

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Cisplatin und Carboplatin für die palliative
Chemotherapie beim metastasierten malignen Melanom**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Barbara Gabriel

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Trefzer
 2. Prof. Dr. med. E. Späth-Schwalbe
 3. Prof. Dr. med. D. Nashan

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Einteilung und Verlauf	7
1.3	Ätiologie und Risikofaktoren	9
1.4	Stadieneinteilung und prognostische Faktoren	10
1.4.1	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	10
1.4.2	Prognostische Faktoren	13
1.5	Diagnostik	14
1.6	Therapie	15
1.6.1	Operative Therapie mit kurativer Zielstellung	15
1.6.2	Adjuvante Therapie	16
1.6.3	Therapie im Stadium der Fernmetastasierung	17
1.6.3.1	Chirurgische Therapie im Stadium der Fernmetastasierung	17
1.6.3.2	Strahlentherapie im Stadium der Fernmetastasierung	18
1.6.3.3	Palliative Chemotherapie im Stadium der Fernmetastasierung	19
1.6.3.4	Cisplatin	31
1.6.3.5	Carboplatin	33
2	Problemstellung und Zielsetzung	35
3	Patienten und Methodik	36
3.1	Patienten und präklinische Untersuchungen	36
3.2	Behandlungsplan mit Dosierung und Verabreichungsart	37
3.2.1	Verlängerung des Therapieintervalls und Dosismodifikation	42
3.2.2	Anzahl der Therapiezyklen	44
3.3	Bewertung des Therapieerfolgs	44
3.4	Dokumentation auftretender Toxizitäten und Graduierung des Allgemeinzustandes	45
3.5	Darreichungsform und Anwendung von Cisplatin und Carboplatin	46
3.6	Datenerhebung und Auswertungskriterien	47
3.7	Statistische Methoden	48

4	Ergebnisse	49
4.1	Patienten	49
4.2	Vortherapien im Stadium III und IV	51
4.3	Anzahl der verabreichten Therapiezyklen und Therapieabbrüche	51
4.4	Therapieansprechen	53
4.5	Toxizitäten	55
4.5.1	Hämatologische Toxizitäten	55
4.5.2	Nicht-Hämatologische Toxizitäten	57
4.6	Überlebenszeiten	59
4.7	Einflussgrößen auf die Überlebenszeit nach Therapiebeginn	60
4.7.1	Clark-Level	62
4.7.2	Weitere Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebenszeit	63
4.7.3	Einfluss des Tumormarkers MIA vor Therapiebeginn auf die Überlebenszeit	64
4.7.4	Einfluss der Höhe des Tumormarkers MIA während der Therapie auf die Überlebenszeit	65
4.7.5	Einfluss der Höhe der LDH vor Therapiebeginn auf die Überlebenszeit	66
4.7.6	Einfluss der Höhe der LDH während der Therapie auf die Überlebenszeit	67
5	Diskussion	68
6	Zusammenfassung	94
7	Abkürzungsverzeichnis	95
8	Literaturverzeichnis	99

Lebenslauf

Publikationsliste

Erklärung

1 Einleitung

Das maligne Melanom ist ein von den pigmentbildenden Melanozyten ausgehender bösartiger Tumor, der sich im Bereich der Haut, aber auch im Auge, den Ohren, dem Gastrointestinaltrakt, den Leptomeningen sowie an der genitalen und oralen Schleimhaut manifestiert. Das Melanom ist zumeist stark pigmentiert, es treten aber auch amelanotische Formen auf.

Es zeigt ein sehr aggressives Wachstumsverhalten und gehört zu den häufigsten tödlich verlaufenden Hauterkrankungen. Bei frühzeitiger Diagnosestellung des Primärtumors mit einer geringen Tumordicke sind die therapeutischen Möglichkeiten und die Prognose günstig und eine Heilung ist durchaus möglich.

Im Falle einer frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung, die eine deutliche Korrelation mit der Tumordicke aufweist, verschlechtern sich sowohl die Prognose als auch die Therapiemöglichkeiten. Das betrifft insbesondere das Stadium der Fernmetastasierung.

Die derzeitigen unbefriedigenden systemischen Therapieansätze in diesem Stadium, die alle einen palliativen Charakter haben, und sowohl eine geringe Ansprechrate und Dauer als auch keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit aufweisen, veranlassten uns, 50 bereits systemisch vortherapierte Patienten in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité mit einer neuen Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Carboplatin zu behandeln. Dieses Therapieschema wurde auf die Verträglichkeit, das Toxizitätsprofil, das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens sowie auf die Überlebenszeit analysiert.

1.1 Epidemiologie

In Deutschland stellt das maligne Melanom mit etwa 1.3-2% aller Tumoren eine vergleichsweise seltene Tumorentität dar.

Die Melanominzidenz nimmt mit 3% bis 7% pro Jahr innerhalb der weißen Bevölkerung weltweit besorgniserregend zu, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen des mittleren Lebensalters [9]. Bei stark pigmentierten Bevölkerungsgruppen ist das Auftreten relativ selten zu beobachten [69].

Für Deutschland veröffentlichte das Robert-Koch-Institut Berlin Daten für das Jahr 2004, die von einer Inzidenz bei der männlichen Bevölkerung von 16.2 pro 100.000 Einwohner sowie von 19.9 pro 100.000 Einwohner bei der weiblichen Bevölkerung sprechen [160].

In Europa beträgt die durchschnittliche Inzidenz 10-15 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, in den USA 10-20 Fälle. Die höchsten Inzidenzen mit 40-60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr treten in Australien auf [70]. Trotz der steigenden Inzidenz ist eine Tendenz der Stabilisierung der Mortalitätszahlen zu verzeichnen [56]. 15% der neu diagnostizierten Patienten mit malignem Melanom versterben an der Erkrankung. Während in den siebziger Jahren ca. 2/3 der am malignen Melanom Erkrankten weiblich waren, ist es in den letzten zwei Dekaden zu einer weitestgehenden Angleichung der Häufigkeiten beider Geschlechter gekommen.

1.2 Einteilung und Verlauf

Klinisch und histologisch lassen sich vier Hauptformen des malignen Melanoms unterscheiden, die sich durch eine unterschiedliche Verteilung an den Körperregionen, ein unterschiedliches Wachstumsverhalten und teilweise auch unterschiedliche Morphologie unterscheiden. Sie machen in etwa 90% der kutanen Verlaufsformen aus:

1. *Das superfiziell spreitende Melanom (SSM)* zeigt sich zunächst als relativ scharf begrenzte Macula bis Plaque mit farblicher Inhomogenität (hell- bis schwarzbraun) und zum Teil Aufhellungszonen („Regressionszonen“). Im Verlauf können sich knotige Anteile bilden, die auf ein vertikales Wachstum mit Infiltration von Tumorzellen der Dermis hindeuten. Die epitheloiden und pagetoiden atypischen Melanozyten verteilen sich einzeln oder zu Nestern aggregiert innerhalb der Epidermis. Es finden sich dabei dermale lymphohistiozytäre Infiltrate im Bereich der Tumorbasis.

2. *Das noduläre Melanom (NM)* ist ein relativ scharf begrenzter, knotiger zumeist schwarzbrauner Tumor, der zur Ulzeration neigt. Die epitheloiden, spindelzelligen und/oder polygonalen atypischen Melanozyten ordnen sich in Nestern an.

3. *Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM)* entwickelt sich auf dem Boden chronisch lichtgeschädigter Haut auf einer Lentigo-maligna. Klinisch zeigt sich eine unscharf begrenzte braun- bis schwarzbraune Macula mit unterschiedlich großen plaqueförmigen bis nodulären Erhabenheiten. Histologisch zeigt sich das Oberflächenepithel atrophisch und es besteht eine aktinische Elastose im Korium. Spindelzellige oder epitheloide atypische Melanozyten finden sich im Bereich von Haarfollikeln, einzeln in den höheren Epithellagen und/oder in Nestern im Bereich der Junktionszone und durchbrechen im Verlauf die Basalmembran.

4. *Das akrolentiginöse Melanom (ALM)* entwickelt sich auf den Handinnenflächen bzw. Fußsohlen oder auf dem Boden einer Lentigo im Bereich der Phalangen sub- und paraungual. Initial unscharf begrenzt, braun bis schwarz, fleckförmig, kann sich im Verlauf ein erosiv bis ulzerierender Knoten entwickeln. Histologisch zeigen sich ein kom-

paktes Stratum corneum und einzelne oder zu unregelmäßigen Nestern angeordnete atypische Melanozyten in der Epidermis [166].

Daneben gibt es eine Reihe von selteneren klinischen und histologischen Sonderformen, wie das amelanotische Melanom und das Schleimhautmelanom. Zusätzlich werden nicht klassifizierbare und Mischformen gefunden sowie primär okkulte Melanome. Zunächst kommt es zu einer Proliferation transformierter melanozytärer Zellen, die den Primärtumor bilden und auf die Epidermis der Haut beschränkt bleiben. Erst das invasive Wachstum mit dem Durchbruch der Basalmembran in die Dermis führt zu einer lymphogenen und in späteren Stadien hämatogenen Metastasierung. Etwa 50% der Melanome metastasieren zunächst in die regionären Lymphknotenstationen, 25% treten zuerst als Satelliten- und Intransit Metastasen bzw. der Haut oder Subkutis auf. Bei einem Viertel der Fälle erfolgt die Erstmetastasierung in Form von Fernmetastasen, wobei als bevorzugte Organe die Lunge, die Leber, das ZNS, die Haut, die Knochen, aber auch der Gastrointestinaltrakt betroffen sind [72, 166].

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie für die Entstehung des malignen Melanoms ist noch nicht endgültig geklärt. Man geht davon aus, dass zwei Drittel der Melanome de novo entstehen und sich ein Drittel der Melanome auf vorbestehenden Nävi entwickeln.

Als wichtigster exogener Risikofaktor für die Inzidenz des malignen Melanoms gilt eine erhöhte kumulative UV-Exposition, insbesondere UVB-Strahlung (280-350 nm) und eine Vielzahl an Sonnenbränden in der Kindheit und Adoleszenz. Das Vorhandensein von mehr als fünf klinisch atypischen Nävi, eine erhöhte Anzahl (>100) an melanozytären Nävi sowie kongenitale Riesennävi gehen ebenfalls mit einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos einher [71, 98, 124].

Konstitutionelle Faktoren wie rotes, blondes bis hellbraunes Haar, eine hohe Zahl solarer Lentigines und/oder aktinische Keratosen, ein Hauttyp I und II mit heller Haut und blauen bzw. grauen Augen stehen in engem Zusammenhang mit der Entstehung des malignen Melanoms [71].

Zusätzlich spielen genetische Faktoren bei der Tumorgenese eine wichtige Rolle. Bei dem autosomal dominant vererbten atypischen Nävussyndrom (FAMMM, Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) treten gehäuft Melanome auf. Verantwortlich wird dafür bei einem Teil der Patienten eine Mutation des Tumorsuppressor-Gens CDKN2A gemacht. Es entstehen wesentliche Störungen innerhalb des Zellzyklus und fehlerhafte Reparaturmechanismen [80]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung epithelialer und melanozytärer Tumoren besteht ebenfalls bei Patienten mit autosomal rezessiv vererbtem Xeroderma pigmentosa, die an einem DNA-Endonuclease-Mangel leiden. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem genetisch determinierten HLA-Typ (homozygot HLA-DQA1) und einem höheren Risiko der Entstehung eines malignen Melanoms liegt ebenfalls vor [153].

1.4 Stadieneinteilung und Prognostische Faktoren

1.4.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation und die Einteilung der Stadien erfolgte zum Zeitpunkt unserer Analysen auf den seit 2002 nach dem Vorschlag des American Joint Committee on Cancer (AJCC) geltenden Richtlinien und berücksichtigte die folgenden prognostischen Faktoren [16]:

T-Klassifikation (T= Primärtumor, Tab. 1):

- die vertikale Tumordicke nach Breslow
- die Ulzeration

N-Klassifikation (N= Lymphknotenmetastasen, Tab. 2):

- die Anzahl der Lymphknotenmetastasen
- die Unterscheidung von klinisch okkulten und apparenten Lymphknotenmetastasen (Mikro- bzw. Makrometastasen)
- die Intransit- bzw. Satellitenmetastasen

M-Klassifikation (M= Fernmetastasen, Tab. 3):

- die Lokalisation der Fernmetastasen
- die Erhöhung der Serum-LDH

Der Stadieneinteilung geht die histologische Untersuchung des Primärtumors voraus. Ab einer Tumordicke von 1.0 mm erfolgt die Darstellung und Exstirpation des/der Sentinel-Lymphknotens/en (Wächterlymphknoten). Bei Patienten im disseminierten Stadium werden zusätzliche laborchemische Untersuchungen und eine bildgebende Diagnostik veranlasst. Daraus können prognostische Aussagen über die Überlebenszeit getroffen werden.

Tab. 1 T-Klassifikation des Primärtumors des malignen Melanoms (AJCC 2002)

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere Parameter
Tis		Melanoma in situ
Tx	keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤1.0 mm	a: ohne Ulzeration und Level II/III b: mit Ulzeration oder Level IV/V
T2	1.01-2.0 mm	a: ohne Ulzeration; b: mit Ulzeration
T3	2.01-4.0 mm	a: ohne Ulzeration; b: mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	a: ohne Ulzeration; b: mit Ulzeration

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Tab. 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten des malignen Melanoms (AJCC 2002)

N-Klassifikation		Ausmaß der LK-Metastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten- oder Intransit-Metastasen ohne LK-Befall
N3	≥4 LK oder Satelliten- oder Intransit-Metastasen mit LK-Befall	

Tab. 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen des malignen Melanoms (AJCC 2002)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, Subkutan oder Lymphknoten	normal
M1b	Lunge	normal
M1c	alle anderen Organmetastasen jede Art von Fernmetastasierung	normal erhöht

Tab. 4 Stadieneinteilung und 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) (AJCC 2002)

Stadium	Klinisches Stadium			Pathologisches Stadium			10-Jahres-Überlebensrate (%)
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	100
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	88
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	83
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0	79
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0	64
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0	64
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	51
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0	54
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	32
IIIA				T1-4a	N1a	M0	63
				T1-4a	N2a	M0	57
IIIB				T1-4b	N1a	M0	38
				T1-4b	N2a	M0	36
				T1-4a	N1b	M0	48
				T1-4a	N2b	M0	39
				T1-4a/b	N2c	M0	
IIIC				T1-4b	N1b	M0	24
				T1-4b	N2b	M0	15
				jedes T	N3	M0	18
IV	jedes T	jedes N	M1a	jedes T	jedes N	M1a	16
	jedes T	jedes N	M1b	jedes T	jedes N	M1b	3
	jedes T	jedes N	M1c	jedes T	jedes N	M1c	6

Im Jahr 2009 erschien die überarbeitete Version der Stadieneinteilung des Melanoms. Der Clark-Level hat keine prognostische Bedeutung mehr und findet sich somit in der neuen Fassung nicht mehr. Stattdessen ist die Angabe des mitotischen Index im histologischen Bericht zur Differenzierung der pT1a und b-Stadien notwendig. Im Stadium IIIA kann ein mikrometastatischer Befall durch HE-Färbung oder immunhistologisch nachgewiesen werden. Der Nachweis von nur einer Melanommetastase bedeutet den Befall des Wächterlymphknotens. Schließlich werden Metastasen bei unbekanntem Primärtumor in das Stadium III eingruppiert [17].

1.4.2 Prognostische Faktoren

Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom sind die vertikale Tumordicke nach Breslow, das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration, die anatomische Lokalisation des Primärtumors (der Stamm, die Oberarme, der Hals sowie der Kopf gelten als prognostisch ungünstig) und seit der korrigierten Fassung der Stadieneinteilung (AJCC 2009) [17] die Mitoserate. Der Invasionslevel nach Clark hat keine Bedeutung mehr. Das Geschlecht (Männer haben einen prognostisch ungünstigeren Verlauf) und der Nachweis einer Mikrometastasierung in den regionalen Lymphknoten [18, 70] haben ebenfalls eine wichtige prognostische Bedeutung.

Bei Patienten im Stadium der Fernmetastasierung treten diese Faktoren in den Hintergrund. Einen entscheidenden Stellenwert haben die Anzahl und die Art der befallenen Organe [19] (zerebrale und viszerale Metastasen sind ungünstiger), der Allgemeinzustand des Patienten [25] und die Höhe des Serum-LDH Wertes [16].

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst zunächst die klinische und dermatoskopische Beurteilung der Morphologie einer unklaren Läsion der Haut. Dabei kann die Früherkennung des Melanoms durch die Anwendung der ABCDE-Regel (Tab. 5) deutlich erleichtert werden.

Tab. 5 ABCDE-Regel [105]

A	Asymmetrie	Asymmetrie
B	Begrenzung	unregelmäßige Begrenzung
C	Color	Farbe inhomogen, hell bis schwarz, z.T. gefleckt
D	Durchmesser	Durchmesser >5.0 mm
E	Erhabenheit	Größenzunahme, Erhabenheit über dem Hautniveau

Mit Hilfe der Auflichtdermatoskopie werden Aussagen über den Primärtumor im Hinblick auf die Struktur, das Pigment- und Gefäßmuster und die Farbtöne möglich. Als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel dient die hochauflösende 20 MHz-Sonographie der Haut, mittels derer eine Ausbreitungsdiagnostik sowohl präoperativ als auch postoperativ möglich ist [112]. Im Rahmen der Diagnostik und Stadieneinteilung wird eine Exzision, in seltenen Fällen eine Probebiopsie, mit histopathologischer Sicherung der Diagnose durchgeführt. Die definitive operative Versorgung erfolgt mit einem Sicherheitsabstand von 0.5 bis 2.0 cm. Ab einer Tumordicke nach Breslow (>1.0 mm) wird/werden zusätzlich der/die Wächterlymphknoten dargestellt und exstipiert. Als weiteres bildgebendes Verfahren im Rahmen des Stagings dienen das Röntgen, der Ultraschall, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie, seltener auch die Skelettszintigraphie oder die Positronenemissionstomographie. Zu den Tumormarkern des malignen Melanoms gehören das S100 β und der MIA-Tumormarker. Das S100 β ist ein immunhistologischer Marker, der bei der Identifizierung melanozytärer Tumoren behilflich sein kann [45]. Im Serum nachweisbar, dient es insbesondere als Hinweisgeber für eine Fernmetastasierung, aber auch zum Therapiemonitoring. MIA wird besonders von Melanomen, aber auch von Melanozyten der normalen Haut exprimiert. Es kann ebenfalls als ein Marker der Metastasierung eingesetzt werden. Bei entsprechender Anamnese mit typischer B-Symptomatik sollten bereits frühzeitig bildgebende Verfahren, die

Bestimmung der Tumormarker S100 β bzw. MIA sowie als Hinweis auf eine Tumoranämie der Hämoglobinwert, die Alkalische Phosphatase bei Verdacht auf Knochenmetastasen und die Bestimmung der Laktatdehydrogenase veranlasst werden. Eine Erhöhung des LDH-Wertes wurde 1954 erstmals bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium der Fernmetastasierung beobachtet [94]. Da der LDH-Wert Rückschlüsse auf eine Progression der Erkrankung und damit auf die Prognose erlaubt, wurde es in das Klassifikationssystem der American Joint Committee on Cancer (AJCC) aufgenommen [16]. Hinsichtlich seiner Spezifität und Sensitivität zeigt sich dieser Parameter dem S100 β und MIA unterlegen, vor allem im Hinblick auf das Auftreten neuer Metastasen, so dass es zum heutigen Zeitpunkt hauptsächlich als Verlaufparameter dient [113].

1.6 Therapie

1.6.1 Operative Therapie mit kurativer Zielstellung

Tab. 6 Empfehlungen der Sicherheitsabstände [73]

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
in situ	0.5 cm
<2.0 mm	1.0 cm
>2.0 mm	2.0 cm

Im klinischen Stadium I erfolgt primär eine operative Therapie. Der Sicherheitsabstand der Exzision im Gesunden wird nach den obigen Empfehlungen (Tab. 6) mit dem Ziel der Vermeidung von Lokalrezidiven gewählt. Beim Lentigo-maligna Melanom sowie einer akralen Manifestation stellt die mikrographisch kontrollierte chirurgische Therapie mit reduziertem Sicherheitsabstand im Paraffinschnittverfahren die Therapie der Wahl dar. Eine Indikation für eine Wächterlymphknotenbiopsie- bzw. exstirpation besteht ab der Tumordicke von 1.0 mm nach Breslow. Im Fall von ungünstigen Prognoseparametern wie beispielsweise der Ulzeration des Primärtumors oder der Regression des Melanoms kann diese schon bei geringeren Tumordicken erwogen werden. Beim Vorliegen einer Mikrometastasierung gehen die Empfehlungen in Richtung einer radikalen Lymphknotendissektion bzw. Neck dissektion, obwohl vorliegende Studien keinen prognostischen Vorteil ergeben haben [73].

1.6.2 Adjuvante Therapie

Patienten mit einem mittleren Metastasierungsrisiko (Tumordicke des Primärtumors (>1.5-4.0 mm) und einem hohen Risiko (>4.0 mm und/oder Befall der regionären Lymphknoten) werden mit dem Ziel einer Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit mit IFN- α - 2a oder b behandelt. IFN- α - 2a und 2b, die sich hinsichtlich ihrer Molekularstruktur um zwei Aminosäuren und der Rezeptorbindung unterscheiden, jedoch in Wirksamkeit und Nebenwirkungen als äquivalent anzusehen sind, stehen derzeit als einzige zugelassene adjuvante Therapie zur Verfügung. Sie konnten in drei prospektiv-randomisierten Studien einen signifikanten Vorteil für eine rezidivfreie Überlebenszeit zeigen. Pegylierte Interferone, deren Halbwertszeit im peripheren Blut durch Koppelung an Polyethylenglykol deutlich verlängert ist und eine einmalige Applikation wöchentlich erfordert, sind derzeit nicht für die adjuvante Therapie des Melanoms zugelassen [91]. Es bestehen aber Vorteile für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit mikroskopischen Lymphknotenmetastasen (N1a) [55]. Bei fehlenden Kontraindikationen wird derzeit bei Patienten mit einer Tumordicke nach Breslow >1.5 mm ohne den Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung ein low-dose Therapieschema von 3x3 Mio IE IFN- α s.c. pro Woche für mindestens 18 Monate empfohlen [149]. Im Stadium des histologischen Nachweises von Lymphknotenmetastasen werden derzeit zwei adjuvante Therapieoptionen angewandt. Dazu gehören das Hochdosis IFN- α 2b-Schema (Induktionsphase: 20 Mio IE IFN- α /m² KOF i.v. als Kurzinfusion, 4 Wochen Tag 1 bis 5; Erhaltungsphase: 3x10 Mio IE/Woche IFN- α /m² KOF s.c. über 11 Monate) [110] und die niedrigdosierte IFN- α - 2a oder 2b-Therapie mit 3x3 Mio IE s.c. pro Woche. Trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien konnte durch Metaanalysen eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens sowie ein Trend für das Gesamtüberleben für mit Interferon behandelte Patienten gezeigt werden.

1.6.3 Therapie im Stadium der Fernmetastasierung

Die Diagnose eines Stadiums IV der Fernmetastasierung ist mit einer infausten Prognose, einer mittleren 5-Jahres-Überlebenszeit von 6% und einer medianen Überlebenszeit von 7.5 Monaten verbunden [54]. Beim Auftreten von Hautmetastasen und regionalen Lymphknotenmetastasen ist trotz einer stadienangepassten adäquaten Therapie von einer mittleren Überlebenszeit von etwa 15 Monaten zu rechnen. Beim Befall der Lunge verringert sich das Überleben auf 11 Monate, beim Auftreten von Leber-, Knochen- und Hirnmetastasen auf etwa 4 Monate [18]. Derzeit bestehen keine ausreichenden therapeutischen Optionen, die eine Kuration in diesem Stadium bewirken. Die chirurgischen, strahlentherapeutischen, chemotherapeutischen oder immuntherapeutischen Verfahren haben alle einen palliativen Charakter. Derzeit existiert kein standardisiertes Therapiergime. Bisher sind keine Ergebnisse randomisierter Studien publiziert worden, die die Überlegenheit einer systemischen Chemo- oder Chemoimmuntherapie gegenüber Placebo oder BSC gezeigt hätten [106]. Als palliative Nahziele für die Behandlung der Patienten im Stadium der Fernmetastasierung werden die Beseitigung akuter lebensbedrohlicher Symptome wie z.B. Hirnödeme oder intrazerebrale Blutungen, die Erhaltung der Lebensqualität und eine Tumormassenreduktion angestrebt. Die Fernziele einer systemischen Therapie sind ein länger andauerndes Therapieansprechen, verbunden mit einer Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer.

1.6.3.1 Chirurgische Therapie im Stadium der Fernmetastasierung

Die chirurgische Therapie im Stadium IV ist derzeit das Mittel der Wahl bei isoliertem Vorkommen von gut abgrenzbaren und zugänglichen kutanen und subkutanen Metastasen, Lymphknotenmetastasen, isolierten Hirnmetastasen und solitären Metastasen parenchymatöser Organe wie z.B. der Lunge [59, 184]. Dabei zeigt sich bei Patienten nach einer Thorakotomie und Resektion von solitären Lungenmetastasen ein Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate auf 25% und eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf 19 Monate [183]. Bei einem multiplen Befall mit Hautmetastasen haben sich Behandlungen mit flüssigem Stickstoff (Kryotherapie), der Einsatz einer CO₂-Laserablationstherapie oder eine photodynamische Therapie bewährt [101, 188].

Bei solitären zerebralen Metastasen sind chirurgische Eingriffe zu diskutieren [164]. Als Alternative steht eine stereotaktische Radiatio zur Verfügung. Beide Verfahren werden als gleichwertig betrachtet [31]. Bei multiplen inoperablen Intransit- sowie Satellitenmetastasen im Bereich einer Extremität ist die isolierte Perfusion mit Melphalan, ggf. mit TNF- α bei einer Hyperthermie von 42°C eine wirksame Behandlungsform zur lokalen Kontrolle, wenn auch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erwarten ist. Im Falle einer Metastasierung der Leber kann eine isolierte Leberperfusion z.B. mit Fotemustin in Betracht gezogen werden, da operative Maßnahmen einzelner Metastasen bisher keinen lang andauernden Erfolg zu versprechen scheinen [35]. Bei dieser Therapie wird nur in Einzelfällen von lang anhaltenden Remissionen berichtet. Bei einem rezidivfreien Intervall von mehr als drei Monaten nach einem chirurgischen Eingriff kann bei einer erneuten Manifestation in einem Organsystem ein erneutes chirurgisches Vorgehen in Betracht gezogen werden.

