

## Lang anhaltende Remission durch Polychemotherapie bei Patienten mit fernmetastasierten malignen Melanomen

Julia Y. Eberle, Monika-Hildegard Schmid-Wendtner, C. Kunte, A. K. Sakrauski, M. Volkenandt  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. G. Plewig)

**Zusammenfassung.** Die Prognose von Patienten mit malignen Melanomen im Stadium IV ist bis auf wenige kasuistische Ausnahmen in der Regel infaust. Die therapeutischen Möglichkeiten sind unbefriedigend. Neben einer Standardtherapie mit Dacarbazin (DTIC) stehen Polychemotherapieprotokolle mit unterschiedlichen Ansprechraten zur Verfügung. Kontrovers diskutiert wird insbesondere die Frage, ob durch eine Polychemotherapie länger anhaltende Remissionen erzielt werden können. Es wird der Krankheitsverlauf bei 5 Patienten mit fernmetastasierten malignen Melanomen beschrieben, bei denen durch eine Polychemotherapie nach dem BOLD-Protokoll (Bleomycin, Oncovin [Vincristin], Lomustin [CCNU] und Dacarbazin) eine länger andauernde Voll- oder Teilremission erzielt werden konnte. Bei den 5 Patienten konnten anhaltende rezidivfreie Zeiten von bisher 8, 12, 16, 23 und 63 Monaten bei guter Lebensqualität erreicht werden. Bei 3 Patienten waren klinisch und computertomographisch keine Metastasen mehr nachweisbar (Vollremission), bei 2 Patienten trat eine Teilremission mit Reduktion der Tumormassen um deutlich mehr als 50% ein. Eine Polychemotherapie kann in Einzelfällen zu langdauernden Remissionen mit guter Lebensqualität führen. Ein therapeutischer Nihilismus ist daher auch im Stadium IV des malignen Melanoms nicht angezeigt. Prospektive Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit weiterer Therapiekonzepte, wie beispielsweise Immuntherapien, zur Verlängerung der Dauer erzielter Remissionen zu evaluieren.

**Remission after Polychemotherapy in Patients with Metastatic Malignant Melanoma.** The prognosis of patients with metastatic malignant melanoma (clinical stage IV) is limited. Besides standard therapy with Dacarbazine (DTIC), polychemotherapy protocols with varying remission rates are used. Courses of disease in 5 patients with metastatic malignant melanomas are described. In these patients, polychemotherapy according to the BOLD-protocol (Bleomycin, Oncovin [Vincristin], Lomustin [CCNU], Dacarbazine) led to long lasting complete or partial remission periods (8, 12, 16, 23, 63 months). In 3 patients, complete remissions were achieved and documented by CT-scans, in 2 patients partial remissions with significant reduction of tumor-mass (> 50%) were achieved. In individual patients

application of polychemotherapy can lead to long lasting remissions with high quality of life. Therefore, even in patients with metastatic melanoma a therapeutic nihilism is not justified. Prospective clinical studies are necessary to evaluate additional therapeutic concepts, for example immunotherapies, for prolongation of remission periods.

Patienten mit malignen Melanomen geringer Dicke sind mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine Exzision mit ausreichendem Sicherheitsabstand kurativ behandelbar. Die mediane Tumordicke bei Patienten mit malignen Melanomen im Bereich des Tumorzentrums München liegt derzeit bei etwa 0,75 mm, und die Lebenserwartung bei Patienten mit einem Melanom dieser Dicke unterscheidet sich statistisch nicht von jener der gesunden Vergleichsbevölkerung [1]. Die Prognose verschlechtert sich erheblich mit zunehmender Tumordicke und insbesondere bei Auftreten von Fernmetastasen (Stadium IV). Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Fernmetastasierung liegt entsprechend gängiger Lehrbücher bei 4–6 Monaten, bei Behandlung mit intensiven Protokollen bei etwa 10–12 Monaten [2]. Von prognostischer Bedeutung ist, welche Organe betroffen sind [3,4]. Patienten mit Lebermetastasen haben eine kürzere erwartete Überlebenszeit als Patienten mit Lungenmetastasen. Kurative Behandlungsmöglichkeiten in diesem fortgeschrittenen Stadium sind trotz intensiver Bemühungen mittels operativer Reduktion der Tumormassen, Chemotherapie, Immuntherapie oder experimenteller Therapieformen begrenzt, und eine Therapie erfolgt unter palliativen Gesichtspunkten [5,6].

