- therapie</th>
<th>Überlebenszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. w, 72</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>2. w, 73</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>3. m, 35</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>4. m, 76</td>
<td>1</td>
<td>SD (7)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>5. m, 65</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>6. m, 68</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>7. w, 42</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>8. m, 47</td>
<td>2</td>
<td>SD (1)</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>9. m, 78</td>
<td>1</td>
<td>SD (4)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>10. w, 58</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>11. m, 65</td>
<td>2</td>
<td>SD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>-</td>
<td>37+</td>
</tr>
<tr>
<td>12. w, 80</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>13. m, 61</td>
<td>1</td>
<td>SD (5)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>16+</td>
</tr>
<tr>
<td>14. m, 67</td>
<td>1</td>
<td>SD (3)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>15. m, 30</td>
<td>2</td>
<td>SD (1)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>16. w, 39</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>17. m, 42</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>18. w, 56</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>19. m, 56</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>20. m, 54</td>
<td>1</td>
<td>SD (1)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>21. m, 58</td>
<td>1</td>
<td>SD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>22. m, 51</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>23. w, 70</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>24. w, 90</td>
<td>1</td>
<td>SD (5)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>25. m, 68</td>
<td>1</td>
<td>SD (9)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>26. w, 58</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>27. w, 64</td>
<td>1</td>
<td>SD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>82+</td>
</tr>
<tr>
<td>28. w, 53</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>29. w, 33</td>
<td>2</td>
<td>SD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>40</td>
</tr>
</tbody>
</table>
3. ERGEBNISSE

<p>| | | | | | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>30. w, 52</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>31. w, 36</td>
<td>1</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>32. m, 44</td>
<td>1</td>
<td>SD (18)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>31</td>
</tr>
<tr>
<td>33. m, 46</td>
<td>1</td>
<td>CR (14)</td>
<td>-</td>
<td>+</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>34. m, 30</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>35. m, 34</td>
<td>2</td>
<td>PD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>36. m, 37</td>
<td>2</td>
<td>PR (10)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>17</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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)

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

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

b 7/98 inguinale Metastasen

c 10/98 Progress unter DNCB/DTIC

d 10/98 Linker Oberschenkel dorsal mit ulzerierten Metastasen und postoperativen Narben

e 11/98 Zunehmende Ulzeration am Oberschenkel
3. ERGEBNISSE

3.4.2 Patientin S (Stadium III B)

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

a 1/01 Vor Therapiebeginn mit DNCB/DTIC:
Kutane und subkutane Intransitmetastasen des rechten Unterschenkels
3.4.3 Patient Sch (Stadium III B)


Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:

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

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

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.
3. ERGEBNISSE

3.4.4 Patientin J (Stadium III A)

Klinische Bilder im Verlauf der Therapie:
- a 8/98 Metastase an der IV. Zehe

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

3.4.5 Patient W (Stadium III B)

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
3. ERGEBNISSE

f (9/99)                                            g (9/99)

f-g (9/99): Vollremission, metastasenfreier linker Oberschenkel
4. Diskussion


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 Hautfernmetastasen erzielten (46 vs. 17 %).

togene Genese bei Fernmetastasen im Gegensatz zu lymphogener Ausbreitung lokoregio-
närer Metastasen ungünstig sein. Eine direkt schädigende Wirkung von DNCB auf Melanomzellen scheint aber eher unwahrscheinlich, da keine größeren Nekrosen der Tumorzenilen 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 behan-

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.

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 Gesamtansprechrate 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 Ansprechrate 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 Ansprechrate der Lungenmetastasen lag unabhängig vom gesamten Ansprechen der Patienten – bei lediglich 20%. Dies stellt nur eine geringfügige Verbesserung der Ansprechrate 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 Ansprechrate 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-Immunechemotherapie 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 Immunechemotherapie 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
5. Zusammenfassung


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.


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


6. LITERATURVERZEICHNIS


**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


Clin Exp Dermatol 25: 490-496

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

wirksames Kontaktallergen. Dermatosen 29:12-15

Chemoimmunotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact
sensitizers: results of a nationwide survey of the German Dermatologic Co-operative

mit DNBCB und DTIC. Immunhistochemische Untersuchungen an Hautmetastasen.
Medizinische Dissertation, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg


responses in tumor infiltrating lymphocytes from both regressive and progressive

Immunchemotherapy mit epifokaler Applikation von Dinitrochlorbenzol (DNCB) und
systemischer Chemotherapie mit Dacarbazin (DTIC) beim metastasierten Melanom.
Hautarzt 49:17-22


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