1.6.3.2 Strahlentherapie im Stadium der Fernmetastasierung

Obwohl das maligne Melanom als ein wenig strahlensensibler Tumor gilt, stellt diese Therapieoption einen wichtigen Pfeiler in der palliativen Therapie dar und kommt unter anderem bei solitären und/oder multiplen Skelettmetastasen und solitärem und/oder multiplem metastatischem Befall des Gehirns und bei Hautmetastasen in Betracht. Es hat sich gezeigt, dass Hautmetastasen gut auf eine Strahlentherapie ansprechen. Postoperativ kann bei rezidivierenden Intransit-Metastasen eine Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden [167]. Eine weitere Indikation besteht bei Inoperabilität bzw. nicht R0-resezierbaren Lymphknotenmetastasen. Bei Einzeldosen von 1.8 bis 2.0 Gy können Gesamtzielvolumendosen von 50 bis 54 Gy therapeutisch eingesetzt werden. Im Falle zunehmender neurologischer Symptome und Hirndruckzeichen als Zeichen zerebraler Metastasierung oder Größenprogredienz sind Ganzhirndosen mit einer Fraktionierung von 10x3.0 Gy innerhalb von zwei Wochen möglich. Die stereotaktische Einzeit-Konvergenzbestrahlung ist bei solitären Hirnmetastasen (<3.0 cm) eine gute Indikation, kann aber auch bei bis zu fünf Hirnmetastasen indiziert sein. Bei multipler Stabilitäts- und frakturgefährdender Skelettmetastasierung, Schmerzen oder Kompression des Spinalkanals kann die Wirbelsäule bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy bestrahlt werden. Eine deutliche Symptomlinderung des Schmerzes kann damit erzielt werden [111].

1.6.3.3 Palliative Chemotherapie im Stadium der Fernmetastasierung

Tab. 7 Monochemo- und Immuntherapeutika im Stadium der Fernmetastasierung [74]

Medikament	Dosierung	Ansprechrate (%)
Dacarbazin	250 mg/m ² i.v. (d1-5) alle 3-4 Wochen bzw. 800-1200 mg/m ² i.v. (d1) alle 3-4 Wochen	12.1-17.6 5.3-23
Temozolomid	150-200 mg/m ² p.o. (d1-5) alle 4 Wochen	13.5-21
Fotemustin	100 mg/m ² i.v. (d1, 8 und 15), dann 5 Wochen Pause, anschließend alle 3 Wochen	7.4-24.2
Vindesin	3 mg/m ² i.v. alle 2 Wochen	12-26
Interferon-alpha	9-18 Mio IE/m ² s.c. 3x/Woche kontinuierliche Gabe	13-25
Interleukin-2	60 MIU/kg als 15 min Kurzinfusion i.v. alle 8 h (d1-5) (maximal 14 Einzeldosen) Wiederholungszyklus (d14)	16-21.6

Die systemischen Therapieoptionen im Stadium IV des malignen Melanoms zeigen sich bei disseminierter Metastasierung limitiert. Ein kurativer Ansatz konnte bis heute nicht definiert werden. Die Ursache dafür ist die überwiegende Chemoresistenz des Tumors, der die Nutzung unterschiedlicher Therapeutika erheblich einschränkt. Bei multiplem Organbefall bzw. operativ nicht resezierbaren Metastasen sollte eine Chemotherapie mit dem Ziel der Verlängerung des Überlebens und idealerweise des Rückgangs der metastatischen Läsionen diskutiert werden. Alternativ können Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und einer hohen Tumorlast ist eine Chemotherapie eher zurückhaltend einzusetzen.

Als Monochemotherapeutika werden zurzeit DTIC, Temozolomid, Vindesin und Fotemustin im klinischen Alltag genutzt (Tab. 7). Eine Zulassung in Deutschland besteht derzeit für DTIC, Cisplatin und Vindesin. Weitere aktive zytotoxische Einzelsubstanzen bei der Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms sind die

Nitrosharnstoffe Carmustin und Lomustin, die Vincaalkaloide Vincristin und Vinblastin, die Taxane Paclitaxel und Doxetaxel sowie die Alkylantien Cisplatin und Carboplatin. Ihr therapeutischer Einsatz beschränkt sich vorzugsweise in Polychemotherapieregimen.

DTIC wird als Monochemotherapeutikum seit den 1970er-Jahren angewendet und stellt die Referenzchemotherapie gegenüber neuen systemischen Vorgehensweisen dar. Es ist der First-line Standard bei einem Multiorganbefall, bei einer Inoperabilität und vor allem bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand. Trotz der Vielzahl durchgeführter Phase-II- bzw. randomisierter Phase-III-Vergleichsstudien, gibt es bis heute keine effektivere Monosubstanz (Tab. 7). Mit einer durchschnittlichen Ansprechrate von 5-20% und einer Ansprechdauer von bis zu sechs Monaten [2] stellt es mit seinem günstigen Nebenwirkungsprofil bis heute die Therapie der Wahl dar. Im klinischen Alltag kommt derzeit neben dem Fünf-Tages-Regime meist das Ein-Tages-Regime (850 mg/m² i.v. (d1) alle 28 Tage) zum Einsatz, das in den Leitlinien der Behandlung von Hauttumoren [74] empfohlen wird. Remissionen werden insbesondere bei kutanen, subkutanen und Lymphknotenmetastasen beobachtet. Mit bis zu 15% wird ein objektives Ansprechen von pulmonalen Metastasen, aber lediglich von 5-10% von Knochen-, Leber- und Hirnmetastasen registriert. Das Toxizitätsprofil umfasst neben hämatologischen Nebenwirkungen, wie einer transienten Myelosuppression mit Neutropenien, Thrombozytopenien und vereinzelt Anämien, nicht-hämatologische Toxizitäten wie eine Übelkeit und/oder Erbrechen.

Temozolomid ist ein oral verwendetes Alkylans und Prodrug des DTIC und wird aufgrund seiner guten Liquorgängigkeit und hohen Liquorkonzentration bevorzugt bei einer zerebralen Metastasierung [13] eingesetzt. Die Ansprechraten und mediane Überlebenszeiten unterscheiden sich nicht signifikant von denen des DTIC [132] und stellen damit eine gute Therapiealternative dar. Die ambulante Durchführbarkeit mit 150 mg/m² p.o. (d1-5) alle vier Wochen ermöglicht eine flexiblere Lebensgestaltung für die Betroffenen.

Die Nitrosharnstoffe Fotemustin, Carmustin und Lomustin umfassen eine weitere aktive zytostatische Wirkstoffgruppe beim metastasierten Melanom. Die Ansprechraten variieren zwischen 7% und 20%. Die am häufigsten eingesetzte Substanz ist das Fotemustin, das ebenfalls wie das Temozolomid bei Patienten mit zerebralen Metastasen eingesetzt werden kann. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde DTIC mit Fotemustin verglichen. Fotemustin zeigte eine Ansprechrate von 15.2% und Dacarbazin

von 6.8%. Die Ansprechdauer unterschied sich nicht wesentlich (5.8 Monate vs. 6.9 Monate). Die mediane Überlebenszeit von 7.3 bei Fotemustin bzw. von 5.6 Monaten bei DTIC erwies sich als nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.67$) [12]. Die wichtigste Nebenwirkung stellt die prolongierte und kumulative Hämatotoxizität dar.

Vindesin, ein Vincaalkaloid, ist ein weiteres Reservetherapeutikum bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV. Es werden annähernd gleiche Ansprechraten wie die des DTIC erzielt [34]. Als Nebenwirkungen dominieren periphere Polyneuropathien, eine Knochenmarkssuppression oder gastrointestinale Beschwerden.

Unter den neueren zytotoxischen Substanzen haben die Taxane bisher nur eine geringe Aktivität beim Melanom gezeigt. Die Ansprechrate für Docetaxel und Paclitaxel lag in der Monotherapie bei etwa 12% [22, 116]. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst z.B. eine zum Teil schwerwiegende Myelosuppression, insbesondere Neutropenie, eine Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen, Überempfindlichkeitsreaktionen und periphere Neuropathien. Mit Nab-Paclitaxel (Abraxane®), einer Albumin-gebundenen Nanopartikelzubereitung, konnte die Verträglichkeit verbessert werden, da es nicht das Hypersensitivitäten auslösende Lösungsmittel Cremophor® EL enthält. Daher ist keine Prämedikation mit Steroiden und Antihistaminika erforderlich. Von der FDA bereits beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen, konnte es bei 37 chemo-naiven Patienten mit metastasiertem Melanom eine Ansprechrate von 21.6% und eine mediane Überlebenszeit von 9.6 Monaten erzielen [92]. Ob dieses Chemotherapeutikum eine bessere Wirksamkeit als Paclitaxel oder Docetaxel und signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit besitzt, wird derzeit in einer randomisierten Phase-III-Studie gegenüber DTIC überprüft und würde möglicherweise eine weitere zukünftige Therapieoption darstellen.

Immuntherapien mit den Zytokinen IFN- α und IL-2 stehen als weitere Pfeiler in der Behandlung des malignen Melanoms im Stadium IV zur Verfügung und haben sich bei der systemischen Anwendung des metastasierten malignen Melanoms nicht durchgesetzt. Die Wirksamkeit lag in der Größenordnung bereits bekannter Monochemotherapeutika. Die Hochdosistherapie mit IL-2 wurde trotz einzelner dauerhafter kompletter Remissionen aufgrund der geringen Ansprechraten, der Toxizitäten und dem hohen Kostenaufwand als Monotherapie in Europa nicht zugelassen. In Kombination mit verschiedenen Zytostatika können jedoch synergistische Effekte nachgewiesen und höhere Remissionsraten erzielt werden, bisher aber ohne eine Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Beispiel stellt die Polychemoimmuntherapie nach Legha dar. Kombiniert werden bei

dieser Therapie Cisplatin, Vinblastin und DTIC, IFN- α und IL-2. Eine höhere Ansprechrate mit bis zu 37% ist hier verbunden mit einer längeren Ansprechdauer und einem höheren prozentualen Anteil an Langzeitüberlebenden [64]. Ähnlich verhält es sich bei den Polychemotherapien. Die Protokolle nach dem BHD- (BCNU (Carmustin), Hydroxyurea, DTIC), BOLD- (Bleomycin, Oncovin, Lomustin und DTIC), DVP- (DTIC, Vindesin, Cisplatin) und DBCT- (DTIC, BCNU (Carmustin), Cisplatin, Tamoxifen) Schema gehören zu den am häufigsten angewendeten Therapieverfahren. Sie erzielen im Gegensatz zu den Monotherapeutika deutlich höhere Remissionsraten wie am Beispiel des DVP-Schemas mit bis zu 45% deutlich wird [148]. Eine signifikante Verlängerung des objektiven Ansprechens und der Überlebenszeit sind damit im Vergleich zu DTIC nicht verbunden. Es zeigt sich dagegen ein deutlich höheres Toxizitätsprofil [32]. Daher können Polychemotherapien nur in Einzelfällen von palliativem Nutzen z.B. bei hoher Tumorlast mit tumorbedingten Symptomen sein. Sie sollten daher nicht standardmäßig eingesetzt werden. Die Kombinationschemotherapien mit Paclitaxel und Carboplatin bzw. Gemcitabin und Treosulfan haben ebenfalls keinen wesentlichen Erfolg in der Behandlung des metastasierten Melanoms gebracht. Paclitaxel und Carboplatin wurden in zwei Phase-II-Studien bei Patienten mit metastasiertem Melanom in der First-line [95] und Second-line Therapie [187] überprüft. In der Erstlinientherapie erfuhren 3/15 Patienten (20%) eine partielle Remission. Eine Zweitlinientherapie wurde infolge einer objektiven Ansprechrate (<10%) vorzeitig beendet. Ebenso nicht zufriedenstellend waren die Ergebnisse mit Gemcitabin und Treosulfan bei Patienten mit metastasiertem kutanen bzw. Aderhautmelanom. Es zeigten sich keine Remissionen [39].

Cisplatin und Carboplatin gehören zu der Stoffklasse der Alkylantien und wurden bei Patienten mit metastasiertem Melanom evaluiert. Der Ursprung des platinbasierten Dosiseskalkulationskonzepts und damit für das Cisplatin und Carboplatin Therapieregime basierte auf der von *Hryniuk et al.* geprägten Hypothese [99] sowie den retrospektiven Analysen und daraus resultierendem Dosisintensitätsmodell von *Levin&Hryniuk* beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom [117]. Hryniuk wie auch Skipper und Schabel, Goldie und Goldman, Norton und Simon legten den theoretischen Grundstein für die Dosis-Wirkungs-Beziehungen und damit für die Dosisintensivierung bis zur Hochdosistherapie in der Onkologie [151]. Durch ihre retrospektiven Analysen adjuvanter Therapiestudien beim Mamma-, Ovarial- und Kolonkarzinom prägten sie den Begriff der Dosisintensität

und legten dafür die Faktoren Dosis und Applikationszeitraum zu Grunde, die die entscheidenden Determinanten für den Erfolg einer zytostatischen Behandlung darstellten [99].

Mit der Einführung des Zytostatikums Cisplatin in die onkologische Chemotherapie kam es zu einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten mit beeindruckenden Resultaten bei einer Vielzahl von Cisplatin sensiblen soliden malignen Tumoren wie z.B. den Keimzelltumoren des Hodens, dem Blasen-, Zervix-, Kopf-, Hals-, Ösophagus- und nicht- bzw. kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Hervorzuheben ist das fortgeschrittene Ovarialkarzinom, das zu den chemosensitivsten Tumoren zählt. Cisplatin basierte Chemotherapien gehören seit den 1970er-Jahren zu den etablierten systemischen Behandlungsmethoden bei dieser Tumorentität und zeichnen sich durch eine hohe Effizienz aus. Etwa 30% der Patientinnen entwickeln eine komplette Remission [68]. Sowohl in durch klonogenem Assay gewonnenen Ovarialtumorzellkolonien [47] als auch in klinischen Studien gab es vielfach Hinweise auf eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung des Cisplatins [21, 30, 146]. *Bruckner et al.* und *Barker&Wiltshaw* [21, 30] demonstrierten zusätzlich, dass ein bemerkenswerter Anteil der Patienten, die sich nach einer ursprünglichen cisplatinhaltigen Induktionschemotherapie refraktär verhielten, nach einer erneuten Behandlung mit einer höher dosierten Cisplatintherapie auf diese Therapie ansprach.

Betrachtet man die S-förmige Dosisintensität- Wirkungs- Kurve von Zytostatika, besteht diese aus einem Schwellenwert, einer Schulter, einer linearen Phase sowie einem Plateau. Das Ziel jedes Chemotherapieregimes sollte die Applikation einer hohen Dosisintensität sein [151]. *Levin&Hryniuk* analysierten retrospektiv 33 Studiendatensätze von platin- und nicht platinbasierten Zytostatikatherapien gegenüber einer Standard CHAP- (Cyclophosphamid, Hexamethylmelamin, Adriamycin, Cisplatin) Kombinationstherapie und entwickelten ein mathematisches Modell, das nicht die absolute Wirkstoffkonzentration eines Polychemotherapieregimes als wesentlichen Faktor für die Wirksamkeit beschrieb, sondern die relative Dosisintensität, RDI (die Dosisintensität eines Zytostatikums oder eines Polychemotherapieschemas im Vergleich zu einem Referenzzytostatikum oder Referenzschema in einem definierten Zeitraum appliziert) des Cisplatins bzw. seines Analogon mit dem klinischen Ansprechen und medianen Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom korreliert [117]. Daraufhin wurde in der Steigerung der Dosisintensität eine Möglichkeit zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse diskutiert. Die Umsetzung dieser Vorlage in die klini-

sche Praxis bedeutete eine Dosisescalation des Cisplatins, wovon man annahm, dass das fortgeschrittene Ovarialkarzinom profitieren würde, allerdings mit dem Preis einer deutlich gesteigerten Toxizität. Aus diesem Grund wurde Cisplatin durch das entsprechende Carboplatin ersetzt, da es bei gleichwertiger Aktivität [48, 152], ein abweichendes Nebenwirkungsprofil besaß. Die Nierentoxizität war nicht wie bei Cisplatin dosislimitierend. Die Ursache dafür ist die aktivitäts- und toxizitätsbestimmende chemische Modifizierung des Cisplatins und der Austausch des Chloridliganden durch Cyclobutan-1,1- dicarboxylat (CBDC). Dadurch wurden einerseits die Stabilität und die Wasserlöslichkeit des Carboplatins deutlich erhöht, so dass die Nephrotoxizität deutlich reduziert werden konnte, aber andererseits die Reaktivität vermindert, so dass höhere therapeutische Dosen erforderlich sind.

Insbesondere die synergistische Wirksamkeit beider Substanzen gestaltete sich als vorteilhaft. In vitro konnte eine dosisabhängige Wachstumshemmung der humanen Ovarialkarzinomzellen OVCAR-3, A2780, HTB-77 und CRL-1572 durch beide Wirkstoffe nachgewiesen werden (dafür war allerdings eine höhere Konzentrationen (1:30) von Carboplatin erforderlich) [48] und eine zytotoxische Wirkung beider Platinanaloge sowohl bei chemo-naiven (A2780) als auch chemorefraktären (OVCAR-3) Ovarialkarzinomzelllinien beobachtet werden [148]. Auch in vivo schienen sich beide ausgezeichnet zu ergänzen [48]. Die in entsprechenden Konzentrationen äquieffektive und synergistische Wirkung, das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil, die vermutlich fehlende komplette Kreuzresistenz, sprachen zunächst dafür, dass sie hervorragende Zytostatikapartner im Rahmen des Dosisescalationskonzeptes bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sein könnten.

Es sollte dazu schon jetzt angemerkt werden, dass es neuere Erkenntnisse des Mechanismus der Resistenzentwicklung insbesondere der Cisplatinresistenz humaner Tumorzellen gibt, die bereits im Mittelpunkt einer experimentellen Dissertation standen, in der auch mittels Proliferationsassay gewonnene Ovarialkarzinomzelllinien A2780 bzw. A2780RCIS untersucht wurden. Diese wiesen entgegen den bereits geschilderten Ergebnissen die höchste Cisplatin- und Carboplatinresistenz auf [125].

Als Monosubstanz und in Kombinationstherapien wurden bisher in klinischen Phase-I- und II-Studien Ansprechraten zwischen 10-30% [5, 14, 28, 128, 137, 165] bei chemo-naiven und chemorefraktären Patienten mit metastasiertem Melanom sowie in Folge der Dosissteigerung des Cisplatins auf 150 mg/m² i.v. (d1) in Kombination mit Amifostin 740 mg/m² i.v. (d1) eine objektive Ansprechraten von 53% erzielt [77]. Man

ging daher davon aus, dass Cisplatin eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung beim fortgeschrittenen Melanom besitzt, analog der Ergebnisse beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, und von einer Dosisescalation profitieren würde. Positiv erwähnt werden sollte in diesem Zusammenhang, dass es sich überwiegend um systemisch vorbehandelte oder Patienten, die sich einer Radiotherapie unterzogen hatten, handelte.

Allerdings gestalteten sich insbesondere die renalen (NCI-Grad V (2%) und NCI-Grad III-IV (30%)), gastrointestinalen (Nausea/Emesis NCI-Grad III (28%)), und neurotoxischen (NCI-Grad III (16%)) Nebenwirkungen in einer anschließenden randomisierten Phase-II-Studie mit Cisplatin 150 mg/m² i.v. (d1) und Amifostin 910 mg/m² i.v. (d1) gegenüber Cisplatin 120 mg/m² i.v. (d1) vollkommen inakzeptabel [78] und ohne Unterschiede im objektiven Ansprechen (23.3% vs. 16.3%, p=0.2) und Gesamtüberleben (7.52 Monate vs. 7.58 Monate, p=0.715), so dass der Einsatz der hochdosierten Cisplatin-Monotherapie in der Palliativsituation zunächst in Frage gestellt wurde.

Alternativ konzentrierte man sich auf Carboplatin, das in klinischen Studien seine Wirksamkeit beim fortgeschrittenen Melanom bewiesen hatte und durch seine substanzielle Optimierung das Nebenwirkungsspektrum vermindert werden konnte. Die mittleren Ansprechraten lagen zwischen 11% [36] und 19% bei einer Dosierung von 400 mg/m² i.v. (d1) [61]. Bereits 1998 wurde in einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Carboplatin 400 mg/m² i.v. (d1), Cisplatin 25 mg/m² i.v. (d7, 14, 21), Tamoxifen 20 mg p.o./2xd (d1-27) und IFN- α 5 MIU/m²/3x/Woche s.c. bei elf Patienten mit fortgeschrittenem Melanom überprüft. Die objektive Ansprechrate unterschied sich mit 18% nicht von den Ergebnissen der hochdosierten Carboplatin-Monotherapie [36]. Infolge einer schwerwiegenden Carboplatin induzierten Knochenmarkssuppression und darüber hinaus der durch IFN- α hervorgerufenen Fatigue-Symptomatik mit Fieber, Myalgien und Arthralgien wurde das Behandlungsprotokoll verworfen [76]. Im selben Jahr wurde eine Second-line Therapie mit Cisplatin mit 40 mg/m² i.v. (d1-4), Gluthation (GSH) 1.500 mg/m² i.v. (d1-4) und IFN- α 3MIU/3x/Woche i.m. bei DTIC vorbehandelten Patienten eingesetzt. Trotz 2/10 partieller Remissionen (20%), waren die hämato- und nephrotoxischen sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht vertretbar, so dass keiner der Behandelten die Therapie beendete [15].

Basierend auf dem in vitro gewonnenen Dosisverhältnis (Carboplatin:Cisplatin=30:1) wurde in vivo das Therapieregime mit Carboplatin 300 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d2) (3:1) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom [48] erstellt und in dessen Anlehnung der Behandlungsplan mit Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d1) und

Carboplatin 200 mg/m² i.v. (d2) bei 15 systemisch vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom umgesetzt [86]. Durch die Kombination der beiden Platinderivate wollte man sich das unterschiedliche Toxizitätsprofil zu Nutze machen, um bei einer Dosisescalation des Cisplatin (und Ersatzes durch Carboplatin in äquieffektiver Dosierung) neben einer verbesserten Wirksamkeit, die substanzspezifischen Nebenwirkungen zu begrenzen. Dabei orientierte man sich zusätzlich an den Studienergebnissen und Erfahrungen bei unterschiedlichen platinsensiblen soliden Tumoren [175], dem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion [46, 147], dem nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinom [114, 142] und dem metastasierten Urothelkarzinom [168], bei denen dieser Entwurf bereits verwirklicht worden war.

Durch die ersten positiven Resultate der Pilotstudie motiviert [86], wurden insgesamt 50 systemisch vortherapierte Patienten mit metastasiertem Melanom in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité mit einer Cisplatin und Carboplatin-Kombinationstherapie behandelt.

Eine Übersicht, der im Rahmen der Zweitlinientherapie eingesetzten Mono- und Polychemotherapeutika oder Immuntherapeutika der letzten Jahre, ist in der Tabelle 8 zusammengefasst. Zusätzlich wurden auszugsweise die neusten zugänglichen Forschungsergebnisse dargestellt, in denen die sogenannten gezielten Therapieansätze (engl. targeted therapy) zunehmend an Bedeutung gewinnen (Tab. 9). Hierbei konzentriert man sich auf die Möglichkeit des Einsatzes synthetischer Moleküle, die gezielt molekulare Strukturen beim malignen Melanom blockieren. Wichtige Angriffspunkte sind dabei die Signaltransduktion (z.B. Multikinase-Inhibitor Sorafenib), die Angiogenese (z.B. VEGF-Inhibitor Bevacizumab), die Apoptoseinduktion (z.B. Acyl-Sulfonamid Tasisulam) und die Stimulierung der T-Zell-Antwort (z.B. CTLA-4-Antikörper Ipilimumab). Sie werden in der Regel mit den konventionellen Therapiemethoden z.B. (Poly)chemotherapie(n) und/oder Immuntherapien kombiniert. Immuntherapeutische Ansätze umfassen u.a. die Vakzinierung. Gleichzeitig spielt die Mutationsanalyse mit der Identifizierung von Genen oder Signalwegen (z.B. BRAF-Mutation oder Kit-Mutation) in jüngster Zeit eine entscheidende Rolle.