Standard der systemischen Behandlung ist weiterhin eine Monochemotherapie mit Dacarbazin. Die Ansprechraten liegen nur bei etwa 20%. Die subjektive Verträglichkeit konnte durch den Einsatz neuerer zentral wirksamer Antiemetika (HT3-Antagonisten) deutlich verbessert werden [7,8]. Alternativ stehen Polychemotherapieprotokolle zur Verfügung, mit denen in einzelnen Studien höhere Ansprechraten erzielt wurden. Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob in Einzelfällen auch länger anhaltende Remissionen erreicht werden können, da letztlich nur dies den Einsatz der Protokolle und die mit ihnen verbundene Toxizität rechtfertigen. Im Folgenden wird über den Krankheitsverlauf bei 5 Patienten mit fernmetastasierten malignen Melanomen berichtet, bei denen durch eine Polychemotherapie nach dem BOLD-Protokoll (Bleomycin, Oncovin

[Vincristin], Lomustin [CCNU] und Dacarbazin) eine langanhaltende Remission erzielt werden konnte.

### Patienten/Methoden

Bei 5 Patienten (3 Frauen, 2 Männer; Alter 44–69 Jahre, mittleres Alter 58,6 Jahre) wurde eine Polychemotherapie nach dem BOLD-Protokoll durchgeführt (Bleomycin 15 mg Tag 1 und 4 i.v.; Vincristin 1 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 5 i.v.; CCNU [Lomustin] 80 mg/m<sup>2</sup> p.o. Tag 1; DTIC 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 bis 5; Wiederholung ab Tag 28) [9].

#### Patient 1

68-jähriger Patient. Noduläres malignes Melanom (NMM) rechter Oberarm 3/98, Tumordicke 1,8 mm. 8/98 Satellitenmetastase rechter Oberarm sowie Lymphknotenmetastase rechte Axilla; Exzision der Satellitenmetastase und Axilladissektion rechts. 9/98 Beginn einer adjuvanten Therapie mit Interferon alpha. 4/99 Progression mit Lymphknotenmetastasen axillär beidseits und ausgedehnter mediastinaler Lymphknotenmetastasierung.

4/99 bis 10/99 Therapie mit 5 Zyklen nach dem BOLD-Protokoll. 8/99 (nach 3 Therapie-Zyklen) Nachweis einer Teilremission mittels Computertomographie (Tumorreduktion axillär rechts um 60%, links um 40%, mediastinal um 60%). Nach 5 Zyklen computertomographisch stabile Teilremission. Zur weiteren Konsolidierung von 11/99 bis 8/00 12 Zyklen Eldisine (Vindesin, 3 mg/kg KG), darunter Remission weiter stabil. Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung 8/00 mit computertomographischer Kontrolle Dokumentation einer stabilen Teilremission seit insgesamt 16 Monaten.

#### Patient 2

44-jähriger Patient. Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM) linker Daumen 4/96, Tumordicke 1,0 mm. 1/99 Progression mit Auftreten multipler Lungenmetastasen beidseits, 3 Lebermetastasen sowie Lymphknotenmetastasen (inguinal beidseits und axillär rechts).

2/99 bis 7/99 Therapie mit 5 Zyklen nach dem BOLD-Protokoll. 7/99 computertomographisch kein Nachweis von Lungenmetastasen, 2 Lebermetastasen deutlich regredient, eine nicht mehr nachweisbar. Axillär rechts noch ein einzelner pathologischer Lymphknoten.

Ab 8/99 Therapie mit Interferon alpha (3 × 3 Mio IE s.c./Woche), darunter stabile Teilremission seit 12 Monaten (letzte computertomographische Kontrolle 3/00, letzte klinische Nachsorge mit Sonographie der Lymphknoten 7/00).

#### Patientin 3

56-jährige Patientin. Noduläres malignes Melanom (NMM) linke Ferse 7/98, Tumordicke 3,0 mm. Ab 9/98 adjuvante Therapie mit Interferon alpha (3 × 3 Mio IE s.c./Woche). 7/99 Progression mit Auftreten multipler Lungenfiliae beidseits und hilärer Lymphknotenmetastasen.