Tab. 8 Mono- bzw. Polychemotherapien sowie Immuntherapie in der Zweit- und Mehrlinienbehandlung des metastasierten Melanoms

Medikament	n	OR (%)	SD (%)	Medianes PFI (Monaten)	Medianes Gesamtüberleben (Monaten)
Monochemotherapien					
Treosulfan 8g/m ² i.v. (d1) alle vier Wochen [141]	26	0	19	1.8	6.5
Paclitaxel 100 mg/m ² i.v. (d1) vs. Paclitaxel 80 mg/m ² i.v. (d1) + Carboplatin 200 mg/m ² i.v. (d1) alle zwei Wochen [187]	18 16	<10 <10	27.7 18.7	1.8 1.8	6.9 7.2
Liposomales Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (d1, 22, 43, 64) 40 mg/m ² i.v.(d85) alle vier Wochen [63]	30	6.6	16.6	>3.0	7.1
Vinorelbin 30 mg/m ² i.v. (d1) wöchentlich [182]	21	0	19	2.0	6.0
Cystemustin 60 mg/m ² i.v.(d1) alle zwei Wochen [173]	22	13.6	13.6	-	11.0
Abraxane® a) PT* 100 mg/m ² i.v. (d1) b) CN**150 mg/m ² i.v.(d1) wöchentlich für drei Wochen [92]	37 37	2.7 21.6	35.1 27	3.5 4.5	12.1 9.6
Karenitacin 1mg/m ² i.v. (d1-5) alle drei Wochen [43]	41	2.4	24.4	2.0	8.3
Oxaliplatin 130 mg/m ² i.v. (d1) alle drei Wochen [123]	10	0	30	3.0	5.6
Polychemotherapien					
Dacarbazin 220 mg/m ² i.v. (d1-3) + Cisplatin 25 mg/m ² i.v. (d1-3) alle drei Wochen + Carmustin (BCNU) 100 mg/m ² i.v. (d1); 1./3./6. Zyklus + Tamoxifen 160 mg/d p.o loading dose, anschließend 20 mg/d p.o. für drei Wochen a) direct DTIC-DBPT b) verspätet DTIC-DBPT [156]	17 18	0 11.1	5.8 22.2	1.4 3.0	3.6 4.7
Cisplatin 100 mg/m ² i.v. (d1) + Carbopatin 200 mg/m ² i.v. (d2) alle vier Wochen [86]	15	26.4	20	7.1	12.5
Paclitaxel 100 mg/m ² i.v. (d1, 8, 15) + Carboplatin AUC=2 i.v. (d1, 8,15) alle vier Wochen [158]	31	26	19	3.0	7.8
Vinblastin 6 mg/m ² i.v. (d1) + Carboplatin 450 mg/m ² i.v. (d1) alle drei Wochen a) chemotherapienativ b) Second-line [103]	48 58	29 12	42 17	4.0 4.0	- -

Polychemotherapien					
a) BSC vs. b) Cisplatin 50 mg/m ² i.v. (d1) + Vindesin 3 mg/m ² i.v. (d1) + Dacarbarin 450 mg/m ² i.v. (d1) + BSC alle vier Wochen [178]	35 85	0 7.5	0 -	0 -	9.0 8.0
Docetaxel 80 mg/m ² i.v. (d1) + Temozolomid 150 mg/m ² p.o. (d1-5) alle vier Wochen [185]	38	13	13	2.0	6.5
Treosulfan 2500 mg/m ² i.v. (d1) + Cisplatin 40 mg/m ² i.v. (d1) + Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. (d1, 8) alle fünf Wochen [11]	91	4	17	-	6.0
Vinorelbin 25 mg/m ² i.v. (d1, 6) + Bleomycin 8 mg/m ² i.v. (d1, 6) + Trofosfamid 60 mg/m ² p.o. (d1-7) alle fünf Wochen [10]	28	11	18	-	6.0
Immuntherapie					
rIL-2 18 MIU/m ² 6h, 18 MIU/m ² 12h, 18 MIU/m ² 24h; 4.5MIU/m ² i.v. für 3 Tage + rIFN-α-2a 10MIU/m ² s.c. (d1-5) alle vier Wochen [60]	21	<10	42.8	2.0	6.0

* pretreated ** chemotherapy-naive

Tab. 9 Mono- bzw. Polychemotherapien (plus gezielte Therapie bzw. Immuntherapie), gezielte Therapien und Antikörpertherapien in der Zweit- und Mehrlinientherapie des metastasierten Melanoms

Medikament	n	OR (%)	SD (%)	Medianes PFI (Monaten)	Medianes Gesamtüberleben (Monaten)
Monochemotherapien (+ gezielte Therapie bzw. Immuntherapie)					
Cisplatin 30 mg/m ² i.v. (d1-3) + IL-2 3MIU/d s.c. (d4-9, d11-16) + Melatonin 20 mg p.o./d alle drei Wochen [119]	13	31	38.4	-	-
Treosulfan 500 mg/d p.o. + Rofecoxib 25 mg/d p.o. für zwölf Wochen [171]	12	8.3	33	-	13.0
Vinorelbin 30 mg/m ² i.v. (d1, 15) + IL-2 9MIU/d s.c. (d2-6 und d16-19) alle 4 Wochen [79]	20	9.1	22.7	2.9	9.1
Paclitaxel 70 mg/m ² i.v. (d1) wöchentlich + Bevacizumab 10 mg/kg/ i.v. alle 2 Wochen für fünf aufeinanderfolgende Wochen, für insgesamt sechs Wochen [81]	12	16.6	58.3	3.7	7.8
Cisplatin 100 mg/m ² i.v. (d1) + Talabostat 300 mg p.o./2xd (d2-15) alle drei Wochen Dosissteigerung auf 400 mg p.o./2xd bei Verträglichkeit a) ITT*** patients b) Evaluable patients [53]	74 (40)	8.1 (12.5)	- -	3.0	7.6
Polychemotherapien (+ gezielte Therapie bzw. Immuntherapie)					
Bleomycin 15 mg i.v. (d1, 4) + Vincristin 1 mg/m ² i.v. (d1, 5) + Lomustin 80 mg/m ² p.o. (d1) + Dacarbazin 200 mg/m ² i.v. (d1-5) + IFN-α-2b 9-18 MIU/m ² s.c. 3xWoche s.c. alle 4-6 Wochen [131]	12	8	-	-	4.5
Paclitaxel 225 mg/m ² i.v. (d1) + Carboplatin AUC=6 i.v. (d1) +a) Plazebo 2xd (d2-19) p.o. +b) Sorafenib 400 mg/2xd (d2-19) p.o. [89]	135 135	11 12	51 54	4.4 4.3	10.5 10.5
Vinorelbin 30 mg/m ² i.v. (d1) + Carboplatin 450 mg/m ² i.v. (d1) + IL-2 9MIU/d s.c. (d2-5,d9-12) [180]	22	4.5	40.9	1.8	7.2

Polychemotherapien + gezielte Therapie bzw. Immuntherapie					
Oxaliplatin 85 mg/m ² i.v. (d2) + Docetaxel 75 mg/m ² i.v. (d1) + GM-CSF 250 µg/m ² (d3-12) alle drei Wochen [120]	14	0	35	9.0	13.0
Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. (d1) + Carboplatin AUC=6 i.v. (d2) + Bortezomid 1.3 mg/m ² i.v. (d1, 4, 8) alle drei Wochen [40]	17	11.8	23.5	3.2	7.0
Gezielte Therapien (+ Immuntherapie)					
Thalidomid 200 mg p.o./d + IFN-α-2b 3MIU/3x/Woche s.c. [170]	15	6.6	20	1.8	4.7
Plitidepsin 5 mg/m ² i.v. (d1) alle zwei Wochen [57]	35	5.7	14.3	1.3	3.5
Bevacizumab 15 mg/kg i.v. (d1) alle drei Wochen + Everolimus 10 mg/d p.o. [87]	57	12	58	4.0	8.6
Lenalidomid 25 mg/d p.o. (d1-21) + Placebo p.o. (d22-28) vs. Placebo p.o. (d1-28) alle vier Wochen [58]	128 127	5.3 5.8	42.8 33.1	3.0 2.1	5.9 7.4
Tasisulam C _{max} 420 µg/ml/kg i.v. (d1) Aufsättigungsdosis ->65% Erhaltungsdosis in den Folgezyklen [108]	68	11.8	35.2	2.6	9.6
RO5185426 [RG7204; PLEXXIKON; PLX4032] 960 mg p.o./2xd bei V600E BRAF-Mutation positiven Patienten [161]	132	52	29.5	6.2	-
Antikörpertherapien					
Tremelimumab 15 mg/kg/d i.v. alle zwölf Wochen [109]	241	6.6	14.5	2.8	10.0
Ipilimumab 10 mg/kg/d i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen, Erhaltungstherapie alle drei Monate [143]	155	5.8	21	-	10.2
a) Ipilimumab 3 mg/kg i.v. + gp100 Plazebo s.c. vs.	137	11	17.5	2.9	10.1
b) Ipilimumab 3 mg/kg i.v. + gp100-Vakzine s.c. vs.	403	5.7	14.4	2.8	10.0
c) Ipilimumab Plazebo i.v. + gp100-Vakzine s.c. bei HLA-A*0201 positiven Patienten [96]	136	1.5	9.6	2.8	6.4

*** intent-to-treat population

1.6.3.4 Cisplatin: Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

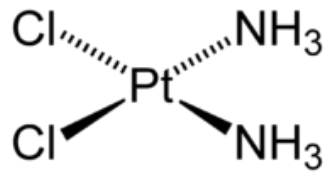


Abb.1 Strukturformel Cisplatin

Cisplatin (Cis-diamminedichloroplatinum (II)), eine anorganische Platinverbindung (Abb. 1), bildet intrazellulär elektrophile Wasserkomplexe aufgrund dort vorherrschender geringerer Chloridkonzentrationen. Durch die hohe Affinität zu den Basen Guanin und Adenin kommt es zur Chelatbildung und zur Hemmung der DNA mit kurzfristiger RNA- und Proteinssynthesehemmung. Es bilden sich Quervernetzungen („crosslinks“) der DNA- Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion und Zellteilung [50]. Die Wirkung entfaltet sich vor allem in der S-Phase des Zellzyklus. Die Bindung von Cisplatin erfolgt nach intravenöser Therapie zu 90% an Serumproteine und unterliegt einer dreiphasigen Eliminationskinetik ($t_{1/2\alpha}$ =20-30 min; $t_{1/2\beta}$ =40-70 min; $t_{1/2\gamma}$ =24 h). Die Phasen sind an eine normale Nierenfunktion (GFR >60 ml/min) gebunden [62]. Cisplatin erfährt zu 90% sowohl eine glomeruläre Filtration als auch eine tubuläre Sekretion. Die Nephrotoxizität ist dosislimitierend [38]. Cisplatin kann sich in den Tubulusepithelzellen bis zur fünffachen Plasmakonzentration anreichern [115]. Das kann zu Nekrosen der proximalen Tubuli und Apoptose der distalen Nephrone führen [7, 42]. Eine verminderte Perfusionsleistung und verminderte Konzentrationsfähigkeit der Tubuli sind die Folge. Die funktionelle Beeinträchtigung führt zu einer Protein- und Glukosurie, zu einem Anstieg der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blut, zu einer Hyperkaliämie und -kalziämie und birgt die Gefahr eines akuten Nierenversagens. Die ersten Erhöhungen der Nierenfunktionsparameter treten bei 30% der Patienten nach zwei bis drei Tagen und im Anschluss verzögert nach der zweiten Woche auf. Die Berechnung der Dosierung von Cisplatin erfolgt über die Körperoberfläche. Die häufigste Dosis in der Monotherapie beträgt 50-100 mg/m² KOF als Einmalgabe oder je 15–20 mg/m²/d an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Nach jedem Behandlungszyklus ist eine Therapiepause von vier Wochen erforderlich. Maximale Dosierungen bis zu 150 mg/m² wurden in klinischen Studien toleriert.

Die hämatologischen Nebenwirkungen bei Cisplatin umfassen eine meist schwache, reversible und dosisabhängige Knochenmarkssuppression. Bei 40% der Patienten treten eine normochrome Anämie, bei 5% eine Leukozytopenie ($<1500/\mu\text{l}$) mit Nadir um den 14. Tag und bei 10% eine Thrombozytopenie ($<50.000/\mu\text{l}$) mit Nadir ab dem 21. Tag auf.

Die Neurotoxizität mit peripheren Polyneuropathien, Hörverlusten, Sehstörungen und einer Krampfneigung stellt eine weitere Komplikation dar. Parästhesien mit Kribbel- und Taubheitsgefühlen treten zumeist im Verlauf von Monaten auf. Hörverluste vor allem im Hochfrequenzbereich bis zu einem Tinnitus werden ebenfalls beschrieben. Charakteristisch ist das hochemetogene Potential, das eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten und einem Steroid nach evidenzbasierten Leitlinien unumgänglich macht [83].

Mehr als 90% der Behandelten entwickeln diese Symptomatik mit einem sofortigen Einsetzen und/oder bis zu fünf Tage andauerndem Erbrechen.

Elektrolytveränderungen mit Hypomagnesiämien, Hypokaliämien und Hypocalciämien sowie reversible Erhöhungen der Transaminasen, Alopezien und anaphylaktoide Reaktionen sind bekannt.

Cisplatin weist ein breites therapeutisches Spektrum auf. Es stellt zum Beispiel den Eckpfeiler in der kurativen Therapie von Hodentumoren dar. Zusätzlich wird es in der Therapie des Blasen-, Zervix-, Ovarial-, Endometrium-, Prostata-, Kopf- und Hals-, Ösophagus-, Bronchialkarzinoms sowie bei Sarkomen und malignen Lymphomen eingesetzt [50, 62].

1.6.3.5. Carboplatin: Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

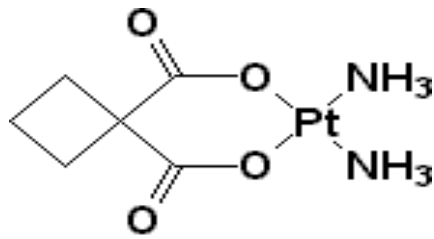


Abb. 2 Strukturformel Carboplatin

Carboplatin (Cis-Diamin (1,1cyclobutandicarboxylo)-platinum), ein Abkömmling des Zytostatikums Cisplatin (Abb. 2), gehört zu den Platinderivaten und besitzt einen äquivalenten Wirkmechanismus. Durch Chelatbildung und Quervernetzung der Einzel- und Doppelstrang-DNA kommt es zu einer Hemmung der DNA-Synthese sowie Transkription [129] mit Auslösung der Apoptose. Die zytostatische Wirkung wird als phasenunabhängig beschrieben.

Carboplatin unterliegt einer biphasischen Eliminationskinetik ($t_{1/2\alpha}$ =90 min; $t_{1/2\beta}$ = 24-40 h). Die renale Clearance korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird in Abhängigkeit der Clearance-Einschränkung die Dosis reduziert. Die empfohlene Eingangsdosierung bei zuvor unbehandelten Patienten mit ausreichender renalen Clearancefunktion beträgt 300-400 mg/m².

Die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung ist die Einschränkung der Knochenmarksfunktion. Anämien werden in seltenen Fällen beobachtet. Bei einer maximalen Dosis können jedoch bei 30% der Patienten Thrombozytopenien von <50.000/μl mit Nadir ab dem 14.Tag und bei 20% eine Leukozytopenie mit einem Nadir von 14-28 Tagen und verzögerter Regeneration beobachtet werden. Die Nierentoxizität ist nicht dosislimitierend. Eine präventive Prä- und Posthydratation mit forcierter Diurese wie bei Cisplatin ist nicht erforderlich, wird jedoch empfohlen. Bei 15% der Behandelten kommt es zu einem reversiblen Anstieg des Serum-Kreatinins. Übelkeit ohne Erbrechen tritt bei 25% der Patienten auf, Übelkeit mit Erbrechen bei 50%.

Eine Oto- bzw. Neurotoxizität im Sinne von Hörstörungen bis zu einem Tinnitus tritt bei 15% und eine periphere Polyneuropathie bei 6% der Patienten auf.

Zusätzlich können Veränderungen des Magnesium-, Kalium- oder Calciumspiegels, reversible Erhöhungen der Leberfunktionsparameter sowie allergische Reaktionen, Fie-

ber und Schüttelfrost, reversible Alopezie, Mukositis, Asthenie und Geschmacksveränderungen entstehen.

Indikationsgebiete sind das Bronchial- (NSCLC/SCLC), Ovarial- und Zervixkarzinom sowie Tumore im Kopf- und Halsbereich und in experimenteller Anwendung das fortgeschrittene Urothelkarzinom in Kombinationstherapien [26, 27].

2 Problemstellung und Zielsetzung

Das maligne Melanom im Stadium der Fernmetastasierung zeichnet sich durch seine infauste Prognose und seine mangelnden therapeutischen Optionen aus.

Das Ziel unserer Untersuchungen war die Evaluation eines neuen bisher nur wenig erprobten Therapieregimes bestehend aus Cisplatin und Carboplatin bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom. Die Annahme durch eine Dosisescalation eine bessere Wirksamkeit mit einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei einem platinhaltigen Therapieregime zu erzielen, war Bestandteil unserer Untersuchungen und sollte im Kontext mit der Vorgängerstudie, Forschungsdaten bei anderen Tumorentitäten bzw. Ergebnissen anderer Zweit- und Mehrlinientherapien verglichen und diskutiert werden. Dementsprechend waren die objektive Ansprechrate, die Dauer des objektiven Ansprechens, die Dauer der progressionsfreien Zeit und die Überlebensanalyse mit Berechnung der medianen Überlebenszeit nach Kaplan-Meier Gegenstand der Untersuchung. Ergänzend erfolgte die Betrachtung des Nebenwirkungsprofils.

Eine weitere Zielstellung der Auswertungen war die Fragestellung, ob eine Patientensubgruppe zu definieren ist, die besonders gut oder schlecht auf die Therapie anspricht. Hier spielen möglicherweise die Art als auch die Anzahl der metastatisch befallenen Organsysteme eine Rolle. Zusätzlich durchgeführte Nebenanalysen stützten sich auf demographische Faktoren, die Verteilung der Primärtumorarten und den möglichen Einflussfaktoren wie der Tumordicke nach Breslow, der Ulzeration oder des Clark-Levels auf die mediane Überlebenszeit. Bei den durchgeführten Untersuchungen interessierten weiterhin die Tumormarkerverläufe, insbesondere des MIA-Wertes sowie der Verlauf des LDH-Wertes. Daraus ergab sich die Frage, ob eine Progression unter der Therapie schon frühzeitig, d.h. vor der Durchführung von Staging-Untersuchungen, erkannt werden kann.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten und präklinische Untersuchungen

Im Zeitraum von August 2001 bis September 2004 erfolgte die Behandlung von 50 Patienten mit einem histologisch gesicherten malignen Melanom im Stadium III C und IV in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin. Die Patienten hatten sich bis zur Einleitung der Kombinationstherapie bereits mindestens einer systemischen Vortherapie im Stadium IIIC bzw. IV unterzogen und waren darunter progredient. In dem ärztlichen Vorgespräch wurden die möglichen systemischen Therapieoptionen in einer palliativen Situation mit den Betroffenen diskutiert. Dabei wies man auf die bereits erfolgte Zulassung der Substanz Cisplatin und den experimentellen Charakter der neuen Zytostatikakombination Cisplatin und Carboplatin sowie die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil hin. Eine verbindliche Festlegung der Durchführung und Auswertungen im Rahmen eines Studienprotokolls lag nicht vor. Das Therapieprotokoll wurde in Anlehnung an eine im August 2001 veröffentlichte klinische Studie zur Zytostatikakombination Cisplatin und Carboplatin bei 15 mit DTIC vorbehandelten Patienten im Stadium IV durchgeführt [86]. Nach der schriftlichen Einverständniserklärung erfolgten vor der stationären Aufnahme eine Anamnese und eine klinische Untersuchung. Das Kontrolllabor beinhaltete die Bestimmung des Differentialblutbildes, der Nieren- und Leberfunktionsparameter, der Elektrolyte, der Kreatinin-Clearance, des Tumormarkers MIA, der LDH und des Gerinnungsstatus. Zusätzlich wurde eine Urinanalyse durchgeführt. Die radiologische Ausbreitungsdiagnostik erfolgte mit Hilfe einer Computertomographie von Kopf, Hals, Thorax, Abdomen und Becken bzw. alternativ des MRT. Schwerwiegende kardiovaskuläre, pulmonale oder nephrologische Grunderkrankungen, aktive Infektionskrankheiten oder Beeinträchtigungen des Hörvermögens und des Zentralnervensystems, aber auch Überempfindlichkeiten gegenüber den verwendeten Zytostatika wurden im Vorfeld erfragt und ggf. apparativ oder labordiagnostisch ausgeschlossen. Ein weiteres Kriterium vor Therapieeinleitung war das Vorliegen einer ausreichenden Knochenmarksreserve mit einer Leukozytenzahl von $\geq 2000/\mu\text{l}$, einer Thrombozytenzahl von $\geq 100000/\mu\text{l}$ und eines Hämoglobinwertes von ≥ 10 g/dl. Des Weiteren waren eine ausreichende Nieren- (Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min und Serum-Kreatinin ≤ 1.2 mg/dl) und Leberfunktion (Serum-Bilirubin ≤ 1.5 x Normalwert, Serum-GOT und GPT ≤ 2.5 x Normalwert) sowie

normwertige Elektrolytwerte die Voraussetzung für den Behandlungsbeginn. Der Allgemeinzustand des Patienten wurde mit Hilfe der Ermittlung des ECOG-Performance Status beurteilt und sollte 0-2 sein.

3.2 Behandlungsplan mit Dosierung und Verabreichungsart

Die Zytostatikatherapie wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen unter stationären Bedingungen durchgeführt:

Nach Kontrolle des Differentialblutbildes, der Kreislauf-, der Nierenfunktions- und Leberfunktionsparameter sowie der Elektrolyte, der LDH, des Tumormarkers MIA, erhielten die Patienten am ersten Tag 100 mg/m² Cisplatin i.v.. Die Bestimmung des Harnstoffs, der Harnsäure, des Eisenspiegels sowie der Serum-Amylase gehörten dabei zum Standard in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Charité bei Patienten unter einer palliativen Chemotherapie.

Zur Kreislaufstabilisierung, zum Nierenschutz und zur Elektrolytsubstitution wurden vor und nach der Cisplatin-Gabe jeweils 1000 ml 5%iger Glucoselösung und 1000 ml 0.9%iger Kochsalzlösung mit jeweils 40 mval KCl i.v. infundiert. Aufgrund der stark emetogenen Potenz von Cisplatin erfolgte eine zusätzliche Gabe von 20 mg Dexamethason i.v. und 8 mg Odansetron (Zofran®) i.v. vor sowie 8 mg Odansetron (Zofran®) i.v. nach der Applikation des Zytostatikums, nach den zu diesem Zeitpunkt geltenden ASCO-Guidelines 1999 zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie [83]. Aprepitant (Emend®), ein Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist, wurde erst im Jahre 2006 in die aktualisierten Leitlinien der MASCC und der ASCO aufgenommen, zur Verhütung von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie [139]. Da sich der Behandlungszeitraum unserer 50 Patienten von August 2001 bis September 2004 erstreckte, war es noch nicht wie heutzutage standardisierter Bestandteil unseres Therapieprotokolls. Eine Kaliumsubstitution mit jeweils 40 mval KCl i.v. pro Infusionslösung erfolgte gleichermaßen wie zu Beginn des Therapieschemas.

Zur Steigerung des Urinminutenvolumens wurde entgegen der Empfehlung der Fachinformation aufgrund der potentiellen Gefahr einer Tubulusschädigung, das Schleifendiuretikum Furosemid (Lasix® 40 mg) jeweils den Nachlaufinfusionen zugesetzt. Klinische Erfahrungen hatten gezeigt, dass die Gabe von isotoner Kochsalzlösung bzw. isotoner

Kochsalzlösung in Kombination mit einem Schleifendiuretikum zu deutlich weniger renalen Nebenwirkungen führt als isotone Kochsalzlösung und Mannitol [163].

Zusätzlich wurde das Zytoprotektivum Amifostin (W-2721) 910 mg/m² KOF am ersten Tag bei 9/50 Patienten eingesetzt. Am zweiten Tag folgte nach Kontrolle der Blutbild- und Nierenfunktionsparameter mit Kreatinin-Clearance-Bestimmung sowie Elektrolyten analog die Gabe von 200 mg/m² Carboplatin über 60 min i.v. mit 2000 ml Vor- und Nachlaufvolumen von 5%iger Glucoselösung und 0.9%iger Kochsalzlösung und 40 mval KCl. Als antiemetische Begleitmedikation wurden 20 mg Dexamethason i.v. und 8 mg Ondansetron (Zofran®) i.v. vor und 8 mg Ondansetron (Zofran®) i.v. nach der Zytostatikainfusion verabreicht. Obligat waren die tägliche Kreislaufkontrolle, Flüssigkeitsbilanzierung und Gewichtskontrolle. Zusätzlich wurde eine Bedarfsmedikation (siehe Dokumentationsbogen) für die Behandelten während des stationären Aufenthaltes festgelegt bzw. für den ambulanten Bereich (z.B. 8 mg Ondansetron (Zofran®) p.o. für weitere fünf Tage zweimal täglich) rezeptiert.

Diesem zweitägigen Therapieplan folgte eine vierwöchige Behandlungspause. In diesem Zeitraum wurden ambulant wöchentlich das Blutbild, die Nierenfunktionsparameter, die Elektrolyte und der Urinstatus kontrolliert. Toxizitäten wie z.B. Parästhesien, Seh- bzw. Hörstörungen wurden dokumentiert und fachärztlichen Kollegen vorgestellt.

Die im Protokoll verwandte Substanz Amifostin wurde aufgrund ihrer kreislaufdepressiven Wirkung und widersprüchlichen Daten in Bezug auf die Wirksamkeit [82] nach dem neunten Patienten aus dem Behandlungsregime gestrichen. Nach jeweils zwei Therapiezyklen (8 Wochen) erfolgte ein CT-Staging zur Überprüfung des Ansprechens. Eine klinische Untersuchung und die Kontrolle der Laborparameter mit zusätzlicher Bestimmung der LDH und des Tumormarkers MIA wurden wie bei der Eingangsuntersuchung und vor Beginn eines neuen Chemotherapiezyklus durchgeführt.

Siehe dazu die nachfolgenden Dokumentationsbögen:

Patient:

Datum:

**Behandlungsprotokoll Cisplatin/Carboplatin Chemotherapie
(2-Tages-Therapie)
(Patient mit peripherem Zugang)**

Aufnahmetag

Pflegerische Vorbereitungen:

- blutdrucksenkende Medikamente erfragen
- RR-Messung 2x täglich

Blutentnahme vor Chemotherapie:

Diff.-BB, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GGT, GOT, GPT, AP, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Magnesium, Amylase, Eisen, LDH, MIA

- vor Beginn jedes Zyklus Kreatinin-Clearance-Bestimmung und Dosisanpassung
Kreatinin-Clearance <60 ml/min: Reduktion der Cisplatin Dosis um 50% (=50mg/m²)
und Reduktion der Carboplatin Dosis auf 75% (=150 mg/m²)
- blutdrucksenkende Medikamente sollten 24 h vor der Amifostininfusion abgesetzt werden
- wenn Thrombozyten <100 000/μl oder Leukozyten <2000/μl Verschiebung des Zyklus

Patient:

Datum:

1. Zyklustag

Pflegerische Vorbereitungen:

- Infusiomat bereitstellen
- RR-Messung
- Ein- und Ausfuhrkontrolle

Uhrzeit	Präparat	Dosis	Hinweise
8.00	NaCl 0.9%+40 mval KCl i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h
10.00	Glucose 5%+40 mval KCl i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h
12.00	Dexamethason i.v.	20 mg	
12.00	Zofran® i.v.	8 mg	
12.10	Amifostin*	910 mg/m ²	- über 15 min infundieren, innerhalb von 30 min vor Chemotherapiebeginn - Hypotonie! (24 h vorher Antihypertensiva absetzen) Infusion im Liegen-RR-Messung**)
12.30	Cisplatin	100 mg/m²	Infusion über 2 h; Urinausscheidung >200 ml/h
14.30	NaCl 0.9%+ 40 mval KCl+ 40 mg Lasix® i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h (in der Posthydratationsphase Urinvolumen 100-200 ml/h)
	Zofran® i.v.	8 mg	
16.30	Glucose 5%+40 mval KCl+ 40 mg Lasix® i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h (in der Posthydratationsphase Urinvolumen 100-200 ml/h)

*Amifostin wurde nach neun Patienten aus dem Therapieschema gestrichen

**RR-Messung	Nach 2l Vorlauf 12.00 Uhr	15 min nach Amifostin 12.25 Uhr	30 min nach Amifostin 12.45 Uhr	1h nach Amifostin 13.10 Uhr	20.00 Uhr
--------------	------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	-----------

Patient:

Datum:

2. Zyklustag

Blutentnahme:

Diff.-BB, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GGT, GOT, GPT, AP, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Magnesium, Amylase, Eisen

Uhrzeit	Präparat	Dosis	Hinweise
8.00	NaCl 0.9%+40 mval KCl i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h
10.00	Glucose 5%+40 mval KCl i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h
10.00	Dexamethason i.v.	20 mg	
10.00	Zofran® i.v.	8 mg	
12.00	Carboplatin	200 mg/m²	Infusion über 1 h
13.00	NaCl 0.9%+40 mval KCl+40 mg Lasix® i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h (in der Posthydratations- phase Urinvolumen 100-200 ml/h)
	Zofran® i.v.	8 mg	
15.00	Glucose 5%+40 mval KCl+40 mg Lasix® i.v.	1000 ml	500 ml/h über 2 h (in der Posthydratations- phase Urinvolumen 100-200 ml/h)

Bedarfsmedikation:

Präparat	Verordnung	Signum
Zofran® 8 mg p.o.		
Navoban® 5 mg p.o.		
Anemet® 200 mg p.o.		
Paspertin® Tropfen-30 Tropfen		
Noctamid® 10 mg p.o.		
Diazepam 10 mg p.o.		
Vomex A® supp.		
Imodium® 2 mg p.o.		
Kevatril® 3 mg i.v.		

Blutentnahmen nach Abschluss des Therapiezyklus und 1x/Woche:

Diff.-BB, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GGT, GOT, GPT, AP, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Magnesium, Amylase, Eisen.

Beim Auftreten von Hör- oder Sehstörungen sowie peripherer Neurotoxizität (PNP) konsiliarische Beurteilung, ggf. Therapieverzögerung oder- abbruch.

Wiederholung des Therapieschemas nach 28 Tagen (Zyklus Nr....; Termin.....), komplettes Staging nach jedem geraden Zyklus (2, 4, 6). Bitte Patienten bei Entlassung Urinsammelbehälter für Kreatinin-Clearance mitgeben und ab 8.00 Uhr des Aufnahmetages Urin sammeln lassen.

3.2.1 Verlängerung des Therapieintervalls und Dosismodifikation

Eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls und/oder eine Dosismodifikation wurden bei schweren hämatologischen und/oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen durchgeführt. Dabei waren maßgebend die Klinik des Patienten, die laborchemischen Parameter, vor allem das Differentialblutbild, und die Kreatinin-Clearance zu Beginn eines jeden Zyklus. Bei Toxizitäten gemäß NCI-Kriterien Grad III und IV wurde die Therapie gestoppt, bis es zu einer Normalisierung der Parameter bis Grad I gekommen war. Die Dosismodifikationen wurden anhand der in Tabelle 10 und 11 dargestellten Schemata vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung in den Jahren 2001 bis 2004 wurden die Dosismodifikationen in dieser Weise vorgenommen. Bei Einschränkungen der Kreatinin-Clearance wurde in jedem Falle mit dem zuständigen Dermatoonkologen Rücksprache gehalten, der anhand der Tab. 11 zusammen mit den Stationsärzten die Modifikationen vornahm. Bei keinem der Patienten war eine Chemotherapiegabe bei einer Kreatinin-Clearance (<40 ml/min) erfolgt. Mittlerweile werden die Dosismodifikationen in der Hautklinik bei mit Platinderivaten behandelten Patienten anhand der Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate vorgenommen.

Vor Beginn eines Zyklus mussten die nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

a) Hämatologische Parameter:

- *Leukozytenzahl von $\geq 2000/\mu\text{l}$*
- *Thrombozytenzahl von $\geq 100000/\mu\text{l}$*
- *Hämoglobinwert von $\geq 10 \text{ g/dl}$*

Tab. 10 Dosismodifikation bei der Cisplatin- und Carboplatintherapie für hämatologische Parameter

Leukozyten/mm ² (vor Beginn)	Thrombozyten/mm ² (vor Beginn)	Dosierung (% der Solldosis des Cisplatin (Carboplatins))
>4000	>100 000	100 (100)
4000-3000	100 000-70 000	50 (75)
3000-2000	70 000-50 000	50 (75)
<2000	<50 000	keine Therapie bzw. Intervallverlängerung

Die Festlegung dieser hämatologischen Grenzwerte erfolgte bei der Erstellung des Behandlungsplans auf der Grundlage der Empfehlungen der Fachinformation und des Zytostatika spezifischen Nadirs.

Der Nadir dient dabei zur Beurteilung der Knochenmarksfunktion und ist als geringste Anzahl an Leukozyten und Thrombozyten innerhalb eines vierwöchigen Behandlungsintervalls definiert. Normalisierten sich diese Werte nicht planmäßig bis zum Beginn eines neuen Zyklus, wurde dieser um eine bzw. zwei Wochen verschoben.

b) Nicht-hämatologische Parameter

- *Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min und Serum-Kreatinin ≤ 1.2 mg/dl*

Tab. 11 Dosismodifikation bei der Cisplatin- und Carboplatintherapie für renale Parameter

Kreatinin-Clearance (ml/min x 1.73m ² KOF)	Dosierung des Cisplatin (% der Solldosis)	Dosierung des Carboplatin (% der Solldosis)
>60	100	100
40-59	50	75
<40	0	0

- *Serum-Bilirubin $\leq 1.5x$ Normalwert*
- *Serum-GOT und GPT $\leq 2.5x$ Normalwert*
- *Elektrolyte im Normbereich*

Für eine Dosismodifikation bzw. Verlängerung des therapiefreien Intervalls entschied man sich zusätzlich je nach der vom Patienten geäußerten Beschwerdesymptomatik. Dabei wurde individuell mit den Betroffenen und mit den fachärztlichen Kollegen beraten und sich bei inakzeptablen Nebenwirkungen frühzeitig für eine Beendigung der Behandlung ausgesprochen. Dies betraf vorrangig die Neuro- und Ototoxizität, die Übelkeit und/oder das Erbrechen, die Alopezie und den Gewichtsverlust.

3.2.2 Anzahl der Therapiezyklen

Die Anzahl der verabreichten Therapiezyklen war imitiert durch das Auftreten einer Progression, eines Therapieabbruchs auf Wunsch des Patienten und therapeutisch nicht beherrschbarer schwerer hämatologischer oder nicht-hämatologischer Toxizitäten. Bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Hospitalisierung oder einem objektiven Ansprechen wurde individuell seitens des fachärztlichen Kollegiums über eine Beendigung bzw. Fortsetzung der Therapie entschieden.

3.3 Bewertung des Therapieerfolgs

Die Größenveränderungen von Indikatorläsionen wurden alle acht Wochen (zwei Zyklen) mit Hilfe der Computertomographie und/oder klinischen Untersuchung erfasst. Zur Größenangabe wurden die zwei größten senkrecht zueinander stehenden Durchmesser in Millimeter dokumentiert. Als Indikatorläsionen wurden exakt lokalisierte messbare Läsionen verwendet. Bei kompletter oder partieller Remission sowie bei Stabilisierung der Erkrankung wurde die Therapie fortgesetzt. Eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte nach den RECIST-Kriterien (Tab. 12).

Tab. 12 RECIST-Kriterien [172]

Ansprechen		Ziel-Läsionen	Nicht-Ziel-Läsionen
Komplette Remission	CR	vollständiges Verschwinden aller Läsionen	vollständiges Verschwinden aller Läsionen normalisierter Tumormarker
Partielle Remission	PR	≥ 30 % Reduktion Σ_{Dm} *	
Stable Disease	SD	weder PR noch PD	Tumormarker über der Norm Verbleib ≥ 1 Läsion(en)
Progressive Disease	PD	≥ 20 % Größenzunahme Σ_{Dm} ≥ 1 neue Läsion	≥ 1 neue Läsion deutliche Vergrößerung der Läsionen

* Summe der längsten Durchmesser

3.4 Dokumentation auftretender Toxizitäten und Graduierung des Allgemeinzustandes

Mit Hilfe der vom National Cancer Institute der USA festgelegten Toxizitätskriterien [96] wurden die unter der Therapie mit Cisplatin und Carboplatin aufgetretenen Veränderungen der Laborparameter zusammengefasst und dokumentiert. Dabei werden neben der Festlegung von absoluten Toleranzgrenzen (NCI-Grad I-IV) bei den hämatologischen Parametern (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) und serologischen (GOT, GPT u.a.) Parametern eine Vielzahl der nicht-hämatologischen Toxizitäten ohne standardisierte Graduierung der Schwere in vier Stufen eingeteilt (Tab.13). Zur Beurteilung und Auswertung des Nebenwirkungsprofils dieser Zytostatikakombination wurden die maximal aufgetretenen Toxizitäten während der Behandlung herangezogen.

Tab. 13 NCI-Toxizitätskriterien [138]

Grad I	geringe, leichte Nebenwirkungen
Grad II	mäßige, deutliche Nebenwirkungen
Grad III	starke, ausgeprägte Nebenwirkungen
Grad IV	lebensbedrohliche Nebenwirkungen

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und Leistungszustandes der Patienten vor Therapiebeginn und in deren Verlauf fand die WHO/ECOG-Performance Status Skala (Tab.14) Verwendung:

Tab. 14 WHO/ECOG-Performance Status Skala [144]

Grad 0	Der Patient ist voll aktiv und in der Lage, alle Tätigkeiten wie vor der Krankheit zu verrichten.
Grad 1	Der Patient ist eingeschränkt bei anstrengenden Tätigkeiten, aber in der Lage, einfache Arbeit zu übernehmen.
Grad 2	Der Patient ist in der Lage, sich selbst zu versorgen, kann aber nicht mehr arbeiten.
Grad 3	Der Patient kann sich nicht mehr selbst versorgen, benötigt Unterstützung und ist zu mehr als 50% des Tages an Bett oder Stuhl gebunden.
Grad 4	Der Patient ist komplett behindert, benötigt volle Unterstützung und ist ständig an Bett oder Stuhl gebunden.
Grad 5	Tod

3.5. Darreichungsform und Anwendung von Cisplatin und Carboplatin

Das Zytostatikum Cisplatin, Cisplatin-GRY®, der Firma „GRY-Pharma GmbH“ und Cisplatin-Teva®, der Firma „Teva Pharma AG“ sind in Form einer Durchstechflasche erhältlich. Die Zubereitung fand in unserer klinikumsinternen Apotheke statt, die Lagerung erfolgte bei einer Temperatur von +15°C bis +25°C unter Lichtschutz. Die Berechnung der KOF zwecks optimaler individueller Dosierung erfolgte mit Hilfe der Formel nach Du Bois [51]:

$$\text{Formel: } \quad \text{KOF} = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$$

Die errechnete Menge wurde einer 500 ml 0.9%igen isotonen Kochsalzlösung unter streng aseptischen Bedingungen zugefügt. Innerhalb von 120 min erfolgte die Gabe der Substanz als Infusion mittels eines PVC-Infusionsbesteckes in eine periphere Vene.

Die Berechnung der Dosierung von Carboplatin, Carbo-cell®, der Firma „Cell Pharm GmbH“, erfolgte analog mit Hilfe der Formel nach Du Bois. Gelöst wurde die Substanz in 500 ml 5%iger Glucoselösung, da aufgrund der pharmakochemischen Eigenschaften der Substanz ihre Haltbarkeit von 28 Tagen bei einer anderen Trägerlösung wie isotoner Kochsalzlösung auf 24 Stunden absinken würde. Carboplatin wurde innerhalb von 60 min infundiert.

3.6 Datenerhebung und Auswertungskriterien

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv mittels archivierten als auch aktuellen ambulanten und stationären Akten. Zusätzlich wurden Informationen aus der klinikinternen elektronischen Patientendatei entnommen. Die Krankenakte der behandelten Patienten wurde nach folgenden Auswertungskriterien durchgearbeitet und die folgenden Daten in einer Datenbank verwaltet:

1. Alter und Geschlecht des Patienten
2. Art und Lokalisation des Primärtumors
3. Histologische Primärtumorkriterien: Breslow-Index, Clark-Level, Ulzeration
4. Zeitpunkt der Diagnosestellung des Stadiums IV
5. Art und Anzahl der Metastasen vor Therapiebeginn
6. Art und Anzahl der Vortherapien im Stadium III bzw. IV
7. Ansprechen auf die Therapie, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Progression
8. Hämatologische Parameter unter der Therapie (Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten)
9. Serologische Parameter unter der Therapie (Kreatinin, GOT, GPT, Elektrolyte)
10. Konstitutive Nebenwirkungen
11. Dosisreduktion
12. Verabreichung von Amifostin
13. ECOG-Performance Status
14. Follow-up Daten
15. Todesdatum

3.7 Statistische Methoden

Die statistischen Erhebungen begannen im Herbst 2004. Als Datenbank diente eine Excel-Tabelle. Die Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe des Statistik-Software-Programms SPSS 11.5. für Windows (LEAD Technologies, Inc. Chicago) und die Textverarbeitung und Erstellung der Tabellen mit Microsoft Word 2002 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mittels einer univariante Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und einem Log-Rang-Test auf ihre Unterschiede in den unterschiedlichen Gruppen geprüft. Die Beurteilung sinnvoll erscheinender Zusammenhänge erfolgte in mehrfaktorieller Betrachtung (Cox-Regression), wobei Faktoren wie z.B. das Geschlecht oder das Alter, die Anzahl der Vortherapien und die Metastasenlokalisationen einbezogen wurden. Ein p-Wert unter 0.05 ($p < 0.05$) wurde als statistisch signifikant betrachtet. Eine Zusammenarbeit zur Auswertung der Datenbanken fand mit dem Institut für Biometrie des Campus Charité Mitte in Berlin statt. Die Literaturrecherche erfolgte durch die Anwendung des Publikationsservers pubmed.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Zeitraum von August 2001 bis September 2004 wurden 50 Melanompatienten, davon 49 im Stadium IV und eine im Stadium IIIC (nach AJCC 2002), mit der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationstherapie als Second-, Third-, Fourth- bzw. Fifth-line-Therapieregime behandelt. Im Hinblick auf das Ansprechen konnten 42 von 50 Patienten ausgewertet werden.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Therapiebeginn bis zur letzten ambulanten bzw. stationären Vorstellung oder dem Versterben der Patienten. Sechs Patienten befanden sich im Juni 2006 nach Beendigung der Zytostatikabehandlung noch in der ambulanten Nachsorge.

Die erste Evaluation und Publikation der Ergebnisse erfolgte im Jahre 2007 [97]. Die Charakteristik der 50 behandelten Patienten ist in der Tabelle 15 zusammengefasst.

Tab. 15 Patientencharakteristik von 50 Patienten therapiert mit Cisplatin und Carboplatin

	n	Relative Häufigkeit (%)		n	Relative Häufigkeit (%)
Medianes Alter (Jahre)	60 (29-84)		Lokalisation Primärtumor		
			Kopf/Hals	5	10
			Gesicht	2	4
			Stamm	13	26
			Extremität	19	19
			Okkult	8	16
			Schleimhaut (vaginal/oral)	2	4
			Aderhaut	1	1
Geschlecht			Anzahl befallener Organe		
Männlich	29	58	1	9	18
Weiblich	21	42	2-3	25	50
			≥4	16	32
Alter			Metastasenlokalisierung		
<50 Jahre	34	68	Lymphknoten	41	82
≥50 Jahre	16	32	Lunge	24	48
			Haut	18	36
			Leber	16	32
			Nebenniere	8	16
			Hirn	2	4
			Andere	31	62
Tumorstadium			Anzahl der Vortherapien		
IIIC	1	2	Stadium III bzw. IV		
IV	49	98	1	29	58
			2	12	24
			≥3	9	18
Histologie Primärtumor			Art der Erstlinientherapie		
SSM	19	38	DTIC-		
NM	5	10	Mono/Kombinationstherapie	41	82
ALM	6	12	Chemo-/bzw. Immunotherapie	6	12
LMM	0	0	Polychemotherapie	3	6
Aderhaut	1	2			
Sonstige	11	22			
Okkult	8	16			
Clark-Level			Amifostin		
Unbekannt	16	32	Ja	9	18
I	0	0	Nein	41	82
II	2	4			
III	4	8			
IV	23	46			
V	5	16			
Ulzeration			Dosisreduktion		
Ja	12	24	Ja	19	38
Nein	9	18	Nein	31	62
Unbekannt	29	58			

4.2 Vortherapien im Stadium III und IV

Von den 50 Patienten hatten 41 (82%) eine DTIC-Monochemotherapie (n=29) bzw. Kombinationstherapie (n=12) erhalten. Vier Patienten wurden zusätzlich IFN- α und zwei Patienten IL-2 intraläsional bzw. per inhalationem verabreicht. Ein Patient war mit einer Cisplatin-Monochemotherapie und ein Patient mit Temozolomid und einer Radiatio bei einer zerebralen Metastasierung vorbehandelt worden.

Eine Perfusionschemotherapie der Leber mit Fotemustin sowie eine Kombination von Fotemustin und IFN- α erhielten zuvor zwei Patienten. Zusätzlich wurden zwei Patienten innerhalb einer klinischen Studie mit Bcl-2-antisense Oligonucleotiden behandelt. Drei Patienten hatten das Legha-Schema als systemische Vortherapie erhalten.

4.3 Anzahl der verabreichter Therapiezyklen und Therapieabbrüche

Insgesamt wurden 224 Zyklen der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationschemotherapie bei 50 Patienten verabreicht. Die Anzahl der applizierten Zyklen lag im Median bei vier (1-16). Eine Dosisreduktion bei schwerwiegenden Toxizitäten bzw. nach ärztlichem Ermessen erfolgte bei 13/50 Patienten (26%) nach dem 1. bzw. 2. Therapiezyklus sowie bei 6/50 Patienten (12%) im Therapieverlauf. Daraus resultierten 62 Zyklen in reduzierter Dosierung. Acht Patienten hatten einen kompletten Therapiezyklus erhalten, konnten jedoch hinsichtlich eines Therapieansprechens nicht ausgewertet werden:

Patient 1:

Reduzierter Allgemeinzustand mit Hospitalisierung. Parenterale Flüssigkeitssubstitution bei Übelkeit NCI-Grad I und Diarrhoe NCI-Grad I und erhöhtem Serum-Kreatinin NCI-Grad II begleitet von einer Leukozytopenie NCI-Grad III, einer Thrombozytopenie NCI-Grad I und einer Anämie NCI-Grad II.

Patient 2:

Reduzierter Allgemeinzustand mit Hospitalisierung. Parenterale Flüssigkeitssubstitution bei Übelkeit NCI-Grad I und erhöhtem Serum-Kreatinin NCI-Grad II begleitet von einer Leukozytopenie NCI-Grad III und einer Anämie NCI-Grad II.

Patient 3:

Zerebraler Krampfanfall und mit Hilfe der Kernspintomografie nachgewiesene neu aufgetretene Hirnmetastasen.

Patient 4:

Persistierend erhöhter Serum-Kreatinin Wert NCI-Grad III.

Patienten 5, 6, 7, 8:

Medikamentös nicht beherrschbare Emesis NCI-Grad III.

4.4 Therapieansprechen

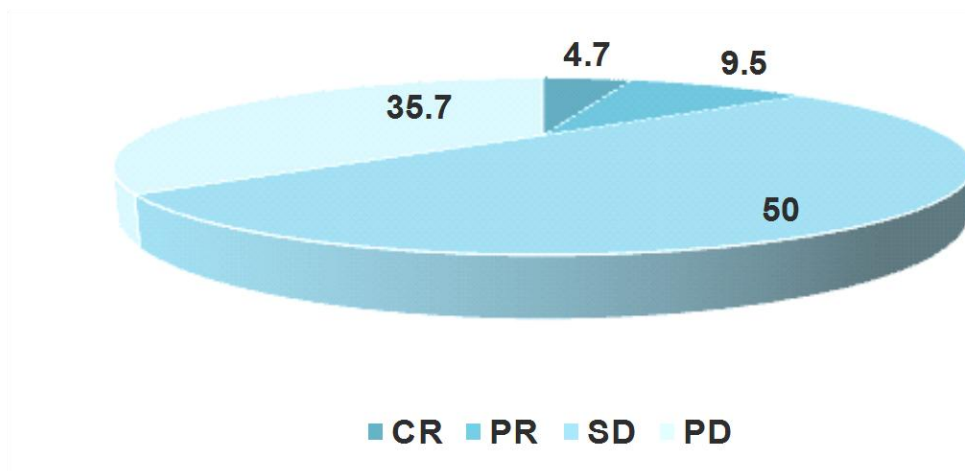


Abb. 3 Therapieansprechen (%) bei n=42

Von 42/50 Patienten konnten komplette Tumordaten erhoben werden, die in unsere statistischen Auswertungen einfließen. Die Kombinationschemotherapie erzielte eine objektive Ansprechrates von 14.2% mit 2/42 kompletten (4.7%) und 4/42 partiellen Remissionen (9.5%). 21/42 Patienten (50%) zeigten eine Stabilisierung und 15/42 Behandelten (35.7%) eine Progression der Erkrankung (Abb. 3).

Die beiden männlichen Patienten mit einem kompletten Ansprechen hatten sechs bzw. 16 Therapiezyklen der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationschemotherapie erhalten. Zuvor waren sie mit zwei bzw. sechs Zyklen einer DTIC-Monochemotherapie behandelt worden und darunter progredient.

Nach dem zweiten Zyklus zeigten sich bei einem der Behandelten axilläre Lymphknoten- und pulmonale Filiae regredient. Nach der sechsten Gabe waren keine Tumormanifestationen (auch im Bereich mediastinaler Lymphknoten) radiologisch nachweisbar. Bei dem zweiten Patienten kam es ebenfalls nach dem zweiten Behandlungszyklus zu einer Remission retroclaviculärer und zervikaler Lymphknotenmetastasen. Eine pulmonale Raumforderung blieb zunächst größenkonstant. Nach dem neunten Therapiezyklus konnten keine metastatischen Läsionen mehr nachgewiesen werden. Man entschied sich für die Fortsetzung der zytostatischen Therapie und verlängerte die Therapieintervalle auf acht Wochen nach dem elften bis zum 16. Behandlungszyklus. Beide Patienten waren nach 176 und 228 Wochen nach Behandlungsbeginn tumorfrei und befanden sich in guten Allgemeinzustand in der ambulanten Nachsorge.

4/42 Patienten (9.5%) erfuhren eine partielle Remission für 17, 18, 38 und 39 Wochen. Zum Auswertungszeitpunkt lebte keiner der Betroffenen mehr.

Nach vier Zyklen kam es zu einer Regredienz axillärer bzw. supraclavikulärer Lymphknotenmetastasen und einer perianalen und enteralen Tumormanifestation bei zwei der Behandelten. Nach dem siebten Chemotherapiezyklus hatten sich bei dem dritten Patienten im vorgezogenem CT-Staging nachgewiesen, Metastasen der Nebenniere, des Dickdarms und der abdominellen Lymphknoten um 50% zurückgebildet. Eine Größenregredienz um 30% zeigten multiple kutane Metastasen bei dem vierten Patienten nach insgesamt neun Zyklen.

Eine Stabilisierung der Erkrankung war bei der Hälfte der Patienten zu verzeichnen. Von drei Patienten wird berichtet:

Eine Größenkonstanz kutaner Metastasen der unteren Extremität wurde bei einer Patientin für 82 Wochen, nach insgesamt zehn Zyklen beobachtet. Ab dem siebten Behandlungszyklus entschied man sich für eine Verlängerung des Therapieintervalls auf acht Wochen bei bestehenden Sensibilitätsstörungen NCI-Grad I. Gleichzeitig setzte man die Therapie in Form einer Cisplatin-Monochemotherapie mit 100 mg/m² i.v. fort. Ursächlich dafür war eine nach der Carboplatinapplikation aufgetretene allergische Reaktion mit erythematöser Schwellung der Handinnenflächen NCI-Grad III.

Eine zweite Patientin erhielt zwischen August 2004 und April 2005 insgesamt acht Zyklen der Zytostatikakombinationstherapie. Dabei waren im Verlauf von 86 Wochen pulmonale Filiae bis zum letzten Follow-up im April 2006 größenkonstant.

Eine dritte Patientin brach die Therapie nach vier Zyklen auf eigenen Wunsch ab. Im CT-Staging im April 2006 waren die metastatischen Läsionen (inguinale Lymphknoten- und pulmonale Metastasen) nach 111 Wochen ohne palliative systemische Therapie größenkonstant nachweisbar.

Zu einer Progression kam es, wie bereits zu Beginn erwähnt, bei insgesamt 15/42 Patienten (35.7%).

4.5 Toxizitäten

Tab. 16 NCI-Toxizitäten bei 50 Patienten unter Cisplatin und Carboplatin*

Toxizitäten	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hämatologische Toxizitäten					
Anämie	2 (8%)	18 (36%)	19 (38%)	8 (16%)	3 (6%)
Leukozytopenie	27 (54%)	4 (8%)	12 (24%)	4 (8%)	3 (6%)
Thrombozytopenie	31 (62%)	11 (22%)	3 (6%)	1 (2%)	4 (8%)
Nicht-Hämatologische Toxizitäten					
Neurotoxizität (Polyneuropathie)	39 (78%)	8 (16%)	3 (6%)	0	0
Nephrotoxizität	5 (10%)	20 (40%)	23 (46%)	2 (4%)	0
Ototoxizität	38 (76%)	9 (18%)	3 (6%)	0	0
Nausea/Emesis	20 (40%)	11 (22%)	15 (30%)	4 (8%)	0
Weitere Toxizitäten					
Hepatotoxizität (sGOT/sGPT)	0	31 (62%)	18(36%)	1 (2%)	0
Hypomagnesiämie	10 (20%)	0	0	30 (60%)	10 (20%)
Hypokalzämie	43 (86%)	6 (12%)	1 (2%)	0	0
Hypokalämie	46 (92%)	4 (8%)	0	0	0
Alopezie	47 (94%)	2 (4%)	1 (2%)	0	0
Gewichtsverlust	45 (90%)	5 (10%)	0	0	0

*ermittelt wurden die jeweils höchsten Toxizitäten unter der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationschemotherapie

4.5.1 Hämatologische Toxizitäten

Bei den hämatologischen Toxizitäten unterschied man zwischen einer Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie, je nach Ausprägung von NCI-Grad I bis IV. Hämatologische Nebenwirkungen NCI-Grad III-IV traten in Form einer Anämie bei 11/50 (22%), einer Leukozytopenie bei 7/50 (14%) und einer Thrombozytopenie bei 5/50 (10%) der Behandelten auf (Tab. 16).

Eine Reduktion des Hämoglobinwertes NCI-Grad IV (<6.5 g/dl) zeigte sich bei 3/50 Patienten (6%). Nach einer verlängerten Behandlungspause, durch die Substitution von jeweils zwei Erythrozytenkonzentraten und anschließende Therapie mit Erythropoetin-alpha (Erypo®) 10.000 IE 3x/Woche s.c. stabilisierte sich der Hb-Wert. Im Anschluss wurde die Zytostatikatherapie in reduzierter Dosierung bei allen drei Patienten fortgesetzt. Eine Anämie NCI-Grad III wurde bei 8/50 Patienten (16%) registriert. Die Behandlung konnte hier nach einer einwöchigen Verlängerung des therapiefreien Intervalls, der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und anschließender Erythropoetin-alpha- (Erypo®)

Applikation mit 10.000 IE 3x/Woche s.c. in 6/50 Fällen (12%) ohne Änderung der Dosierung weitergeführt werden. Lediglich bei 2/50 Patienten (4%) entschied man sich für eine Dosisreduktion nach dem ersten bzw. sechsten Behandlungszyklus. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde von Seiten einer Patientin bei einem Hb von 7.8 g/dl abgelehnt. Sie gab ihr Einverständnis zu einer Erythropoetin-alpha- (Erypo®) Therapie mit 10.000 IE 3x/Woche s.c. und konnte sich einer weiterführenden Therapie unterziehen. Insgesamt zehnmal entschied man sich bei einer Anämie NCI-Grad II mit begleitender Fatigue-Symptomatik für die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten. Eine Leukozytopenie NCI-Grad IV (<1.0/nl) wurde bei 3/50 Patienten (6%) ermittelt. Prophylaktisch und therapeutisch erhielten alle Betroffenen Granulozyten-Koloniestimulierende Faktoren (G-CSF) verabreicht. Eine Agranulozytose mit 0/nl trat bei einer Patientin nach dem siebenten Behandlungszyklus auf. Bei der stationären Aufnahme erfolgte die Isolierung und die Einleitung einer Therapie mit Filgastrim (Neupogen®) 48 Mio IE/d s.c. unter antibiotischer Abschirmung mit Imipenem/Cilastatin (Zienam®) 500 mg/3xd i.v.. Darunter kam es innerhalb von fünf Tagen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Granulozyten. Die Entscheidung gegen die Fortsetzung der Therapie wurde getroffen, da sich innerhalb der folgenden Wochen der Allgemeinzustand zunehmend verschlechterte. Bei bestehender Tumorkachexie und Tumoranämie und diffuser Schmerzsymptomatik seitens des Bewegungsapparates erhielt sie eine begleitende parenterale Ernährung mit Clinomel® 4% i.v., zwei Erythrozytenkonzentrate sowie eine analgetische Therapie mit Fentanyl (Durogesic-Pflaster®) 50 µg/h und Piritramid (Dipidolor®) 15 mg s.c. bei Bedarf. Zwei Patientinnen entwickelten unmittelbar nach dem ersten Behandlungszyklus eine Trizytopenie mit einer Leukozytenzahl von 0.69/nl bzw. 0.91/nl. Die Therapie mit Neupogen® 30 Mio IE/d s.c. für jeweils zwei bzw. sechs Tage führte zu einer Normalisierung der Leukozytenzahl. Die erste Patientin erhielt bei einem Infekt der oberen Atemwege zusätzlich eine Antibiose mit Piperacillin und Tazobactam (Tazobac®) 4.5 g/3xd i.v.. Eine Fortführung der Zytostatikatherapie war in beiden Fällen nach einer Dosisreduktion möglich.