8/98 bis 3/00 Therapie mit 5 Zyklen nach dem BOLD-Protokoll. 11/99 computertomographisch Vollremission, lediglich ein

unspezifischer Lymphknoten rechts hilär. Ab 4/00 Therapie mit Interferon alpha, darunter seit 8 Monaten stabile Vollremission bis zur letzten computertomographischen Kontrolle 7/00.

#### Patientin 4

69-jährige Patientin. Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM) Hüfte links 3/87, Tumordicke 2,25 mm. Zweites SSM Rücken rechts, Tumordicke 0,7 mm 4/87. 11/97 Talkumpleurodese bei malignem Pleuraerguss (Nachweis von Melanomzellen). Bei erneutem Staging 7/98 Nachweis zweier großer Lungenmetastasen rechts basal (Abb. 1).



**Abb. 1** Röntgen-Thorax p.a. von 7/1998: Zwei große Lungenmetastasen rechts basal.



**Abb. 2** Röntgen-Thorax p.a. von 8/1998: Nach BOLD-Chemotherapie kein Nachweis von Metastasen.

7/98 bis 9/98 Therapie mit 3 Zyklen nach dem BOLD-Protokoll. 8/98 kein Nachweis von Metastasen mittels Röntgen-Thorax (Abb. 2) und 9/98 mittels Computertomographie. Stabile Vollremission seit 23 Monaten bis zur letzten computertomographischen Kontrolle 1/00, der letzten Röntgen-Thoraxaufnahme sowie Sonographie des Abdomens 7/00 und zur letzten klinischen Nachsorge mit Sonographie der Lymphknoten 8/00.

#### Patientin 5

56-jährige Patientin. Noduläres malignes Melanom (NMM) linker Unterschenkel 11/93, Tumordicke 3,1 mm. 12/94 Leisendisektion links bei Lymphknotenmetastasen. 5/95 multiple Lungenmetastasen, mediastinale Metastasen und 4 Knochenmetastasen an der Wirbelsäule.

6/95 bis 10/95 Therapie mit 5 Zyklen nach dem BOLD-Protokoll. 10/95 computertomographisch kein Nachweis von Lungenmetastasen oder Lymphknotenmetastasen. Die Skelettmetastasen im Bereich der Wirbelsäule szintigraphisch bis 8/95 größtenprogreredient, dann bis 11/95 größtenkonstant nachweisbar. 12/95 bis 1/96 Kobalt-Bestrahlung mit 35 Gy, daraufhin Vollremission (skelettszintigraphisch 12/96 keine Metastasen nachweisbar). 3/96 bis 3/98 adjuvante Therapie mit Interferon alpha ( $3 \times 3$  Mio IE s.c./Woche).

Seit 62 Monaten stabile Vollremission (letzte klinische Untersuchung 8/00, letzte computertomographische Kontrolle 6/00).

#### Nebenwirkungen der Therapie und Verträglichkeit

Von allen Patienten wurde die Therapie subjektiv gut vertragen. Bei 3 Patienten trat eine mäßige Myelosuppression auf, infolgedessen Reduktion der Dosis auf 75% bei Patient 1 (3. bis 5. Zyklus), bei Patient 2 (2. Zyklus) und bei Patientin 3 (4. Zyklus).

#### Diskussion

Trotz intensiver wissenschaftlicher und klinischer Anstrengungen in den vergangenen Jahrzehnten steht derzeit für Patienten mit fernmetastasierten malignen Melanomen keine sicher wirksame Therapie zur Verfügung.