Eine Leukozytopenie NCI-Grad III trat bei 4/50 Patienten (8%) auf. Zwei mussten die Zytostatikatherapie bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand und entsprechender Verminderung der Leukozytenzahl nach dem ersten Behandlungszyklus beenden. Sie erhielten Neupogen® 30 Mio IE/d s.c., worunter sich der Blutbildparameter normalisierte. Durch die zusätzliche orale Steroidgabe von Prednisolon 50 mg über drei Tage bei

einem der genannten Patienten wollte man sich neben dem prophylaktischen antiemetischen auch den positiven Effekt der Substanzklasse auf die Stimulation der Leukopoese, Thrombopoese und Erythropoese mit einer Erhöhung der Anzahl der frei zirkulierenden neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten im Blut, zunutze machen. Bei zwei weiteren Patienten entschied man sich bei Leukozytenzahlen ($<2.0/nl$) zu einer medikamentösen Therapie mit Neupogen® 30 Mio IE/d s.c. und führte die Zytostatikabehandlung in unveränderter Dosierung fort.

Eine Thrombozytopenie NCI-Grad IV wurde bei 4/50 Patienten (8%) analysiert. Klinisch zeigten sich bei einer der Behandelten nach dem sechsten Behandlungszyklus petechiale Einblutungen der Haut und eine Epistaxis. Deshalb entschied man sich für die Substitution von zwei Thrombozytenkonzentraten. Zusätzlich erfolgte unterstützend eine dreitägige orale Prednisolontherapie mit 100 mg/d aus den oben genannten Gründen. Jeweils ein, zwei bzw. vier Thrombozytenkonzentrate wurden drei der Patienten mit Thrombozytenwerten ($<10/nl$) verabreicht. Eine Dosisreduktion wurde in allen vier Patientenfällen veranlasst. 1/50 Patienten (2%) zeigte eine Thrombozytopenie NCI-Grad III und erhielt daraufhin ebenfalls eine Thrombozytentransfusion und führte die Therapie in unveränderter Dosierung fort.

4.5.2 Nicht-hämatologische Toxizitäten

Im Vordergrund der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen standen die Nausea und/oder Emesis, die Neuro- und Ototoxizität und Nephrotoxizität.

4/50 Patienten (8%) brachen aufgrund medikamentös schwer beherrschbaren, zytostatikainduzierten Erbrechens NCI-Grad III die Therapie nach dem ersten Behandlungszyklus ab und konnten nicht bezüglich eines Therapieansprechens ausgewertet werden. Trotz der antiemetischen Begleitmedikation mit Dexamethason 20 mg i.v. und Odansetron (Zofran®) 8 mg i.v. wurde die Therapie von diesen Patienten nicht toleriert. 26/50 Patienten (52%) entwickelten eine Nausea und/oder Emesis NCI-Grad I-II.

Erhöhte Nierenretentionswerte NCI-Grad III entwickelten 2/50 Patienten (4%) nach dem ersten bzw. zweiten Behandlungszyklus. Trotz der parenteralen Flüssigkeitssubstitution mit Elektrolytlösungen (Thomajeonin®) und forcierter Diurese mit Furosemid (Lasix®) 80 mg. i.v. entschied man sich bei einem der Betroffenen nach einer vierwöchigen The-

rapiepause bei unverändertem Serum-Kreatinin Wert und Einschränkung der Kreatinin-Clearance (<60 ml/min) für einen Therapieabbruch. Ein passagerer Anstieg des Kreatininwertes NCI-Grad III zeigte sich bei einem zweiten Patienten. Nach oraler und intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Normalisierung des Parameters, konnte die Therapie nach vierwöchiger Behandlungspause bei normaler Kreatinin-Clearance (>60 ml/min) in unveränderter Dosierung fortgesetzt werden.

8/50 Patienten (16%) gaben geringe (NCI-Grad I) und 3/50 Patienten (6%) mäßige (NCI-Grad II) Sensibilitätsstörungen der Hände und/oder der Füße an. Nach fachärztlicher neurologischer Konsultation entschied man sich bei 3/50 Betroffenen (6%) mit mäßigen sensorischen Störungen NCI-Grad II für eine Dosisreduktion und bei 5/50 Patienten (10%) mit geringen Parästhesien NCI-Grad I für eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls.

Über eine subjektive Minderung der Hörqualität NCI-Grad I oder Tinnitus NCI-Grad II berichteten 9/50 Patienten (18%) bzw. 3/50 Patienten (6%). Als therapeutische Konsequenz ergab sich eine Dosisreduktion bei 5/50 Patienten (10%).

Zusätzliche laborchemische Veränderungen bei diesem Therapieprotokoll waren Hypomagnesiämien NCI-Grad III-IV (80%), Hypokaliämien NCI-Grad I (8%), Hypokalzämien NCI-Grad I-II (14%) bzw. Erhöhungen der Transaminasen (sGOT und sGPT) NCI-Grad I-II (98%) und NCI-Grad III (2%).

Ebenfalls traten Alopezien NCI-Grad I-II (6%), Gewichtsverluste NCI-Grad I (10%), eine Diarrhoe NCI-Grad I (2%), eine Störung der Geschmacksqualität NCI-Grad I (2%), eine hypertensive Krise NCI-Grad IV (2%), allergische Reaktionen der Haut NCI-Grad I und III (4%) sowie eine Hypotension bei orthostatischer Dysregulation NCI-Grad IV (2%) auf.

4.6 Überlebenszeiten

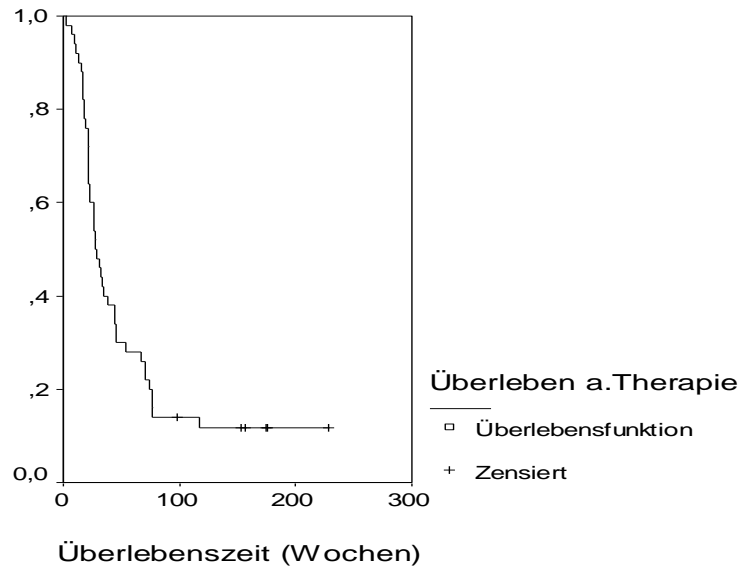


Abb. 4 Gesamtüberlebenszeit ab Therapiebeginn

Das mediane progressionsfreie Intervall lag bei 17 Wochen (Spannweite 0-228) für alle Patienten und bei 38 Wochen (Spannweite 17-228) für die Behandelten, die ein objektives Ansprechen zeigten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten lag bei 28 Wochen (Spannweite 2-228) (Abb. 4). Das mediane Gesamtüberleben seit Diagnosestellung des Vorliegens eines Stadium IV lag bei 74 Wochen (Spannweite 20-307).

4.7 Einflussgrößen auf die Überlebenszeit nach Therapiebeginn

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Schätzung und der univariaten Analyse des Log-Rang-Tests wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten untersucht. Das Alter vor Therapiebeginn, das Geschlecht, die Histologie des Primärtumors, der Breslow-Index, das Vorhandensein einer Ulzeration und die Lokalisation des Primärtumors stellten sich als nicht signifikant dar.

Dagegen hatte der Clark-Level einen signifikanten Einfluss ($p=0.035$) auf das Überleben (Tab. 17, Abb. 5), was aber in der Cox-Regressionsanalyse nicht bestätigt werden konnte ($p=0.121$).

Tab. 17 Einfluss demographischer Daten und Primärtumorcharakteristika auf die Überlebenszeiten

	n	Mediane Überlebenszeit (Spannweite)	p-Werte
Alter vor Therapiebeginn <50 Jahre ≥50 Jahre	34 16	31 (2-228) 26 (7-174)	p=0.489
Geschlecht Männlich Weiblich	29 21	29 (2-228) 23 (10-174)	p=0.824
Histologie Primärtumor SSM NM ALM Aderhaut Sonstige Okkult	19 5 6 1 11 8	26 (2-174) 23 (15-157) 21 (17-77) 38 29 (7-98) 32 (17-228)	p=0.666
Breslow-Index Unbekannt <2.0 mm 2.0-4.0 mm 4.0-6.0 mm >6.0 mm	18 11 10 7 4	31 (7-228) 22 (10-117) 44 (15-174) 26 (2-157) 22 (17-33)	p=0.391
Clark-Level Unbekannt I+II III+IV V	16 2 27 5	32 (17-228) 7 (7-28) 27 (2-174) 19 (17-33)	p=0.035
Ulzeration Ja Nein Unbekannt	12 9 29	23 (2-176) 26 (10-46) 35 (7-228)	p=0.168
Lokalisation Primärtumor Kopf/Hals/Gesicht Stamm Extremität Okkult Schleimhaut (vaginal/oral) Aderhaut	7 13 19 8 2 1	26 (2-70) 28 (11-117) 23 (7-174) 32 (17-228) 26 (26-76) 38	p=0.508

4.7.1 Clark-Level

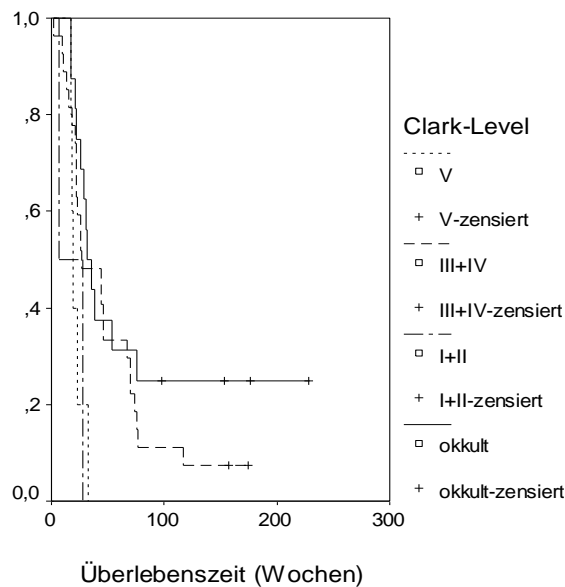


Abb. 5 Einfluss des Clark-Levels auf die Überlebenszeit

Die Analyse des Clark-Levels auf die Überlebenszeit (Abb. 5) der Patienten unter dem Cisplatin und Carboplatin-Therapie regime ergab einen p-Wert von 0.035 und zeigte damit einen signifikanten Einfluss auf die medianen Überlebenszeiten. Patienten (n=16), bei denen keine sichere Kenntnis über den Clark-Level vorlag, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 32 Wochen (Spannweite 17-228). Demgegenüber standen Patienten (n=2) mit Clark-Level I und II, die im Median sieben Wochen (Spannweite 7-28) überlebten. Patienten (n=27) mit Clark-Level III bis IV hatten eine mediane Überlebenszeit von 27 Wochen (Spannweite 2-174) und Patienten mit Clark-Level V (n=5) eine mediane Überlebenszeit von 19 Wochen (Spannweite 17-33). Mit einem mittels Cox-Regression ermittelten p-Wert von 0.121 kann diesem Einflussfaktor keine prognostische Bedeutung zugesprochen werden.

4.7.2 Weitere Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebenszeit

Die Anzahl der Metastasen vor dem Therapiebeginn, die Anzahl der Vortherapien, eine Dosisreduktion von Cisplatin und Carboplatin und der Einsatz von Amifostin stellten sich als nicht signifikant dar (Tab. 18).

Hingegen ergaben unsere Auswertungen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigen MIA-Ausgangs- und Verlaufswerten ($p=0.044$ und $p=0.012$) (Abb. 6 und 7). Ein ähnliches signifikantes Ergebnis zeigte sich bei der Analyse des Serum-LDH zu Beginn der Therapie ($p=0.023$) und während der Therapie ($p<0.0001$) (Abb. 8 und 9).

Tab. 18 Weitere Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

	n	Mediane Überlebenszeit in Wochen (Spannweite)	p-Werte
Ab Cisplatin/Carboplatin Therapiebeginn		28 (2-228).	
Ab Stadium IV		74 (20-307)	
Anzahl der Metastasen vor Therapiebeginn			$p=0.070$
1+2	21	44 (22-228)	
3+4	26	26 (10-157)	
>4	3	32 (7-46)	
Anzahl der Vortherapien			$p=0.679$
1+2	41	27 (2-228)	
3+4	9	32 (7-77)	
Dosisreduktion			$p=0.074$
Ja	19	46 (7-228)	
Nein	31	26 (2-174)	
Amifostin			$p=0.647$
Ja	9	46 (10-228)	
Nein	41	27 (2-176)	

4.7.3 Einfluss des Tumormarkers MIA vor Therapiebeginn auf die Überlebenszeit

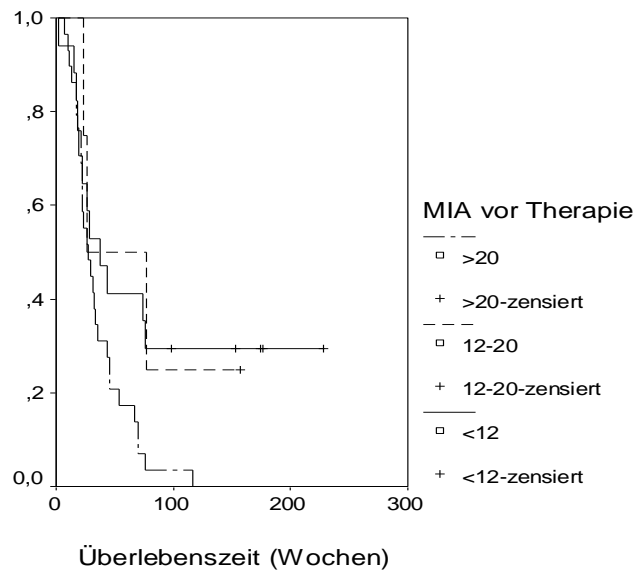


Abb. 6 Einfluss der Höhe des MIA-Ausgangswertes auf die Überlebenszeit

Der Tumormarker MIA stellt eine wichtige Größe bei der Tumornachsorge und beim Therapiemonitoring von Patienten mit malignem Melanom dar [23]. Er wurde als möglicher Einflussfaktor in die Überlebensanalysen einbezogen. Die Frage, ob ein erhöhter Tumormarker zu Beginn der Chemotherapie den erneuten Einsatz einer zytostatischen Therapie rechtfertigt bzw. erhöhte oder stark erhöhte Marker mit einer schlechten Prognose für den Patienten korrelieren, wurde analysiert. Patienten (n=17) mit normalem (cut-off: 8.8 ng/ml) bzw. leicht erhöhtem Tumormarker bis <12 ng/ml zu Therapiebeginn hatten eine mediane Überlebenszeit von 38 Wochen (Spannweite 2-228). Patienten (n=4) mit Erhöhungen zwischen 12-20 ng/ml hatten eine mediane Überlebenszeit von 26 Wochen (Spannweite 23-157) und Patienten (n=29) mit starken Erhöhungen der Werte von >20 ng/ml hatten eine mediane Überlebenszeit von 27 Wochen (Spannweite 7-117). Mit einem $p=0.044$ konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben der drei Patientensubgruppen in der medianen Überlebenszeit gezeigt werden (Abb. 6). Als eine unabhängige prognostische Variable konnte dieser Wert mit $p=0.568$ (Cox-Regression) jedoch nicht gewertet werden.

4.7.4 Einfluss der Höhe des Tumormarkers MIA während der Therapie auf die Überlebenszeit

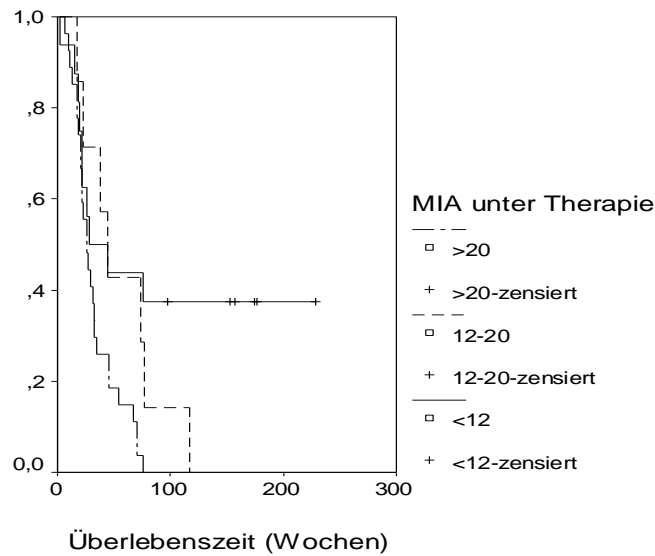


Abb. 7 Einfluss der Höhe des MIA-Verlaufes auf die Überlebenszeit

Bei Patienten ($n=16$) mit einem normalen (cut-off: 8.8 ng/ml) bzw. leicht erhöhtem MIA Wert <12 ng/ml wurde eine mediane Überlebenszeit von 28 Wochen (Spannweite 2-228), bei Patienten ($n=7$) mit Werten von 12-20 ng/ml wurde eine mediane Überlebenszeit von 44 Wochen (Spannweite 17-117) und bei einer starken Erhöhung des Wertes von >20 ng/ml ($n=27$) wurde eine mediane Überlebenszeit ab Therapiebeginn von 26 Wochen (Spannweite 7-76) gesehen. Bei einem $p=0.012$ zeigte sich dieser Zusammenhang signifikant (Abb. 7). Auch in diesem Fall konnte mittels des mittels Cox-Regressionsmodells ermittelten p -Wertes von 0.164 keine prognostische Aussage zwischen der Höhe des Tumormarkers im Verlauf und der Überlebenszeit unter dieser Therapie gefunden werden.

4.7.5 Einfluss der Höhe der LDH vor Therapiebeginn auf die Überlebenszeit

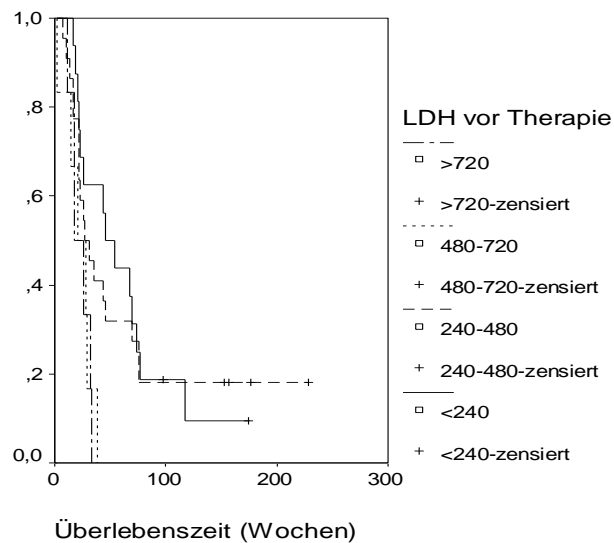


Abb. 8 Einfluss der Höhe des LDH-Ausgangswertes auf die Überlebenszeit

Bei normalen bzw. erhöhten LDH-Ausgangswerten konnte ein signifikanter Unterschied $p=0.023$ im Hinblick auf das mediane Überleben unter Cisplatin und Carboplatin in den einzelnen Gruppen beobachtet werden. Patienten ($n=16$) mit normalen LDH-Ausgangswerten bis 240 U/l zeigten eine mediane Überlebenszeit von 46 Wochen (Spannweite 17-174), Patienten ($n=22$) mit bis zu zweifach erhöhten Werten (480 U/l) lebten im Median 27 Wochen (Spannweite 7-228). Patienten ($n=6$) mit einem Anstieg des Wertes bis 720 U/l lebten im Median 21 Wochen (Spannweite 2-38) und Patienten ($n=6$) mit stark erhöhten Werten >720 U/l lebten im Median etwa 18 Wochen (Spannweite 11-33). Die multivariate Analyse (Cox-Regressionsanalyse) zeigte einen p -Wert von 0.905 (Abb. 8). Damit wurde eine prognostische Aussage des Faktors LDH ausgeschlossen.

4.7.6 Einfluss der Höhe der LDH während der Therapie auf die Überlebenszeit

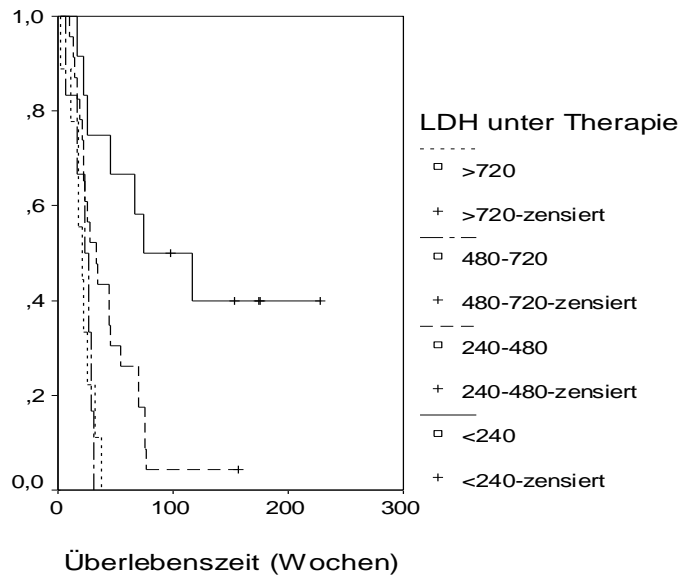


Abb. 9 Einfluss der Höhe des LDH-Verlaufes auf die Überlebenszeit

Zusätzlich interessierte die Verlaufsbeobachtung des LDH-Wertes unter der Chemotherapie. Patienten (n=12) mit Werten im Normbereich bis 240 U/l lebten im Median 74 Wochen (Spannweite 17-228) und Patienten (n=23) mit Werten bis 480 U/l im Median 33 Wochen (Spannweite 10-157). Des Weiteren wurden mediane Überlebenszeiten von 23 Wochen (Spannweite 7-31) mit LDH-Werten bis 720 U/l (n=6) und 21 Wochen (Spannweite 2-38) mit Werten von >720 U/l (n=9) festgestellt. Ersichtlich wird dabei ein hochsignifikanter Unterschied mit $p < 0.0001$ der einzelnen Gruppen in Bezug auf die mediane Überlebenszeit (Abb. 9). Prognostisch könnte die Aussage gemacht werden, dass erhöhte LDH-Enzymwerte im Therapieverlauf mit einer schlechten Prognose für den Patienten korrelieren. Die LDH-Werte unter dem Therapieschema können mittels Cox-Regression ermittelten p-Wert von 0.009 einen Prognosemarker darstellen.

5 Diskussion

Die Vielzahl der weltweit durchgeführten und letztlich negativen klinischen Studien beweisen, dass in den letzten Jahrzehnten trotz intensiver Bemühungen noch keine neue zytostatische Substanz einen wesentlichen Fortschritt gegenüber DTIC bei der systemischen Behandlung des metastasierten Melanoms gezeigt hat. Die Ergebnisse einer open-label, multizentrischen Phase-III-Studie mit ABI-007 (nab-Paclitaxel) gegenüber DTIC (Abraxis CA033) stehen allerdings noch aus.

Das Melanom ist ein immunogener Tumor, der von den Immunzellen erkannt und zielgerichtet bekämpft werden kann. Hier spielen neben den tumorreaktiven T-Lymphozyten auch B-Lymphozyten und NK-Zellen eine wichtige Rolle. Verschiedene Beispiele (Spontanremissionen, lange Latenzphasen zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten von Rezidiven oder Metastasen) belegen die Bedeutung immunologischer Faktoren in der Tumorabwehr und -progression dieser Erkrankung. Vermutlich zählt es daher (wenn auch die Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind) zu den relativ chemorefraktären Tumoren, das im Stadium der Fernmetastasierung nur im begrenzten Maße zytostatisch beeinflussbar ist.

DTIC ist nach wie vor das First-line-Zytostatikum mit einer durchschnittlichen Ansprechrate von 5-20% [2] ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Forschung konzentriert sich im Zuge der neuen Erkenntnisse über die Tumorbio­logie verstärkt auf den Einsatz immunologischer Verfahren und neuer synthetischer Moleküle, die eine zielgerichtete Blockade molekularer Zielstrukturen beim malignen Melanom bewirken. Dabei wurde der Begriff der gezielten Krebstherapie (engl. targeted therapy) geprägt. Allerdings konnte bisher weder durch den Einsatz von z.B. Tumorstoffen noch durch die Signaltransduktionsinhibitoren eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden. Jüngst hat sich jedoch die Immuntherapie mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab in der Behandlung des metastasierten Melanoms durchgesetzt [96]. Ipilimumab (Yervoy®) verlängert das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant und wurde kürzlich von der FDA für die Zweitlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem Melanom zugelassen. Dennoch wird den Betroffenen häufig die Teilnahme an experimentellen Protokollen, wie beispielsweise dieser hochdosierten platinbasierten Kombinationschemotherapie nahegelegt.

Das Hochdosiskonzept erlebte seinen Höhepunkt Ende der 1990er-Jahre, vor allem bei den Chemotherapie-sensiblen Neoplasien wie beispielsweise dem Mammakarzinom und dem Ovarialkarzinom. Realisierbar wurde es durch die Toxizitätsbegrenzenden Supportivmaßnahmen wie der autologen Blutstammzelltransfusion bzw. hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Während diese Therapieform aufgrund wissenschaftlicher Unregelmäßigkeiten und Kontroversen bzw. fehlendem Therapieerfolg (wie z.B. in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms) in Frage gestellt wurde, stellt sie noch heute bei den hoch malignen Lymphomen, dem multiplen Myelom und den akuten Leukämien eine akzeptierte Behandlungsmethode dar.