Das wichtigste Chemotherapeutikum ist weiterhin Dacarbazin mit Ansprechraten von etwa 20%. Allerdings ist bisher nicht geprüft, ob durch diese Therapie tatsächlich eine Lebenszeitverlängerung erzielt wird oder nur eine Selektion von Patienten geschieht, die auch ohne Therapie länger gelebt hätten [10]. Es ist allerdings nicht anzunehmen, dass im Stadium der Fernmetastasierung des malignen Melanoms jemals eine Substanz in einer kontrollierten, prospektiven Studie in ihrer Überlegenheit gegenüber einem Beobachtungsarm überprüft werden kann. Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse, die mit einer Monotherapie erzielt werden konnten, wurden zahlreiche Polychemotherapieprotokolle erprobt. Durch diese wurden in einzelnen meist monozentrischen und nicht prospektiv randomisierten Studien bessere Ergebnisse mit höheren Ansprechraten erzielt [10–12]. Sowohl eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Dacarbazin mit einer Polychemotherapie nach dem Dartmouth-Protokoll [13], als auch eine Studie, die einer

Monochemotherapie mit Dacarbazin eine Polychemotherapie mit Dacarbazin und Vindesin oder eine Polychemotherapie mit Dacarbazin, Vindesin und Cisplatin gegenüberstellte [14], wie auch weitere Studien [15–17] führten jedoch zu ernüchternden Ergebnissen ohne signifikante Vorteile für einen Therapiearm.

Trotz der insgesamt äußerst unbefriedigenden Ergebnisse, die durch Chemotherapien erzielt werden können, ist jedoch ein genereller Pessimismus oder gar ein therapeutischer Nihilismus auch im Stadium der Fernmetastasierung des malignen Melanoms nicht gerechtfertigt. Die vorgestellten Krankheitsverläufe zeigen, dass bei einzelnen Patienten auch im Stadium der Fernmetastasierung zum Teil lang andauernde Remissionen erzielt werden können. In prospektiven Studien sollte evaluiert werden, wie die Dauer einer Remission weiter verlängert werden kann. Eine Fortsetzung der Chemotherapie erscheint aufgrund limitierender Toxizität und möglicher negativer Effekte, wie beispielsweise die Selektion chemotherapie-resistenter Zellklone, nicht sinnvoll. Erfolgversprechend könnte insbesondere eine Fortsetzung der Behandlung durch eine niedrig dosierte Immuntherapie, wie beispielsweise mit Interferon-alpha oder Interleukin-2, sein [18].

#### Danksagung

Für die Überlassung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen danken wir Herrn Professor H. Ingrisch (Radiologische Abteilung der Dermatologischen Klinik München, Thalkirchner Straße).

#### Literatur

- Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D. Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 1999; 50: 470–478
- Hauschild A, Garbe C, Stolz W, Ellwanger U, Seiter S, Dummer R, Ugurel S, Sebastian G, Nashan D, Linse R, Achtelik W, Mohr P, Kaufmann R, Fey M, Ulrich J, Tilgen W. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *Br J Cancer* 2001; 84: 1036–1042
- Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. Standards Dermatologische Onkologie: Malignes Melanom. *Hautarzt* 1998; 49: 30–38
- Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds.). *Cutaneous melanoma*. St. Louis, Heidelberg: Quality Medical Publishing, 1998
- Garbe C, Bertz J, Orfanos CE. Das maligne Melanom im deutschsprachigen Raum in den 80er Jahren. Erste Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Verbindung mit dem Bundesgesundheitsamt. *Hautarzt* 1987; 38: 639–644
- Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W. Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg.). *Onkologie*. Erlangen: ecomed, 1995
- Pritchard KI, Quirt IC, Cowan DH, Osoba D, Kutas GJ. DTIC therapy in metastatic malignant melanoma: a simplified dose schedule. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 1123–1126
- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic malignant melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21–34
- Seigler HF, Lucas VSJ, Pickett NJ, Huang AT. DTIC, CCNU, bleomycin and vincristin (BOLD) in metastatic melanoma. *Cancer* 1980; 46: 2346–2348