Die Idee für die hochdosierte platinbasierte Kombinationschemotherapie, und somit unser Therapieprotokoll, entstammte der Dosisintensitätstheorie von *Hryniuk et al.* [99] und den retrospektiven Analysen von *Levin&Hryniuk* beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom [117]. Die Umsetzung in die klinische Praxis erfolgte durch die Dosisescalation des Cisplatin, wovon man annahm, dass das fortgeschrittene Ovarialkarzinom mit höheren Ansprechraten und verlängertem rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben profitieren würde. Aufgrund seiner dosislimitierenden Toxizitäten wurde es durch das entsprechende Carboplatin ersetzt. Das Behandlungskonzept wurde zunächst vielversprechend bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom umgesetzt. Mit Carboplatin 300 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 50 mg/m² i.v. (d 2, 3) erzielte man ein objektives Ansprechen bei 62% [122] sowie bei der Dosisescalation des Carboplatins (300-400 mg/m²) (d1) und des Cisplatin (50-100 mg/m²) (d2) eine komplette Remission bei 22% der Patientinnen [152]. Allerdings relativierten sich die positiven Ergebnisse, nachdem sich bei einer 2003 publizierten prospektiv randomisierten Phase-III-Studie mit Carboplatin 300 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d2) gegenüber dem Standardtherapieregime mit Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d2) keine signifikanten Unterschiede in den Ansprechraten (OR 38% vs. 44%, p=0.308), dem rezidivfreien Überleben (23.1 Monate vs. 29.7 Monate, p=0.88) und dem Gesamtüberleben (43.0 Monate vs. 41.2 Monate, p=0.75) ergaben [49].

Dieses Resultat stellte das Hochdosiskonzept in Frage. Dennoch stand das Thema Dosisintensitätssteigerung über Jahre hinweg im Mittelpunkt klinischer Studien und Diskussionen in der gynäkologischen Onkologie [127, 145].

Mit dem Ziel der Verbesserung der Wirksamkeit, wurde die Dosiseskaltion auch bei anderen platinsensiblen Tumoren wie dem metastasierten Urothelkarzinom verwirklicht. Im Rahmen einer Phase-II-Studie mit Carboplatin 200 mg/m² i.v. (d1), Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d1) und Methotrexat 250 mg/m² i.v. (d1) ergab sich trotz einer Verlängerung des objektiven Ansprechens mit 30 Monaten kein Unterschied in der Remissionsrate mit 41% gegenüber der durchschnittlichen Remissionsrate der Zweierkombination mit Cisplatin und Methotrexat von 40-60% [168]. Ähnlich verhielt es sich bei dem Behandlungsprotokoll mit Carboplatin 350 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 50 mg/m² i.v. (d1) beim fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Kopfes bzw. Halses. Hier unterschied sich die objektive Ansprechrage mit 38% [46] nicht wesentlich von den mittleren Remissionsraten einer Cisplatin-Monotherapie bzw. einer Carboplatin-Monotherapie mit 18-40% bzw. 24-26% [147]. Bei der kombinierten Anwendung von Carboplatin 350 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 50 mg/m² i.v. (d1) beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigte sich ebenfalls nur eine begrenzte Wirksamkeit. Das objektive Ansprechen lag bei 13% [114].

Diese Ergebnisse dokumentieren, dass sich bis zu diesem Zeitpunkt bis auf den Zuegewinn einzelner Langzeitüberlebender [46, 168], keine wesentlichen Behandlungserfolge durch eine Dosissteigerung ergaben.

Es warf sich die Frage auf, inwieweit die hochdosierte platinbasierte Kombinationschemotherapie bei systemisch vorbehandelten Melanompatienten im Stadium IIIC bzw. IV übertragbar und effizient ist, da sich das Melanom durch seine Biologie, seine Resistenz- (z.B. Cisplatinresistenz [24, 118] und Kreuzresistenz gegenüber Carboplatin [126]) und Mechanismen der Tumorprogression wesentlich von den bereits genannten Tumorentitäten unterscheidet. Zusätzlich deuteten einige Studienergebnisse mit hochdosiertem Cisplatin beim metastasierten Melanom nicht auf ein lineares Dosis-Wirkungsverhältnis (OR 14.2% und OR 22.7% [136] bzw. OR 16.3% und 23.3% [78]) hin. Daher galt es, diese Punkte kritisch zu hinterfragen und die Effektivität der platinbasierten Hochdosistherapie beim metastasierten Melanom zu bewerten.

Die Anzahl der weltweit durchgeführten Second-line Therapiestudien beim metastasierten Melanom war bis zum Zeitpunkt unserer Analysen noch sehr begrenzt. Das änderte sich jedoch in den letzten Jahren im Zuge der rasanten Entwicklung von neuen vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten, deren Wirksamkeit in der Mono- bzw. Kombinations-therapie untersucht wurde.

Eine Zweit- bzw. Mehrlinienmono- bzw. Polychemotherapie für das maligne Melanom im Stadium IV ist schwierig, da viele Zytostatika bei vorbehandelten Patienten keine bzw. nur eine geringe Aktivität zeigen. Ein Beispiel stellt das im Rahmen einer Phase-II-Studie geprüfte albumingebundene Paclitaxel (Abraxane®) dar. Es zeigte bei chemo-naiven Patienten ein objektives Ansprechen von 21.6%, bei systemisch vorbehandelten Patienten aber lediglich ein Ansprechen von 2.7% [92]. Das progressionsfreie Intervall und mediane Gesamtüberleben waren indes mit 4.5 und 9.6 Monaten in der First-line Therapie bzw. 3.5 und 12.5 Monaten in der Second-line Therapie länger gegenüber einer DTIC- oder Temozolomid Erstlinientherapie (1.5 bzw. 1.9 Monate und 6.4 bzw. 7.7 Monate) [132]. Die Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Ähnlich verhielt es sich bei der Zytostatikatherapie mit Vinblastin 6 mg/m² i.v. (d1) und Carboplatin 450 mg/m² i.v. (d1). Dort lag das Ansprechen in der chemo-naiven bzw. in der systemisch vorbehandelten Gruppe bei 29% bzw. 12%. Beim rezidivfreien Überleben von jeweils 4 Monaten waren keine Unterschiede zu erkennen [103].

Eine retrospektive Analyse von zehn Phase-II-Studien bei Patienten mit metastasiertem Melanom, die eine Zweitlinien- gegenüber Erstlinientherapie (Chemotherapie oder Vakzine) erhalten hatten, ergab ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil. Ausschließlich chemo-naive Patienten, die sich einer „biologischen“ Behandlungsmethode unterzogen hatten, zeigten gegenüber den chemorefraktären Patienten einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben ($p=0.02$) [4].

Aufgrund dieser unbefriedigenden Erkenntnis waren die ersten Ergebnisse der platinbasierten Kombinationstherapie bei 15 vorbehandelten Stadium IV Melanompatienten mit einer objektiven Ansprechrates von 26.4% [86] durchaus motivierend. Überzeugend waren letztendlich die Unterschiede der medianen Dauer des objektiven Ansprechens mit 7.1 Monaten gegenüber 4.0 Monaten und die Unterschiede der medianen bzw. mittleren Überlebenszeit mit 12.5 Monaten gegenüber 10.0 Monaten bei der hochdosierten Cisplatinchemotherapie in Kombination mit WR-2721 [77, 86].

Untermuert wurde dieses vielversprechende Resultat durch die Ergebnisse der bis dahin im Rahmen von verschiedenen Phase-II-Second-line Studien untersuchten Monosubstanzen beim metastasierten Melanom. Sie verfügten entweder über keine Aktivität, wie beispielsweise die Zytostatika Treosulfan [141], Vinorelbin [182] oder Oxaliplatin [123], oder sie lag unter 10%, wie bei Paclitaxel [187], pegyliertem liposomalem Doxorubicin [63] oder Karenitecin [43].

Bei einer Cystemustin-Monotherapie mit 90 mg/m² i.v. (und im Anschluss an drei Zyklen mit 60 mg/m² i.v.) in der First- bzw. Second-line Behandlung von Patienten mit metastasiertem Melanom wies man zunächst mit 5/44 partiellen Remissionen (11%) mit mittlerer Ansprechdauer von 6.0 Monaten eine begrenzte Aktivität nach [41]. Hingegen erzielte man in einer anschließenden Phase-II-Second-line Studie mit Cystemustin 60 mg/m² i.v. mit einem objektiven Ansprechen von 13.6% bei 22 Patienten, einer medianen Dauer des objektiven Ansprechens mit 10 Monaten und einem Gesamtüberleben mit 11.0 Monaten bei Respondern, ein vielversprechenderes Ergebnis [173].

Die Polychemo- und Immuntherapien mit Zytokinen erfüllten in der Zweitlinientherapie beim metastasierten Melanom ebenfalls nicht die in sie gesetzten Hoffnungen. Während bei der DBCT- (Dartmouth-Schema) Polychemotherapie bei chemonaiven Patienten die durchschnittliche Ansprechrate bei 18.5-31.9% lag [75], konnte in der Second-line Behandlung bei keinem der 17 mit DTIC (+Tamoxifen) vorbehandelten Patienten eine Wirksamkeit nachgewiesen werden [156].

Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Paclitaxel 100 mg/m² i.v. (d1) gegenüber Paclitaxel 80 mg/m² i.v. (d1) und Carboplatin 200 mg/m² i.v. (d1) wurde infolge einer Remissionsrate (<10%) beendet. Beim rezidivfreien Überleben von jeweils 1.8 Monaten und Gesamtüberleben von 6.9 Monaten und 7.2 Monaten waren keine Unterschiede zu erkennen [187]. Das objektive Ansprechen von 26% bei 31 Patienten in einer Folgestudie mit Paclitaxel 100 mg/m² i.v. (d1) und Carboplatin AUC=2 i.v. (d1, 8, 15) [158] war der Anlass, diese Zytostatikakombination nachfolgend im Rahmen klinischer Studien, wie beispielsweise mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib, zu überprüfen [65, 89].

Die Immuntherapie mit rekombinanten IFN- α -2a und rekombinanten IL-2 brachte mit einer objektiven Ansprechrate (<10%), einem progressionsfreien Intervall von 2 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 6 Monaten ebenfalls nicht den gewünschten Behandlungserfolg [60].

Aus diesem Grund ist die Wirksamkeit der hochdosierten Platinkombinationstherapie mit 14.2% unser 42 auswertbaren Patienten im Stadium IIIC und IV als zufriedenstellend zu bewerten. Da es sich jedoch um die Resultate einer Phase-II-Studie ohne randomisierte Vergleichsgruppe handelt, sind die Ergebnisse nur begrenzt aussagekräftig.

Die Studiendaten der verschiedenen Mono- und Polychemotherapieregime in Kombination mit Zytokinen bzw. gezielten Therapiemethoden bei Patienten mit metastasiertem Melanom ließen ebenfalls keine verbesserte Effizienz und keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben erkennen. Die Zytostatikatherapie mit Vinorelbin 30 mg/m² i.v. (d1), Carboplatin 450 mg/m² i.v. (d1) und IL-2 9 MIU/d s.c. (d2-5, d9-12) [180] enttäuschte im Vergleich zur Zweierkombination mit Vinorelbin 30 mg/m² i.v. (d1, 15) und IL-2 9 MIU/d s.c. (d2-6, d16-19) (OR 4.5% vs. 9.1%, PFI 1.8 Monate vs. 2.9 Monate, medianes Gesamtüberleben 7.2 Monate vs. 9.1 Monate) [79].

Durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren, von denen man sich einen durchgreifenden Fortschritt erhoffte, konnte bislang auch kein nachhaltiger Erfolg, wie beim Bronchialkarzinom oder Nierenzellkarzinom, erzielt werden. In einer der bisher größten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie konnte die Wirksamkeit einer Zweitlinienchemotherapie mit Paclitaxel 225 mg/m² i.v. (d1) und Carboplatin AUC=6 i.v. (d1) durch die zusätzliche Gabe von Sorafenib 400 mg p.o. (2x d2-19), einem Multikinaseinhibitor, im Vergleich zu Plazebo p.o. (2xd 2-19) mit einem Ansprechen von 12% gegenüber 11% nicht verbessert werden (p=1.0). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben (4.3 Monate vs. 4.4 Monate, p=0.49) und im medianen Gesamtüberleben (10.5 Monate vs. 10.5 Monate, p=0.92) [89]. Zum gleichen Ergebnis kam man in der von *Flaherty et al.* durchgeführten randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit Paclitaxel 225 mg/m² i.v. (d1), Carboplatin AUC=6 i.v. (d1) und Sorafenib 400 mg p.o. (2xd 2-19) vs. Plazebo p.o. (2xd 2-19). Dort konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im objektiven Ansprechen (OR 18% vs. 16%, p=0.48), progressionsfreien Intervall (4.9 Monate vs. 4.1 Monate, p=0.12) und medianen Gesamtüberleben (11.1 Monate vs. 11.3 Monate) bestimmt werden [65].

So intensiv die gezielten Therapieansätze derzeit erforscht werden, so wenig konnte sich bisher eine der Substanzen in der Monotherapie und in Kombination mit verschiedenen Zytostatika in der Zweitlinientherapie nachhaltig durchsetzen (Tab. 9).

Bortezomid, ein Proteasom-Inhibitor, überzeugte in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² i.v. (d1) und Carboplatin AUC=6 i.v. (d2) mit 2/17 Remissionen (11.8%), einem medianen progressionsfreien Intervall von 3.2 Monaten und medianem Gesamtüberleben von 7 Monaten nicht [40].

Thalidomid, ein synthetisches Derivat der Glutaminsäure, hemmt proangiogene Faktoren (VEGF und bFGF) und damit die Angiogenese. Es bewährte sich in Kombination mit IFN- α -2b 3MIU/3x/Woche s.c. mit 1/15 Remissionen (6.6%), einer medianen progressionsfreien Zeit von 1.8 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 4.7 Monaten ebenfalls nicht [170].

Ein ähnliches Resultat wurde bei der Behandlung mit dem Thalidomid-Analogen, Lenalidomid, erzielt. In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-II-III-Studie wurden Lenalidomid 25 mg/d p.o. (d1-21+ Plazebo d22-28) bzw. Plazebo p.o. (d1-28) verabreicht. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im objektiven Ansprechen (OR 5.3% vs. 5.8%, $p=0.82$), rezidivfreiem Überleben (3.0 Monate vs. 2.1 Monate, $p=0.19$) und Gesamtüberleben (5.9 Monate vs. 7.4. Monate, $p=0.32$) [58].

Plitidepsin ist eine bisher u.a. beim Multiplen Myelom eingesetzte Substanz. Dieses zyklische Depsipeptid mit proapoptotischer, antiproliferativer Wirkung wurde im Rahmen einer Phase-II-Second-line Studie überprüft und zeigte mit einer objektiven Ansprechrate von 5.7% bei 35 Patienten nur eine begrenzte Wirksamkeit und keine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit 1.3 Monaten und 3.5 Monaten [57].

Tasisulam, eine Acyl-Sulfonamid Verbindung, deren Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, vermittelt vermutlich den intrinsischen mitochondrialen Zelltod und induziert dadurch die Apoptose. Dieser Wirkstoff weckte das Interesse, da es in einer Phase-II-Studie mit C_{max} 420 $\mu\text{g/ml/kg}$ i.v. (d1) bei 68 systemisch vorbehandelten Melanompatienten im Stadium IV eine objektive Ansprechrate von 11.8%, ein medianes Gesamtüberleben von 9.6 Monaten sowie ein vertretbares Nebenwirkungsprofil unter Beweis gestellt hatte [108]. Aktuell wird Tasisulam im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie gegenüber Paclitaxel 80 mg/m^2 i.v. (d1, 8, 15) bei DTIC- bzw. Temozolomid vorbehandelten Patienten geprüft.

Das letzte Beispiel zeigt, dass die Zukunft trotz anfänglicher Rückschläge in den gezielten Behandlungsmethoden, so auch der Gen-Mutationsanalyse, und den immunologischen Therapieansätzen liegen wird.

Vielversprechende Phase-I-II-Ergebnisse des BRAF-Gen-Mutations-Hemmers RO5185426 [RG7204; PLEXXIKON; PLX4032] stellten *Flaherty et al.* beim ASCO-Meeting 2009 vor. Das BRAF-Gen, das bei etwa 40-60% Prozent aller Primärtumoren eines Melanoms und Metastasen gefunden wird, kodiert eine Kinase, die durch

RO5185426 inhibiert wird. Etwa 80% Prozent der 32 Patienten zeigten eine partielle oder komplette Remission, zahlreiche Patienten eine Stabilisierung der Tumorerkrankung, wenn bei ihnen zuvor eine V600E-Mutation des BRAF-Gens nachgewiesen wurde [66]. Auf dem internationalen Forschungskongress der Society of Melanoma Research im November 2010 in Sydney wurden die Ergebnisse der Phase-II-Second-line Studie (BRIM2) mit RO5185426 präsentiert, mit entsprechend hohen Ansprechraten wie in der Vorgängerstudie. Bei 132 BRAF-V600E-Mutation positiven, systemisch vorbehandelten Patienten lagen die objektive Ansprechrate bei 52% und die Stabilisierung der Erkrankung bei 30%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6.2 Monate und damit ca. 2 Monate länger als üblicherweise [161]. Derzeit vergleicht eine Zulassungs-Phase-III-Studie (BRIM3) RO5185426 gegenüber DTIC. Die vollständigen Ergebnisse werden voraussichtlich beim ASCO 2011 im Juni in Chicago erwartet. Eine Interimsanalyse der Firma Roche ergab, dass die BRIM3-Studienziele, Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens bei chemo-naiven Melanompatienten im Stadium IV erreicht wurden.

Eine weitere innovative immunologische Behandlungsstrategie ist, wie zu Beginn der Diskussion bereits erwähnt, der Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab. Ipilimumab verlängert das Ein- (45%) und Zwei-Jahres-Überleben (23%) von Patienten mit metastasiertem Melanom signifikant, ohne ein bemerkenswertes Tumoransprechen. In einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (MDX 010-20) mit Ipilimumab 3 mg/m² i.v. und gp100-Plazebo s.c. gegenüber Ipilimumab 3 mg/m² i.v. und gp100-Vakzine s.c. gegenüber Ipilimumab-Plazebo i.v. und gp100-Vakzine s.c. bei HLA-A*0201 positiven Patienten gelang der Durchbruch. Beim primären Endpunkt Gesamtüberleben lag der Medianwert unter Ipilimumab in der Monotherapie bei 10.1 Monaten, unter der Kombination bei 10.0 Monaten sowie unter den Vakzinen in der Monotherapie bei 6.4 Monaten. Die Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der aktiven Einzelimpfung waren signifikant ($p=0.003$ und $p<0.001$). Auch im Hinblick auf das Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben war der Antikörper signifikant überlegen. Es gab keinen Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der alleinigen Gabe von Ipilimumab ($p=0.76$). Die gp100-Vakzine hatten keinen Einfluss auf das Überleben [96]. Ipilimumab (Yervoy®) steht seit seiner Zulassung für die Zweitlinienbehandlung z.B. HLA-A*0201 positiver Patienten mit metastasiertem Melanom zur Verfügung.

Bisher kann anhand der in der Tabelle 8 und 9 zusammengefassten Phase-II-und-III Second-line Studienergebnisse festgehalten werden, dass keine der zytostatischen Einzelsubstanzen, Zytostatikakombinationen und Immuntherapien mit Zytokinen (in Kombination mit gezielten Behandlungsverfahren) einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben mit durchschnittlich 3-4 Monaten bzw. 6-8 Monaten bei Melanompatienten im Stadium IV gebracht haben. Eine Ausnahme und Lichtblick stellen allerdings derzeit RO5185426 und Ipilimumab dar.

Unsere Überlebensanalysen reihen sich mit einer medianen progressionsfreien Zeit von 4.2 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 7.0 Monaten in diese Bilanz ein. Daraus ergibt sich unser Fazit:

Eine Verlängerung des rezidivfreien (Gesamt-)Überlebens konnte durch die hochdosierte platinbasierte Kombinationschemotherapie in der Zweitlinientherapie des metastasierten Melanoms nicht erzielt werden. Ermutigend sind allerdings die mediane Dauer des objektiven Ansprechens mit 9.5 Monaten und zwei Patienten mit einer kompletten Remission, die sich nach insgesamt 176 bzw. 228 Wochen nach Beendigung der Therapie in gutem Allgemeinzustand in der ambulanten Nachsorge befinden. Hinzu kommt die Hälfte der Patienten (20%), die eine Stabilisierung der Erkrankung erfahren hat. Positive Bewertung sollte ebenfalls der Rückgang viszeraler Tumormanifestationen (Lunge, Nebenniere, Darm) finden. Diese Tatsachen würden unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und Therapiewunsches des Patienten dafür sprechen, diese Zytostatikakombination anzubieten, da vereinzelt Betroffene davon profitieren könnten.

Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Temozolomid und Cisplatin gegenüber einer Temozolomid-Monotherapie konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtansprechens zeigen (29% vs. 26%, $p=0.695$). Eine Subgruppenanalyse ergab jedoch, dass Patienten mit Weichteilmetastasen signifikant besser ansprachen [14]. Ein solches Ergebnis ergab sich (da es nicht Bestandteil der Untersuchungen war) nicht aus unseren Auswertungen, denen der Vorgängerstudie [86] und der hochdosierten Cisplatinchemotherapie mit WR-2721 [77]. Eine Remission trat sowohl bei Weichteil-, Lymphknoten- als auch viszerale Metastasen auf.

Neben den Überlebensanalysen konzentrierten wir uns auf das Nebenwirkungsprofil der hochdosierten platinbasierten Kombinationschemotherapie. Die hämatologischen Toxizitäten standen bei *Güven et al.* [86], in unseren Auswertungen, beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und anderen Tumorentitäten sowie vergleichbaren Second-line Polychemotherapien wie bei *Jelić et al.* [103] im Vordergrund und waren in der Regel dosisabhängig- und limitierend.

Die Ursache dafür war der Ersatz des Cisplatins durch Carboplatin (im Rahmen der Dosisescalation) in äquieffektiver (höherer) Dosierung mit beispielsweise 200 mg/m² beim metastasierten Melanom [86] und Urothelkarzinom [168] oder 300 mg/m² beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom [49].

Bei *Güven et al.* kam es ausschließlich zu einer zweimaligen Verlängerung des therapiefreien Intervalls bei einer Thrombozytopenie (<100.000/μl) und zu keiner Dosisreduktion und keinem Therapieabbruch infolge einer Myelosuppression [86]. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Abteilung eine Dosismodifikation bei 2/50 Patienten (4%) mit einer Leukozytopenie NCI-Grad IV, bei 4/50 Patienten (8%) mit einer Thrombozytopenie NCI-Grad IV und bei 5/50 Patienten (10%) mit einer Anämie NCI-Grad III-IV veranlasst. In einer Vergleichsstudie unter der platinbasierten Hochdosistherapie wie bei *Piccart et al.* war eine Myelosuppression mit Neutrozytopenie WHO-Grad IV und Thrombozytopenie WHO-Grad IV ein komplizierender Faktor. Bei 45% der 33 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom führten sie zu einer Verschiebung des Behandlungszyklus oder einer Dosisreduktion. Hier zeigte sich zusätzlich ein Fall einer Sepsis [152]. Ähnliches ergaben die Toxizitätsanalysen dieses Therapieregimes bei anderen Tumorentitäten.

Eine dosislimitierende Granulozytopenie WHO-Grad III-IV und eine Thrombozytopenie WHO-Grad III-IV traten mit jeweils 32% bei 21 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Kopfes bzw. Halses auf [147].

Eine Leukozytopenie WHO-Grad ≥III und eine Thrombozytopenie WHO-Grad ≥III zeigten sich bei 23% bzw. 36% der 76 Behandelten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Zusätzlich kamen eine tödliche Hämorrhagie und Infektion erschwerend hinzu [114]. Hämatologische Toxizitäten WHO-Grad III-IV entwickelten 50% der 55 Patienten (pro Zyklus) mit metastasiertem Urothelkarzinom bei der Therapie mit Carboplatin 200 mg/m² i.v. (d1), Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d1) und Methotrexat 250 mg/m² i.v. (d1). Zwei tödliche septische Ereignisse waren hier zu verzeichnen [168].

In einer pharmakokinetischen Phase-I-Studie bei 38/41 vorbehandelten Patienten (92%) mit unterschiedlichen soliden Tumoren war die Myelotoxizität ebenfalls maßgeblich. In den Analysen konzentrierte man sich u.a. auf die Auswirkung einer Dosisescalation von Carboplatin (160-400 mg/m² i.v.) bei einer Standarddosis von Cisplatin (50 mg/m² i.v.) auf die Veränderung der hämatologischen Parameter (Leukozyten und Thrombozyten). Die maximale Dosis von Carboplatin 400 mg/m² i.v. und Cisplatin 50 mg/m² i.v. wurde komplikationslos toleriert. Eine signifikant höhere Hämatotoxizität mit schwerwiegender Thrombozytopenie (p<0.001) ereignete sich hingegen bei sieben von acht Patienten bei der Applikation von Carboplatin mit 280 mg/m² i.v. (d1) gefolgt von Cisplatin 25 mg/m² i.v. (d1-3) (=75 mg/m²). Ein Patient mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom verstarb trotz Thrombozytensubstitution in Folge einer oberen gastrointestinalen Blutung [175]. Anhand dieser Beobachtung werden die dosislimitierenden, myelosuppressiven (z.T. sich potenzierenden) Eigenschaften dieser Zytostatikakombination deutlich. Durch unser konsequentes supportives Management mit Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, der Substitution von Blutbestandteilen, der frühzeitigen Dosismodifikation und Verlängerung des therapiefreien Intervalls, konnte schwerwiegenden hämatotoxischen Nebenwirkungen, septischen Ereignissen oder Hämorrhagien, wie bei Vergleichsstudien unter der platinbasierten Hochdosistherapie oder, wie im Folgenden demonstriert, bei anderen Second-line Therapien beim metastasierten Melanom, begegnet werden.

Hier sollte noch einmal auf die supportive orale Prednisolonstoßtherapie mit 50 mg bzw. 100 mg eingegangen werden. Sie kam in unserer Klinik gezielt zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie sowie Chemotherapie induzierten Pan- bzw. Thrombozytopenie zur Anwendung. Ihr Gebrauch ist allerdings umstritten und nicht evidenzbasiert und sollte im Allgemeinen nur so restriktiv wie möglich in der Palliation, wie z.B. zur Ödemreduktion bei Lymphangiosis carcinomatosa pulmonum, Stimmungsaufhellung oder Fiebersenkung eingesetzt werden.

So kam es beispielsweise bei 2/50 unserer Patienten (4%) durch die Gabe von Neupogen® 48 Mio IE/d s.c. bzw. 30 Mio IE/d s.c. und der antibiotischen Abschirmung, bei einer Agranulozytose 0/nl (NCI-Grad IV) und einer Leukozytopenie 0.69/nl (NCI-Grad IV) mit respiratorischem Infekt, zu keiner febrilen Neutropenie wie bei *Yoon et al.* [185] bzw. keinem septischen Schock mit Todesfolge aufgrund einer febrilen Neutropenie wie bei *Whitehead et al.* [182]. Zwei folgenschwere Infektionen mit septi-

schem und tödlichem Verlauf wie bei *Hauschild et al.* traten ebenfalls nicht auf [89]. Petechiale Blutungen der Haut und eine Epistaxis entwickelte 1/50 unserer Patienten (2%) bei einer Thrombozytopenie NCI-Grad IV. Diese Symptomatik war nach zwei Thrombozytentransfusionen und Verlängerung der Therapiepause vollständig rückläufig. Die Behandlung konnte nach einer Dosisreduktion fortgesetzt werden. Hingegen musste ein Patient bei *Hainsworth et al.* bei selber Klinik die Behandlung beenden [87]. Zu einer intracerebralen Blutung mit Todesfolge wie bei *Hauschild et al.* [89] kam es bei unserem Therapieprotokoll ebenso nicht.

Zwei Möglichkeiten zur Reduktion der Myelotoxizität der hochdosierten platinbasierten Kombinationschemotherapie wurden in Betracht gezogen.

Waterhouse et al. schlugen die Applikation von Carboplatin am Tag 1 und Cisplatin am Tag 3 als möglichen Lösungsansatz vor [181]. Dieser Entwurf wurde jedoch nicht umgesetzt. Aufgrund der hohen *in vitro* Aktivität gegenüber verschiedenen Melanomzelllinien [134] stand Oxaliplatin zur Diskussion, in Kombination mit Cisplatin eingesetzt werden zu können, da es sich durch eine geringere Myelosuppression im Vergleich zu Carboplatin auszeichnet. Die Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Studie ergaben ein vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil mit einer Fatigue-Symptomatik NCI-Grad II (20%), einer Neuropathie NCI-Grad II (30%) und einer Diarrhoe NCI-Grad III (10%) allerdings ohne objektives Ansprechen, so dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde [123].

4/50 Patienten (8%) unserer Abteilung mussten mit stark ausgeprägtem Erbrechen NCI-Grad III unter dem Cisplatin- und Carboplatinregime die Behandlung nach dem ersten Zyklus abbrechen. Bei weiteren 26/50 Patienten (52%) zeigte sich schwächer ausgeprägtes Erbrechen NCI-Grad I-II. Die antiemetische Medikation mit Dexamethason und einem Serotonin-5HT₃-Antagonisten war daher, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei *Güven et al.* [83], nicht bei allen Patienten zufriedenstellend. Ähnlich war die gastrointestinale Unverträglichkeit der platinbasierten Hochdosistherapie in Vergleichsstudien. *Piccard et al.* berichteten von einer Emesis WHO-Grad III bei 66% der 33 Patientinnen, vermutlich bedingt durch eine unzureichende antiemetische intravenöse Medikation mit Lorazepam, Metoclopramid oder Haloperidol (\pm Dexamethason) [152]. Bei *Trump et al.* trat eine Emesis WHO-Grad I-III bei 80% der 41 Behandelten bei der antiemetischen Begleitmedikation mit Metoclopramid 2 mg/kg i.v. (vor und 2h, 4h, 6h nach Applikation

der Chemotherapie) oder der Kombination aus Haloperidol 1-2 mg i.m. und Lorazepam 1-2 mg i.m. (vor und alle 4h nach der Therapie) auf [175]. Eine Emesis/Nausea WHO-Grad IV schilderten *Dittrich et al.* bei 1/20 Patienten (5%), wobei die eingesetzte antiemetische Begleitmedikation keine Erwähnung fand [48].

Durch die Dreifachtherapie mit dem Neurokinin-1-Rezeptorantagonist Aprepitant (Emend®), wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen, wäre aller Voraussicht nach die Verträglichkeit verbessert worden. Diese Vermutung findet Bestätigung bei der Metaanalyse von vier randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien. Ausgewertet wurden 1527 Patienten die ein cisplatinhaltiges Schema erhielten und 192 Patienten eine Behandlung mit Carboplatin bzw. 153 mit Oxaliplatin. Unter Emend® waren die Nausea und/oder Emesis gut kontrollierbar. Im Vergleich zur alleinigen Emesis-Prävention mit Ondansetron (Zofran®) und Dexamethason, verbesserte die Zugabe von Aprepitant (d1) 125 mg, (d2) 80 mg und (d3) 80 mg p.o. die vollständige Emesis-Kontrolle in den ersten fünf Tagen bei fast allen platinhaltigen Schemata signifikant (Cisplatin $p < 0.0001$, Carboplatin $p = 0.019$) [84]. Aprepitant wurde jedoch erst im Jahre 2006 in die aktualisierten Leitlinien der MASCC und der ASCO aufgenommen [139]. Zu berücksichtigen ist, dass sich der Behandlungszeitraum mit dem Cisplatin- und Carboplatinregime in unserer Klinik von August 2001 bis September 2004 erstreckte und Emend® daher noch nicht Bestandteil unseres Therapieprotokolls war.

Mit Fosaprepitant (Ivemend® 150 mg) steht seit Herbst des letzten Jahres ein innovatives parenterales Medikament als Einmalgabe, ohne erforderliche orale Gabe von Aprepitant, zur Verfügung. Es dient der Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener auf Cisplatin basierender Chemotherapie sowie bei moderat emetogener Chemotherapie. Es wurde bisher in einer Dosierung von 115 mg am Tag 1 der Chemotherapie intravenös verabreicht, gefolgt von 80 mg Emend® p.o. an den Tagen 2 und 3. Allerdings zeichnete sich in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie bisher kein Vorteil in der Emesisprophylaxe dieses Wirkstoffes mit Ondansetron und Dexamethason gegenüber Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason ab [85].

Verglichen mit anderen in der Zweit- und Mehrlinientherapie eingesetzten Zytostatika(kombinationen) beim metastasierten Melanom waren die gastrointestinalen Toxizitäten

(Nausea/Emesis) je nach emetogenem Potential der eingesetzten zytostatischen Substanz unterschiedlich. Eine wesentliche Rolle spielte dabei die im Therapieprotokoll festgelegte Begleitmedikation. Bei *Atzpodien et al.* trat beispielsweise bei 87% der 91 Behandelten keine Übelkeit und/oder Erbrechen WHO-Grad III-IV auf [11]. Im Gegensatz dazu schilderten *Propper et al.* eine Nausea und/oder Emesis NCI-Grad III bei 8.5% der 35 Patienten [156].

Die renalen Nebenwirkungen spielten bei der hochdosierten platinbasierten Kombinationschemotherapie in der Vorgängerstudie, in unseren Analysen und beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sowie bei anderen Tumorentitäten eine untergeordnete Rolle. So war bei *Güven et al.* eine Einschränkung der Kreatinin-Clearance (<60 ml/min) bei 2/15 Patienten (13.3%) ausschlaggebend für eine Dosisreduktion. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins WHO-Grad \geq II wurde bei keinem der 15 Patienten bei der intravenösen Prä- und Posthydratation mit Kochsalzlösung registriert [86].

Gegen die Fortsetzung der Cisplatin- und Carboplatintherapie entschied man sich hingegen bei 1/50 unserer Patienten (2%) mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance (<60 ml/min) und persistierend erhöhtem Serum-Kreatinin NCI-Grad III trotz vierwöchiger Behandlungspause (womöglich bei vorbestehender diabetischer Nephropathie). Zu einem passageren Anstieg des Serum-Kreatinins NCI-Grad III kam es bei einem zweiten Patienten, der die Therapie nach einer oralen und intravenösen Flüssigkeitszufuhr sowie einer Kreatinin-Clearance (>60 ml/min) nach vierwöchiger Behandlungspause in unveränderter Dosierung fortsetzen konnte. Nach dem Folgezyklus trat kein derartiger Serum-Kreatinin-Anstieg erneut auf. Die Nierenfunktionsparameter wurden bei allen Patienten engmaschig kontrolliert und nur bei einer Kreatinin-Clearance (>60 ml/min) die Platinkombinationstherapie appliziert. Dennoch war eine reversible Nephrotoxizität mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins NCI-Grad I bei 20/50 Patienten (40%) und NCI-Grad II bei 23/50 Patienten (46%) unserer Klinik zu verzeichnen, die einer intensiven Serum-Kreatinin und renalen Clearance-Kontrolle bedurften.

Insgesamt kam es aber im Vergleich zur hochdosierten Cisplatinchemotherapie mit 150 mg/m² i.v. in Kombination mit WR-2721 910 mg/m² i.v. unter der Koadministration von Mannitol 12.5 mg i.v. (als Bolus) und mit 10 g/6h i.v. nach Zytostatikaapplikation zu keinem lebensgefährlichen und tödlichen renalen Ereignis [78].

Eine mögliche Erklärung wäre die aggressive Prä- und Posthydratation mit 0.9%iger isotoner Kochsalzlösung [38] und 5%iger Glucoselösung, die Substitution von Kalium

sowie die forcierten Diurese mit Furosemid im Gegensatz zu Mannitol [163]. Auch wenn entsprechend der Fachinformation die Anwendung von Mannitol anstatt Furosemid für die forcierte Diurese empfohlen wird, sprechen die Resultate einer klinischen Studie [163] und unsere Erfahrungen für einen gleichberechtigten Einsatz, da sich das Schleifendiuretikum im klinischen Alltag als effektiv und nebenwirkungsarm bewährt hat.

Ähnlich geringe bzw. keine renale Toxizitäten traten in Vergleichsstudien und der platinbasierten Hochdosistherapie auf. Dabei waren sehr unterschiedliche Infusionsschemata Teil des Behandlungsprotokolls.

Bei *Piccard et al.* kam es bei 12.5% der 33 Behandelten zu einem reversiblen Anstieg des Serum-Kreatinins (>1.5 mg/dl) bei der forcierten Hydratation mit 0.9%iger isotoner Kochsalzlösung vor und mit 160 ml/h nach der Carboplatinapplikation bzw. 200 ml 20%iger Mannitollösung i. v. vor und anschließender Infusion einer 0.9%igen isotonern Kochsalzlösung mit 200 ml/24h nach der Cisplatinapplikation [152].

Bei *Dittrich et al.* trat eine Einschränkung der GFR (<60 ml/min) bei 5/20 Patientinnen (25%) trotz exzessiver Prä- und Posthydratation mit Kochsalzlösung auf. Vier Patienten erfuhren eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls. Einer dieser Patienten musste die Behandlung beenden. Bei einem anderen Patienten blieb die GFR pathologisch reduziert [48].

Keine renalen Nebenwirkungen traten hingegen bei *Patton et al.* auf. Die Behandelten wurden hier mit 1000 ml einer 5%igen Dextrose-/0.45%igen Kochsalzlösung (+20mVal/l KCl und 8mVal/l MgSO₄ pro Liter) über 2h prähydriert und erhielten im Anschluss an die Carboplatinapplikation 12.5 mg Mannitol über 10 min bzw. 500 ml einer 5%igen Dextrose-/0.45%igen Kochsalzlösung (+10mVal/l KCl und 8mVal/l MgSO₄ pro Liter) über 2h nach der Cisplatingabe infundiert [147].

Im Vergleich zu anderen beim metastasierten Melanom durchgeführten Second-line Studien kam es beispielsweise neben einem transienten Anstieg des Serum-Kreatinins NCI-Grad III bei 1/30 Patienten (3.3 %) bei *Fink et al.* [63] und einer akuten Niereninsuffizienz bei 5/74 Behandelten (6.7%) (5/11 SAE's) bei *Eager et al.* [53] zu keinen weiteren schwerwiegenden renalen Funktionseinschränkungen.

Eine Vielzahl an Substanzen wurde bereits entwickelt, um die Nephrotoxizität verschiedener Zytostatika zu reduzieren. Antioxidantien (z.B. Gluthation [15]), Stickstoffmonoxid-Modulatoren oder antiapoptotische Substanzen sowie das Zytoprotektivum Amifostin haben bisher, bis auf Mannitol und Furosemid, nicht überzeugen können.

Daher sollte die Erforschung neuer nephroprotektiver Substanzen in Zukunft weiter verfolgt werden. Im Mausmodell konnten beispielsweise durch die Supplementation von Taurin den nephrotoxischen Nebeneffekten begegnet werden [162].

Eine weitere prophylaktisch und therapeutisch nicht beeinflussbare Nebenwirkung dieser Zytostatikakombinationsbehandlung stellte die überwiegend Cisplatin assoziierte Neuro- und Ototoxizität dar. Sie äußerte sich typischerweise bei den Patienten in Socken- oder Handschuh-förmigen Sensibilitätsminderungen. Sie ist dosisabhängig und tritt bei einer kumulativen Dosis von 400 mg/m² auf. Eine Besonderheit dieses Alkylanz ist das sogenannte „Coastings“, das im Gegensatz zu Carboplatin, nach Monaten eine Zunahme der Symptome trotz Beendigung der Therapie beschreibt. Erst in höheren Dosen wird durch Carboplatin (kumulativ toxische Dosis 600 mg/m²) eine ähnliche Neuropathie wie bei Cisplatin erzeugt [179]. Die Ototoxizität ist oft bereits bei niedrigeren Dosen (ca. 200 mg/m²) in Form von einer Hörminderung oder eines Tinnitus manifest.

Alle Bemühungen (z.B. Vitamin B- oder E-Präparate, Carbamazepin, Gluthation oder Acetyl-L-Carnitin) waren bisher ohne Erfolg. Widersprüchliche Daten lagen zu Amifostin (Ethyol®) vor, einem Zytoprotektivum und Radikalfänger, das gesundes Gewebe vor der Wirkung von Alkylanzien schützen soll, ohne deren antitumorale Effizienz abzuschwächen. In einer randomisierten Phase-III-Studie mit insgesamt 187 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zeigte sich durch die gleichzeitige Gabe von Amifostin 910 mg/m² i.v. mit Paclitaxel 175 mg/m² i.v. und Carboplatin AUC=5 i.v. eine signifikante Reduktion der neurotoxischen Nebenwirkungen NCI Grad III-IV von 7.2% auf 3.7% (p=0.02) [121]. In zwei anschließenden Phase-II-Studien konnte allerdings kein eindeutiger prophylaktischer Effekt von Amifostin auf das Auftreten peripherer neuropathischer Komplikationen nachgewiesen werden, so dass eine weitere Analyse in einer Phase-III-Studie nicht befürwortet wurde [82, 135].

Während bei *Güven et al.* 1/15 Patienten (6.6%) die Behandlung nach dem fünften Zyklus aufgrund einer mäßigen peripheren Neuropathie WHO-Grad II beenden musste [86], entschieden wir uns bei 3/50 unserer Patienten (6%) bei gleicher neurologischer Symptomatik (NCI-Grad II) für eine Dosisreduktion. Zusätzlich beschlossen wir in Absprache mit den neurologischen Kollegen eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls bei 5/50 Behandelten (10%) mit geringen Sensibilitätsstörungen NCI-Grad I. *Piccart et al.*

berichteten ebenfalls von geringen Parästhesien WHO-Grad I bei 18% der 33 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Ein cerebraler Krampfanfall trat hier als unerwartete Komplikation hinzu [152]. Eine Polyneuropathie WHO-Grad I entwickelten 14% der 22 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom unter dem hochdosierten Cisplatin- und Carboplatinregime [147].

Bei anderen beim metastasierten Melanom durchgeführten Zweitlinientherapien, kam es vergleichsweise zu z.T. schwereren neurotoxischen Nebenwirkungen wie bei *Fink et al.* Hierbei entwickelten 6.6% der 30 Patienten eine reversible Parästhesie mit Funktionsverlust NCI-Grad III [63]. Ähnlich trat bei *Gogas et al.* eine Polyneuropathie NCI-Grad III bei 4.5% der 22 Behandelten auf [79]. Eine Polyneuropathie NCI-Grad II und eine asymptotische reversible posteriore Leukenzephalopathie führten zu einem Therapieabbruch bei 7.8% der 38 Patienten bei *Yoon et al.* Bei zwei weiteren Studienteilnehmern mit einer Polyneuropathie NCI-Grad II wurde die Reduktion der Zytostatikadosis veranlasst [185].

Ototoxische Nebenwirkungen traten bei *Güven et al.* unter der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationstherapie nicht auf [86]. Dagegen schilderten 12/50 unserer Patienten (24%) eine geringe Minderung der Hörqualität NCI-Grad I bzw. Tinnitus NCI-Grad II, woraufhin eine Dosisreduktion bei 5/50 Patienten (10%) veranlasst wurde. Bei *Dittrich et al.* kam es bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie zu signifikant höheren ototoxischen Nebenwirkungen WHO-Grad \geq II im platinintensivierten Behandlungsarm ($p=0.03$) [49]. Ferner entwickelten 24% der 22 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Kopfes bzw. Halses eine Ototoxizität WHO-Grad I-III unter der hochdosierten platinbasierten Kombinationschemotherapie [147].

In vergleichenden Second-line Studien bei Melanompatienten im Stadium IV traten derartige schädigende Einflüsse auf das Hörorgan durch eine Zytostatika-(kombinations)-therapie, Immuntherapie bzw. gezielte Behandlungsmethode nicht auf.

Die bisher einzige Option im Umgang mit den Sensibilitätsstörungen oder Hörminderungen, die sich für uns und in Vergleichsstudien ergab, war die klinische Beobachtung und frühzeitige Identifizierung (neurologische Untersuchung ggf. Elektromyographie bzw. Audiogramm), verbunden mit einer Modifizierung der Dosierung, Verlängerung des

therapiefreien Intervalls [179] oder wie in der Vorgängerstudie berichtet, die Entscheidung für einen Therapieabbruch [86].

Die darüber hinaus aufgetretenen Nebenwirkungen bei diesem Therapieprotokoll wie Hypomagnesiämien NCI-Grad III-IV (80%), Hypokaliämien NCI-Grad I (8%), Hypokalzämien NCI-Grad I-II (14%) bzw. Erhöhungen der Transaminasen (sGOT und sGPT) NCI-Grad I-II (98%) und NCI-Grad III (2%) waren transient oder konnten durch die Substitution der jeweiligen Elektrolyte bzw. Verlängerungen der Therapiepause in unserer Klinik gut beherrscht werden.

Das betraf ebenfalls Alopezien NCI-Grad I-II (6%), Gewichtsreduktionen NCI-Grad I (10%), eine Diarrhoe NCI-Grad I (2%), eine Störung der Geschmacksqualität NCI-Grad I (2%), eine hypertensive Krise NCI-Grad IV (2%), allergische Reaktionen der Haut NCI-Grad I und III (4%) sowie eine Hypotension bei orthostatischer Dysregulation NCI-Grad IV (2%) nach einmaliger Applikation von Amifostin. Sie waren vollständig reversibel nach Beendigung der Therapie, einem parenteralen Flüssigkeitsersatz, einer Verlängerung des therapiefreien Intervalls bzw. einer antihypertensiven oder einer antiallergischen oralen Medikation mit zusätzlicher lokaler kortisonhaltigen Externtherapie.

Daraus schlussfolgernd können wir von einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationschemotherapie sprechen. Die hämatologischen Toxizitäten konnten durch Supportivmaßnahmen (hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Substitution von Blutbestandteilen), Verlängerung des therapiefreien Intervalls und Dosisreduktionen begrenzt werden. Die renalen Nebenwirkungen wurden durch die Hydratation und forcierte Diurese (Schleifendiuretikum) reduziert. Die gastrointestinale Verträglichkeit könnte durch den Einsatz von Emend® verbessert werden.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit der in der Zweitlinientherapie des metastasierten Melanoms geprüften neuen Therapieansätze, sollten der Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab bzw. der BRAF-Gen-Mutations-Hemmer RO5185426 angesprochen werden. Ipilimumab zeichnet sich vor allem durch immunologische Nebenwirkungen aus, die die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Hypophyse betreffen (bei 10 -15% der 540 Patienten NCI-Grad III-IV bei Ipilimumab+Plazebo und Ipilimumab+gp100-

Impfstoff). Bei 7 von 14 Todesfällen, die sich ereigneten, waren diese unmittelbar medikamentenassoziiert auf immunologische Nebenwirkungen zurückzuführen. Sie waren durch eine symptomatische Therapie und mit Hilfe systemischer Steroide behandelbar [96]. Unerwünschte Nebeneffekte bei der Behandlung mit RO5185426 im Rahmen der BRIM2-Studie waren eine hohe Photosensibilität mit Hautausschlägen und Alopezien. 34/132 Patienten (26%) entwickelten ein kutanes Plattenepithelkarzinom, das durch Exzision der entsprechenden Läsion behandelt werden konnte. Die schwersten unerwünschten Ereignisse (NCI-Grad \geq III) waren in dieser Studie abnorme Leberfunktionsparameter (14%), Arthralgien (11%) und gastrointestinale Ereignisse (z.B. Pankreatitis) [161].

Unsere Ansprech- und Überlebensdaten sowie die der Vergleichsstudien sprechen für keine Wirksamkeitsverbesserung und Verlängerung des rezidivfreien (Gesamt-) Überlebens durch die Dosisescalation der platinbasierten Zytostatikakombinationstherapie.

Eine Erklärung für unseren geringen Behandlungserfolg könnte die bereits angesprochene Cisplatinresistenz und Kreuzresistenz von Carboplatin bei unterschiedlichen Melanomzellenlinien sein [118, 125]. Die primäre und erworbene Resistenz gegenüber Platinderivaten insbesondere auf Cisplatin *in vitro* und *in vivo* stellen die häufigste Ursache für ein Nichtansprechen auf diese Substanzgruppe dar [24]. Die Cisplatinresistenz wird neben Faktoren wie vermindertem Kupfertransporter Ctr1p, Deaktivierung des Alkylanz durch Metallothionein und Glutathion, veränderten DNA-Reparatur-Systemen wie DNA-Mismatch Repair und MGMT- oder DNA-Topoisomerasen-II-Aktivität, in erster Linie über den ABC-Transporter MRP2 [118, 125] vermittelt. Aufgrund der geringen Pumpaktivität des Transporters wird die Platin-DNA-Adduktformation stark vermindert. Es werden keine Apoptose auslösenden Signale in der cisplatinresistenten Melanomzelle erzeugt. Die Hemmung dieses MRP2 (mittels anti-MRP2-Hammerhead-Ribozym Technologie) könnte zukünftig einen Lösungsansatz bieten [126].

Eine weitere Begründung, Bezug nehmend auf die Theorien von *Hryniuk et al.* [99] und *Levin&Hryniuk* [117], für die nur mäßige Wirksamkeit dieser Zytostatikakombination, wären die überwiegenden dosislimitierenden hämatologischen und neuro- sowie ototoxischen Nebenwirkungen dieser Zytostatikakombination, die in unserer Klinik zu

einer Verlängerung des therapiefreien Intervalls bei 16/50 Patienten (32%), zu einer Dosisreduktion bei 19/50 Behandelten (38%) und damit zu einer Applikation von 62 von insgesamt 224 Zyklen in reduzierter Dosierung geführt haben. Auf diese Weise wurden die den Behandlungserfolg bestimmenden Faktoren, Dosis und Applikationszeitraum, maßgeblich beeinflusst und offenbar nicht die erforderliche (Platin-) Dosisintensität appliziert.

Diese Argumentation wird allerdings durch die Studiendaten zur Hochdosistherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom widerlegt. Dabei sollte noch einmal darauf hingewiesen werden, dass Carboplatin die gleiche Wirksamkeit wie Cisplatin (auch in Kombination mit Paclitaxel [1, 52, 140]) bei dieser Tumorentität unter Beweis stellte.

Die Anhebung der Platindosis bzw. Dosisintensität im konventionellen Bereich ($DI < 2$), war nicht in der Lage, sich auf das progressionsfreie bzw. Gesamtüberleben auszuwirken. So beispielsweise das Therapieregime mit Carboplatin AUC 4 i.v. und Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. gegenüber Carboplatin AUC 8 i.v. und Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. ($DI 1.86$). Die Verdopplung der Carboplatindosis führte lediglich zu einer höheren Knochenmarkstoxizität. Die Überlebenskurven wichen nicht signifikant voneinander ab ($p=0.84$) [102].

Dittrich et al. kamen zu demselben Ergebnis beim Therapieprotokoll mit Carboplatin 300 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 100 mg/m² i.v. (d2) ($DI 1.6$) gegenüber dem Standardregime aus Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. (d1) und Cisplatin 100 mg/m² i. v. (d2). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen ($p=0.308$), das progressionsfreie Überleben ($p=0.88$) und das Gesamtüberleben ($p=0.75$). Die Myelosuppression, die ototoxischen und gastrointensinalen Nebenwirkungen fielen im platinintensivierten Behandlungsarm signifikant höher aus [49].

Den klinischen Stellenwert verlor das Hochdosiskonzept bei dieser Tumorentität, nachdem das Ergebnis einer randomisierten Phase-III-Studie zwischen dem Standardtherapieregime mit Carboplatin AUC=5 i.v. und Paclitaxel 175 mg/m² i.v. gegenüber der sequentiellen platinbasierten Hochdosischemotherapie mit Paclitaxel (200 bis 250 mg/m²) i.v. (d1) gefolgt von Carboplatin AUC=20 i.v. (d2) ($DI \approx 10$) mit peripherer Stammzelltransfusion keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben (20.5 Monate vs. 29.6 Monate, $p=0.40$) und medianen Gesamtüberleben (62.8 Monate vs.

54.4 Monate, $p=0.54$) ergeben hatte [133]. Daraus schlussfolgerte man, dass die meisten Standardschemata auf der Dosisintensitäts-Wirkungs-Kurve bereits im Bereich des Plateaus lagen und weitere Dosisintensivierungen nicht zu einem verbesserten Therapieerfolg beitrugen [151].

Das ist vermutlich eine Erklärung für unser Ergebnis.

Das Hochdosiskonzept hat man beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mittlerweile komplett verlassen. Der Standard ist die Kombinationstherapie mit Docetaxel und Carboplatin.

Angesichts der dargelegten geringen Aktivität der bisher in der Zwei- und Mehrlinientherapie eingesetzten Zytostatikamono- bzw. Polychemotherapien in Kombination mit/ohne Zytokinen oder Immuntherapien bzw. gezielten Therapieverfahren, die bis auf Ipilimumab und RO5185426 keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben hatten, muss schließlich auf die letzte bedeutende Säule der Melanombehandlung, nämlich BSC hingewiesen werden. Best Supportive Care umfasst alle Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität in einer Palliativsituation. Sie stellt eine mögliche Option dar, nachdem keine randomisierte, kontrollierte klinische Studie beim metastasierten Melanom eine Überlegenheit einer systemischen Therapie gegenüber BSC oder Placebo gezeigt hatte [106]. Ähnlich war das Ergebnis einer randomisierten Phase-III-Second-line Studie mit BSC gegenüber BSC und dem DVP-Regime. Es waren keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zu erkennen (9.0 Monate vs. 8.0 Monate, $p=0.093$) [178].

Bisher existieren nur wenige Analysen zur Lebensqualität von Melanompatienten im Stadium IV unter einer palliativen systemischen Therapie. Sie sollten zukünftig verstärkt in Studienprotokollen Berücksichtigung finden. Ein Vorbild könnte die Beurteilung der Verträglichkeit der Polychemotherapie mit Mitomycin 6 mg/m^2 i.v., Ifosfamide 3000 mg/m^2 i.v. und Cisplatin 50 mg/m^2 i.v. beim fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom sein. Es ließe sich ein wertvoller prognostischer Marker für das Überleben ableiten [88]. *Chiarion-Sileni et al.* berichten über einen signifikante Rückgang der Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem Melanom nach dem fünften Behandlungszyklus ($p=0.03$) [37], die mit einer Chemoimmuntherapie gegenüber einer Chemo-

therapie behandelt worden waren. *Ridolfi et al.* wiesen eine schlechtere Verträglichkeit der Polychemoimmuntherapie (Cisplatin, DTIC, IL-2 und IFN- α -2b) gegenüber der Polychemotherapie (Cisplatin und DTIC) nach [159]. Keine Unterschiede ergaben die Lebensqualitätsanalysen von *Thomson et al.* [174] und *Young et al.* [186] in den Behandlungsgruppen DTIC gegenüber DTIC und IFN- α .