- <sup>10</sup> Kleeberg UR, Tilgen W. Palliative und supportive Therapie bei Melanompatienten – das Primat des nihil nocere. *Der Onkologe* 1996; 2: 465–472
- <sup>11</sup> Karg C, Garbe C, Orfanos CE. Chemotherapie des malignen Melanoms – gegenwärtiger Stand. *Hautarzt* 1990; 41: 56–65
- <sup>12</sup> Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, Papadopoulos N. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alpha, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1752–1759
- <sup>13</sup> Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panage KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton A, Kirkwood JM. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745–2751
- <sup>14</sup> Jungnelius U, Ringborg U, Aamdal S, Mattsson J, Stierner U, Ingvar C, Malmstrom P, Andersson R, Karlsson M, Willman K, Wist E, Bjelkengren G, Westberg R. Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1368–1374
- <sup>15</sup> Costanzi JJ, Vaitkevicius VK, Quagliana JM, et al. Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1975; 35: 342–346
- <sup>16</sup> Gundersen S. Dacarbazine, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy in advanced malignant melanoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 997–999
- <sup>17</sup> Verschraegen CF, Kleeberg UR, Mulder J, et al. Combination of cisplatin, vindesine and dacarbazine in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1988; 62: 1061–1065
- <sup>18</sup> Enk AH, Wolfel T, Knop J. Verminderte Progressionsrate und Induktion tumorspezifischer Immunantworten durch adjuvante Immuntherapie bei Stadium-IV-Melanomen. *Hautarzt* 1999; 50: 103–108

Julia Y. Eberle

Klinik und Poliklinik  
für Dermatologie und Allergologie  
der LMU Klinikum Innenstadt  
Frauenlobstraße 9–11  
80337 München

## BUCHBESPRECHUNGEN

Internet – **Das große Praxisbuch (mit CD-ROM)**. 502 Seiten. Axel Junker Verlag 2000. Geb. DM 19,95. ISBN 3–558–72 050–4

Wer einmal ohne große Vorkenntnisse sich mit dem Internet vertraut machen möchte, ist mit dem Buch „Internet – Das große Praxisbuch“ durchaus gut beraten. Es zeigt, wie man den Internetzugang einrichtet, die Funktion von Webbrowser, die Bedienung von Suchmaschinen und das Aussuchen von Portalen. Für die Freaks unter Ihnen gibt es sogar ein Kapitel über MP3-Musik aus dem Internet. Die Kommunikation per E-mail wird in einem eigenen Kapitel erläutert und für Ärzte nicht besonders relevante Chat-Gruppen dargestellt. Letztendlich werden die typischen, aus dem Zeitschriftenschwung bekannten Themen hier in einem Buch aufbereitet. Abgeschlossen wird das Ganze durch ein Kapitel über die Erstellung von Webseiten. Die Zielgruppe des Buches betrifft denn auch eher die allgemeine Gemeinde der Internet-Interessierten wie den Arzt, der in Bezug auf seine Praxis kurz, knapp und prägnant informiert werden möchte. Für die Familie empfehlenswert, für den Arzt zu ausführlich.

M. Herbst, Heidelberg

Pschyrembel: **Therapeutisches Wörterbuch**. 2. Aufl. 2001. 990 Seiten, 500 Abb. de Gruyter, Berlin. Geb. DM 58,-. ISBN 3–11–0162 626–6

Neben dem legendären Pschyrembel „Klinisches Wörterbuch“ bringt jetzt der de Gruyter Verlag nun bereits die 2. Auflage des bereits 1998 erstmals erschienenen „Therapeutisches Wörterbuch“. Dieses nahezu 1000 Seiten dicke, im DIN A 5 Format gedruckte Compendium versucht in gestraffter Form und nach einem bestimmten 12 Punkte Algorithmus alle in der modernen Medizin relevanten Situationen bzw. Erkrankungen oder Diagnosen in kondensierter Form aus therapeutischer Sicht darzustellen. Die von Sterry und Mitarbeiter sehr schön verfassten Abhandlungen über dermatologische Erkrankungen sollten einem versierten Dermatologen keine zusätzlichen Informationen liefern. Vielmehr wird der Dermatologe hier einen Einblick in den aktuellen Stand der Therapie fachfremder Erkrankungen gewinnen, die zum Teil auch durch sehr didaktisch aufgebaute Grafiken und Entscheidungsbäume einprägsam dargestellt werden. In der Tat haben sich die 150 Autoren dieses Werkes sehr bemüht, das Wesentliche mit dem Neuesten in optimaler Form zu kombinieren. Es handelt sich also um ein kleines, sehr hilfreiches Nachschlagewerk, wenn es darum geht, sein Wissen in der Therapie aufzufrischen. Ein ideales kleines Nachschlagewerk, was in keiner Praxis oder Klinikbibliothek fehlen sollte.

Th. Bieber, Bonn