Die Auswahl einer systemischen Therapie zur individuellen Behandlung eines Patienten mit metastasiertem Melanom erfolgt aktuell empirisch, da kein prädiktiver Marker des Therapieerfolgs bekannt ist. Es gibt jedoch zahlreiche Informationen über Patienten, bei denen es unter einer Chemotherapie zu einer kompletten oder partiellen Remission bzw. Stabilisierung aller Tumormanifestationen gekommen ist und diese langfristig von einer Chemotherapie profitiert haben. So beispielsweise auch 2/42 (4.7%), 4/42 (9.5%) und 21/42 (50%) unserer Patienten, die mit der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationstherapie behandelt worden waren. Es besteht nunmehr das Interesse, einzelne zytostatikasensible Patienten vor einer geplanten Behandlung zu identifizieren und sie anschließend mit einem individuellen, ihrem Chemosensitivitätsprofil entsprechenden Therapieregime zu behandeln. Durch die ex-vivo-Chemosensitivitätstestung mittels des ATP-basierten Tumorchemosensitivitätsassays (ATP-TCA) [6] wäre das zukünftig möglich. Bei diesem Verfahren werden aus leicht zugänglichen, metastatischen Läsionen von Patienten gewonnene Tumorzellen ex vivo mit verschiedenen Zytostatika behandelt und durch eine anschließende Messung des ATP-Gehaltes für jede getestete Substanz ein individueller Chemosensitivitätsindex (ICSI) berechnet. Die Wirkstoffkombination mit dem besten individuellen Chemosensitivitätsindex (BICSI) wird für die anschließende Behandlung der Patienten eingesetzt [176]. In einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie wurden Tumore von Patienten mit metastasierten malignen Melanomen mit verschiedenen Zytostatikakombinationen (Gemcitabin+Treosulfan, Paclitaxel+Cisplatin, Paclitaxel+Doxorubicin und Gemcitabin+Cisplatin) auf ihre Chemosensitivität hin getestet. Chemosensitiv getestete Patienten erreichten im Gegensatz zu den chemoresistenten Patienten ein besseres Ansprechen (OR 36.4% vs. 16.1%, $p=0.114$) und ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben von 14.6 Monaten gegenüber 7.4 Monaten ($p=0.041$) [177].

Zur Zeit erfolgt die Evaluation dieser Ergebnisse in einer klinischen prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie (ChemoSensMM), die eine individualisierte sensitivitätsgerichtete Kombinationstherapie mit DTIC vergleicht. Wenn sich herausstellen sollte, dass dieses Verfahren überlegen ist, wäre zukünftig eine gezielte Behandlung der Betroffenen möglich.

Die Zukunft der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms im Stadium IV wird daher in der angepassten, individualisierten Therapie, den gezielten Behandlungsmethoden mit der Identifikation molekulargenetischer Veränderungen (z.B. auch Nilotinib bei Kit-Mutation bei akralen- und Schleimhautmelanomen) und Immun- (antikörper)therapien liegen.

Wie bereits in der Zielstellung erwähnt, erfolgte neben der ausführlichen Darlegung und Diskussion der Ansprechrate, der Überlebenszeiten und des Nebenwirkungsprofils, eine Analyse verschiedener Variablen wie beispielsweise des Alters oder des Geschlechts u.a., um mögliche prognostische Faktoren für das Überleben unter dem Cisplatin- und Carboplatintherapieregime bei Patienten mit metastasiertem Melanom zu identifizieren. Das Augenmerk lag zunächst auf dem möglichen Einfluss des Alters auf die mediane Überlebenszeit. Es stellte sich jedoch als nicht signifikant dar ($p=0.489$). Analog ermittelten *Argiris et al.* keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf- und Halsregion unter einer cisplatinbasierten Chemotherapie (5.3 Monate vs. 8.0 Monate, $p=0.17$) [8]. Lediglich *Hershman et al.* berichteten von einem längerem Überleben von Patientinnen (≥ 65 . Lebensjahr) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unter einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel [93]. Tumorerkrankte höheren Lebensalters finden bis heute in den statistischen Analysen eine zu geringe Berücksichtigung und sollten daher zukünftig verstärkt Beachtung finden [100]. Die Männer lebten mit 29 Wochen (Spannweite 2-228) länger als die Frauen mit 23 Wochen (Spannweite 10-174) unter der Cisplatin- und Carboplatin Kombinationschemotherapie. Die Unterschiede in der Überlebenszeit erwiesen sich jedoch als nicht signifikant ($p=0.824$). Dennoch lässt das komplette Ansprechen von 2/42 (4.7%) männlichen Patienten eine bessere Prognose für dieses Geschlecht vermuten. Dieses Kriterium wurde bereits des Öfteren kontrovers diskutiert. In einigen Studien wurde jedoch ein

signifikant längeres Gesamtüberleben im Stadium IV der Fernmetastasierung beim weiblichen Geschlecht beschrieben [25, 154, 157]. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam man bei einer multivariaten Analyse unterschiedlicher prognostischer Faktoren im Rahmen einer Phase-I-bzw.-II-Studie. Männliche Patienten besaßen hier einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0.029$) [169].

Die für die Prognose nach der Erstdiagnose des Primärtumors entscheidenden Faktoren, wie der histologische Typ, die Tumordicke nach Breslow, die Ulzeration und die anatomische Lage des Primärtumors, übten wie bereits vermutet in unseren (Tab. 17) und anderen statistischen Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Melanom unter der hochdosierten platinbasierten Kombinationstherapie aus.

Der bis zum Jahr 2009 in der AJCC-Klassifikation berücksichtigte Clark-Level ist in der aktualisierten Version nicht mehr als prognostischer Faktor vertreten [17]. Daher ist das signifikante Resultat unserer Analysen ($p=0.035$) bei Melanopatienten im Stadium IIIC und IV kritisch zu bewerten, vor allem da von 16/50 (32%) der behandelten Patienten der Clark-Level nicht bekannt war. Das Ergebnis wurde durch die Cox-Regressionsanalyse nicht bestätigt ($p=0.121$).

Die Lokalisation und Anzahl der metastatischen Läsionen haben bei Melanopatienten im Stadium IV einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben der Patienten. *Balch et al.* zählten diese beiden Faktoren zu den wichtigsten prognostischen Größen im fortgeschrittenen Stadium ($p<0.0192$ und $p<0.00001$) [19]. *Brand et al.* sahen ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl gesicherter Metastasen vor Therapiebeginn (>1) und der Überlebenszeit ($p=0.002$) [25]. Die Lokalisation von Metastasen war nicht Gegenstand unserer Auswertungen. Allerdings lebten Patienten mit ein oder zwei gesicherten Metastasen mit 44 Wochen (Spannweite 22-228) länger, als diejenigen mit drei oder vier (26 Wochen (Spannweite 10-157)) bzw. mehr als vier nachgewiesenen Tumorkläsionen (32 Wochen (Spannweite 7-46)) ($p=0.07$). Die Analyse von Studiendaten einer zytokinbasierten Immuntherapie mit Interferon- α und IL-2 mit/ohne einer Cisplatinchemotherapie ergab hingegen keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl und Lokalisation der Metastasen [107].

Die Anzahl der Vortherapien ließ in unseren Auswertungen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten unter dem Cisplatin-

Carboplatintherapieregime erkennen ($p=0.679$). In der Literatur wurden keine gegenteiligen Aussagen gefunden.

Das Zytoprotektivum Amifostin wurde ebenfalls in die Überlebensanalysen einbezogen. Neun Patienten wurde im Rahmen des Behandlungsprotokolls dieser Wirkstoff verabreicht. Obwohl es in einzelnen klinischen Studien seine Wirksamkeit in der Zytostatika induzierten Hämato-, Nephro-, Neuro- und Ototoxizität unter Beweis gestellt hatte [67, 77, 121], verlor es seine klinische Bedeutung.

Es lagen bereits Hinweise vor, die keinen präventiven Effekt auf die o.g., insbesondere neurotoxischen [82, 135] Nebenwirkungen und keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit vermuten ließen. Letzteres findet durch unsere Analysen seine Bestätigung ($p=0.647$). Im Gegenteil trat als unerwünschter Nebeneffekt eine Hypotension bei orthostatischer Dysregulation auf, die dafür verantwortlich war, dass das Medikament aus dem Behandlungsprotokoll gestrichen wurde.

Die Auswirkung einer Dosisreduktion stand im besonderen Zentrum unseres Interesses, da darin ein Beweis unserer Theorie zwischen der Dosismodifikation und dem Einfluss auf die Überlebenszeit erbracht worden wäre. Allerdings zeigte sich kein signifikant verlängertes Überleben für Patienten, die keine Dosisreduktion erfahren hatten ($p=0.07$). In der Literatur fanden sich keine entsprechenden Analysen. Das Ergebnis könnte jedoch den Anlass geben, in einer größeren randomisierten klinischen Studie mit z. B. Cisplatin gegenüber Cisplatin und Carboplatin, diesen Sachverhalt erneut zu prüfen.

Als weitere Einflussfaktoren und mögliche prognostische Größen wurden der Tumormarker MIA sowie das Enzym LDH in die Untersuchungen einbezogen. Sie stellen im klinischen Alltag essentielle Bestandteile des Therapiemonitorings und der Tumornachsorge dar. Unsere Analysen stützten sich zunächst auf die Verlaufsbeobachtung der LDH-Werte. Viele Autoren sehen in diesem Enzymparameter einen wesentlichen prädektiven Wert für das Überleben [45, 107]. Er wurde zu Therapiebeginn und in entsprechenden vierwöchigen Abständen vor einem neuen Zyklus bestimmt. Niedrige, leicht und mäßig sowie stark erhöhte LDH- Ausgangs- und Verlaufswerte korrelierten mit der Überlebenszeit der Patienten unter der Cisplatin- und Carboplatinchemotherapie und erwiesen sich als signifikant ($p=0.023$ und $p<0.0001$). Der LDH-Verlaufswert war hierbei, durch die Cox-Regression Analyse ermittelt, eine unabhängige prognostische Variable ($p=0.009$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam man bei Patienten mit metastasiertem Melanom unter einer Polychemoimmuntherapie (Dacarbazin, Cisplatin, Interfe-

ron- α und IL-2). Ein niedriger LDH-Ausgangswert war hier ein signifikanter prognostischer Marker für die Überlebenszeit ($p < 0.002$) [155].

Das S100 β -Protein ist ein zusätzlicher, wichtiger, sensitiver Marker bei Melanompatienten zur Therapie- und Verlaufskontrolle im Falle einer Metastasierung. Die Bestimmung gehört allerdings nicht zum Standard vieler dermatologischer Kliniken. Viele Autoren sprechen sich jedoch für den routinemäßigen Einsatz als Hinweis für eine Progression unter einem Therapieregime aus [20, 29, 90]. Unser Interesse galt vorrangig der Beobachtung der MIA-Ausgangs- und Verlaufswerte. Bei deren Verlaufskontrolle kam es unter einer zytostatischen Therapie bei 3/32 zu falsch-positiven und bei 5/32 der Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium III und IV zu falsch-negativen Ergebnissen. Eine Überlebensanalyse der Melanompatienten im Stadium IV wurde nicht durchgeführt [104]. Hingegen ergaben unsere Auswertungen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigen MIA-Ausgangs- und Verlaufswerten ($p = 0.044$ und $p = 0.012$). Das Monitoring des MIA, des S100 β , der LDH und des β 2-Mikroglobulin unter einer Biochemotherapie führte im Fall einer Progression der Tumorerkrankung zu einem signifikanten Anstieg des MIA und β 2-Mikroglobulin ($p = 0.028$ und $p = 0.030$) [33]. *Meral et al.* sahen in dem Rückgang des MIA-Tumormarkers und einem niedrigen Serum-LDH-Spiegel vor Beginn einer systemischen Behandlung eine günstige Prognose für ein verlängertes Überleben [130].

Es sollte weiterhin die Evaluation im Rahmen klinischer Studien erfolgen, die sich mit dem prädiktiven Wert dieses Tumormarkers unter einer Chemotherapie bzw. Polychemotherapie beschäftigt.

Schlussfolgernd könnten zukünftig frühzeitig Aussagen bzgl. des Therapieansprechens unter dem platinbasierten Regime getroffen werden, wenn es zu entsprechenden Veränderungen des Enzyms und Tumormarkers bei der Routinelaboruntersuchung kommt.

6 Zusammenfassung

Trotz Therapie haben Patienten mit Melanom im Stadium IV nur eine mittlere Überlebenszeit von etwa acht bis zehn Monaten. Das Ein-Jahres-Überleben beträgt nur 25%. Wir behandelten 50 bereits systemisch vorbehandelte Patienten (49 Patienten im Stadium IV und eine Patientin im Stadium IIIC) mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin 100 mg/m² i.v. (Tag 1) und Carboplatin 200 mg/m² i.v. (Tag 2) in einem vierwöchigen Behandlungsintervall. Diese Therapie wurde 2001 erstmals von Güven et al. in einem kleineren Kollektiv beschrieben. Die Grad III und IV Toxizitäten bei den Patienten umfassten eine Leukozytopenie (14%), eine Thrombozytopenie (10%) und eine Anämie (22%). Des Weiteren traten Übelkeit/Erbrechen (8%), eine Nephrotoxizität (4%), eine Hypomagnesiämie (80%) und eine Hepatotoxizität (2%) in Erscheinung. 42/50 Patienten konnten auf ein Ansprechen ausgewertet werden. Eine komplette Remission zeigte sich bei 2/42 (4.7%) der Patienten, eine partielle Remission bei weiteren 4/42 der Behandelten (9.5%). Zu einer Stabilisierung der Erkrankung kam es bei 21/42 (50%) der Patienten. Das mediane progressionsfreie Intervall lag bei 17 Wochen (Spannweite 0-228) für alle Patienten und bei 38 Wochen (Spannweite 17-228) für die Behandelten, die ein objektives Ansprechen zeigten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten lag bei 28 Wochen (Spannweite 2-228). Einen signifikanten Überlebensvorteil zeigten Patienten mit niedrigen MIA- und LDH-Ausgangswerten ($p=0.044$ bzw. $p=0.023$) und Patienten mit niedrigen MIA- und LDH-Verlaufswerten ($p=0.012$ bzw. $p<0.0001$). Der LDH-Verlaufswert war hierbei eine unabhängige prognostische Variable ($p=0.009$).

Diese Arbeit zeigt, dass die Grundannahme, durch eine Dosisescalation eine bessere Wirksamkeit mit einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei einem platinhaltigen Therapieregime zu erzielen, nicht bestätigt werden konnte. Allerdings ist diese Kombinationschemotherapie bei vortherapierten Patienten mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil durchaus anwendbar und zeigt in einigen Fällen ein objektives Ansprechen mit möglicherweise verlängertem Überleben. Daher kann diese platinbasierte Zytostatikatherapie eventuell als weitere Behandlungsmöglichkeit in der palliativen Versorgung von Patienten mit metastasiertem Melanom eingesetzt werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Vollständiger Begriff
10-JÜR	10-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
ABI-007	Abraxane®
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akral-lentiginöses Melanom
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
bFGF	basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor
BHD	BCNU (Carmustin), Hydroxyurea, Dacarbazin
BICSI	bester individueller Chemosensitivitätsindex
BOLD	Bleomycin, Oncovin, Lomustin, Dacarbazin
BSC	Best Support Care
bzw.	beziehungsweise
CHAP	Cyclophosphamid, Hexamethylmelamin, Adriamycin, Cisplatin
cm	Zentimeter
CN	chemotherapy-naive
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
CTL4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DBCT	Dacarbazin, BCNU (Carmustin), Cisplatin, Tamoxifen
d.h.	das heißt
DI	Dosisintensität
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTIC	Dacarbazin
DVP	Dacarbazin, Vindesin, Cisplatin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA (EMEA)	European Medicines Agency
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulozytenkolonie-stimulierenden-Faktoren

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	SI-Einheit für Gray (Maßeinheit der Energiedosis ionisierender Strahlen)
Hb	Hämoglobin
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
ICSI	individueller Chemosensitivitätsindex
IE	Internationale Einheit
IFN- α	Interferon-alpha
IL-2	Interleukin-2
ITT	intent-to-treat population
IU	International Unit
i.v.	intravenöse Injektion
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
Legha	Polychemo(immunotherapie): Cisplatin, Vinblastin, Dacarbazin Interferon-alpha, Interleukin-2
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna Melanom
m ²	Quadratmeter
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MHz	Megahertz
MIA	Melanoma Inhibitory Activity
Min	Minute
Mio	Million
MIU	Million International Units
mg	Milligramm
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
MRP2	Multidrug Resistance Protein2
MRT	Magnetresonanztomographie
mval	Millival
µl	Mikroliter
n	Anzahl
N	Lymphknoten (Nodus)
NaCl	Natriumchlorid
NCI	National Cancer Institut
nl	Nanoliter
NM	Noduläres Melanom
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
OR	Objective Response (RECIST-Kriterium)
p	Wahrscheinlichkeit
PD	Progressive Disease (RECIST-Kriterium)
PFI	Progressionsfreies Intervall
p.o.	per os
PR	Partial Response (RECIST-Kriterium)
pT	Primärtumor
PT	pretreated
PVC	Polyvinylchlorid
R0	mikroskopisch und makroskopisch kein Resttumor (R-Klassifikation, UICC 1987)
RDI	relative Dosisintensität
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleinsäure
RO5185426	Vemurafenib
RR	Riva-Rocci
S-100-β	S-100 Protein mit β-Kette
s.c.	subcutane Injektion
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Stable Disease (RECIST-Kriterium)
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Std.	Stunde

t $\frac{1}{2}$	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
TD	Tumordicke
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNM	Tumor/Nodus/Metastase
u.a.	unter anderem
UVB	Ultraviolettstrahlung (280-350 nm)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation
WR-2721	Amifostin
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	Zentralnervensystem

8 Literaturverzeichnis

1. **Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al.** Chemotherapy in advanced ovarian cancer four systematic metaanalyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer 1998;78:1479–87.
2. **Agarwala SS.** Relevance and necessity of studies on second-line chemotherapy in melanoma. Onk 2004;27:527-8.
3. **Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood W.** A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. Cancer 1999;85:1979-84.
4. **Allred JB, Suman V.** Progression-free and overall survival analysis in patients with metastatic melanoma undergoing first- versus second-line therapy. J Clin Oncol 2009 (Meeting Abstract);15:9078.
5. **Al Sarraf M, Fletcher W, Oishi N, et al.** Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma a southwest oncology group study. Cancer Treat Rep 1982;66:31-5.
6. **Andreotti PE, Cree IA, Kurbacher CM, et al.** Chemosensitivity testing of human tumors using a microplate adenosine triphosphate luminescence assay: clinical correlation for cisplatin resistance of ovarian carcinoma. Cancer Res 1995;55:5276-82.
7. **Arany I, Safirstein RL.** Cisplatin nephrotoxicity. Semin Nephrol 2003;23:460-4.
8. **Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA.** Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:262-8.

9. **Armstrong BK, Kricger A.** Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994;19-20:219-40.
10. **Atzpodien J, Morawek L, Fluck M, Reitz M.** Bleomycin, vinorelbine and trofosfamide in relapsed stage IV cutaneous malignant melanoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:901-5.
11. **Atzpodien J, Terfloth K, Fluck M, Reitz M.** Cisplatin, gemcitabine and treosulfan in relapsed stage IV cutaneous malignant melanoma patients. *Br J Cancer* 2007;97:1329-32.
12. **Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al.** Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma. A phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.
13. **Bafaloukos D, Tsoutsos D, Fountzilas G, et al.** The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Res* 2004;14:289-94.
14. **Bafaloukos D, Tsoutsos D, Kalofonos H, et al.** Temozolomide and cisplatin versus temozolomide in patients with advanced melanoma: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005;16:950-7.
15. **Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Del Vecchio M, Celio L, Cassata A.** Preliminary experience with high-dose cisplatin, reduced glutathione and natural interferon-alpha in dacarbazine-resistant malignant melanoma. *Tumori* 1998;84:48-51.
16. **Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al.** Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. Guidelines from the American Joint Committee on Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
17. **Balch, CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al.** Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.

18. **Balch CM, Houghton A, Peters L, et al.** Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott 1993:1612-4.
19. **Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JA.** A multifactorial analysis of melanoma IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). J Clin Oncol 1983;1:126-34.
20. **Bánfalvi T, Gilde K, Boldizsár M, Kremmer T, Ottó S.** Serum levels of S-100 protein and 5-S-cysteinyl-dopa as markers of melanoma progression. Pathol Oncol Res 1999;5:218-22.
21. **Barker GH, Wiltshaw E.** Use of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) following failure of previous chemotherapy for advanced carcinoma of the ovary. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:1192-9.
22. **Bedikian AY, Weiss GR, Legha SS, et al.** Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy. J Clin Oncol 1995;13:2895-9.
23. **Bosserhoff AK, Hauschild A, Hein R, et al.** Elevated MIA serum levels are of relevance for management of metastasized malignant melanomas: results of a German multicenter study. J Invest Dermatol 2000;114:395-7.
24. **Brabec V, Kasparova J.** Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs. Drug Resist Updat 2002;5:147-61.
25. **Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al.** Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer 1997;79:2345-53.
26. **Bristol Arzneimittel GmbH.** Carboplatin-Zytostatikum für Mono- und Polychemotherapie maligner Neoplasien. Bristol Arzneimittel GmbH München 1992:25-26 und 47-51.

- 27. Bristol Arzneimittel GmbH.** Carboplatin-Standardinfo für Krankenhausapotheker. Bristol Arzneimittel GmbH München 1994:3-23.
- 28. Britten CD, Rowinsky EK, Baker SD, et al.** A Phase I and pharmacokinetic study of temozolomide and cisplatin in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 1999;5:1629-37.
- 29. Brochez L, Naeyaert JM.** Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* 2000;143:256-68.
- 30. Bruckner HW, Wallach R, Cohen CJ, et al.** High dose platinum for the treatment of refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1981;12:64-7.
- 31. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovic JF, Barnett GH.** Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002;94:2265-72.
- 32. Buzaid AC, Legha SS, Winn R, et al.** Cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) versus dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a phase II Cancer Community Oncology Program (CCOP) Trial *J Clin Oncol* 1993;12:389.
- 33. Cao MG, Auge JM, Molina R, et al.** Melanoma Inhibiting activity protein (MIA), beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase (LDH) in metastatic melanoma. *Anticancer Res* 2007;27:595-9.
- 34. Carmichael J, Atkinson RJ, Calman KC, Mackie RM, Naysmith AM, Smyth JF.** A multicentre phase II trial of vindesine in malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:1293-5.
- 35. Carroll NM, Alexander HR Jr.** Isolation perfusion of the liver. *Cancer J* 2002;8:181-93.

- 36. Chang A, Hunt M, Parkinson DR, Hochster H, Smith TJ.** Phase II trial of carboplatin in patients with metastatic malignant melanoma. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1993;16:152-5.
- 37. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, De Salvo GL, et al.** Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio-chemotherapy in advanced melanoma patients. *Eur J Cancer* 2003;39:1577-85.
- 38. Cornelison TL, Reed E.** Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993;50:147-58.
- 39. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ et al.** Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br J Cancer* 2005;92:1997-2003.
- 40. Croghan GA, Suman VJ, Maples WJ, et al.** A study of paclitaxel, carboplatin, and bortezomib in the treatment of metastatic malignant melanoma: a phase 2 consortium study. *Cancer* 2010;116:3463-8.
- 41. Cure H, Souteyrand P, Ouabdesselam R, et al.** Results of a phase II trial with cystemustine at 90 mg/m² as a first- or second-line treatment in advanced malignant melanoma: a trial of the EORTC Clinical Studies Group. *Melanoma Res* 1999;9:607-10.
- 42. Daley-Yates PT, McBrien DC.** Cisplatin metabolites in plasma, a study of their pharmacokinetics and importance in the nephrotoxic and antitumour activity of cisplatin. *Biochem Pharmacol* 1984;33:3063-70.

- 43. Daud A, Valkov N, Centeno B. et al.** Phase II Trial of Karenitecin in Patients with Malignant Melanoma: Clinical and Translational Study. *Clin Cancer Res* 2005;11:3009-16.
- 44. Day CL Jr, Lew RA.** Malignant melanoma prognostic factors 6: distant metastases and length of survival. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:686-9.
- 45. Deichmann M, Benner A, Bock M, et. al.** S100-Beta, melanoma-inhibiting activity and lactate dehydrogenase discriminate progressive from non progressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1891-6.
- 46. Dimery IW, Brooks BJ, Winn R, Martin T, Shirinian M, Honk WK.** Phase II trial of carboplatin plus cisplatin in recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1991;9:1939-44.
- 47. Dittrich C.** Klonieren von soliden Tumoren. Therapiesimulation, Therapieoptimierung und Prognoseerstellung am Beispiel des Ovarialkarzinoms. Wien, New York, Springer-Verlag 1987.
- 48. Dittrich C, Sevelde P, Baur M, et al.** In vitro and in vivo evaluation of the combination of cisplatin and its analogue carboplatin for platinum dose intensification in ovarian carcinoma. *Cancer* 1993;71:3082-90.
- 49. Dittrich Ch, Sevelde P, Salzer H, et al.** Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients. 10-year results of a prospective randomised phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamide-cisplatin. *Eur J Cancer* 2003;39:1129-40.

- 50. Donislowski, Gain, Meyer-Jürshof, Saß, Carstens, Meier.** Cisplatin. Zytostatika Handbuch Pharmazeutisch- wissenschaftliche Monographien; ADKA-Service-Abteilung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker und der European Society of Clinical Pharmacy (E.S.C.P.)(Hrsg.); Heiner Biller Verlag 1991;1:1-54.
- 51. Du Bois D, Du Bois EF.** Formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 1989;5:303-11.
- 52. Du Bois A, Lueck HJ, Meier W et al.** Cisplatin/paclitaxel vs. carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an AGO trial. (abstr. 1374) Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:356.
- 53. Eager RM, Cunningham CC, Senzer NN, et al.** Phase II assessment of talabostat and cisplatin in second-line stage IV melanoma. BMC Cancer 2009;9:263.
- 54. Eggermont AM, Kirkwood JM.** Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? Eur J Cancer 2004;40:1825-36.
- 55. Eggermont AM, Sucio S, Santinami M, et al.** Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008;372:117-26.
- 56. Eigentler TK, Mügge LO, Bembenek A, Garbe C.** Cutaneous melanoma. Hautarzt 2007;58:885-97.
- 57. Eisen T, Thomas J, Miller WH Jr, et al.** Phase II study of biweekly plitidepsin as second-line therapy in patients with advanced malignant melanoma. Melanoma Res 2009;19:185-92.

- 58. Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, et al.** Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2010;116:146-54.
- 59. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL.** Contemporary surgical treatment of advanced- stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139:961-6.
- 60. Eton O, Buzaid AC, Bedikian AY, et al.** A phase II study of "decrescendo" interleukin-2 plus interferon-alpha-2a in patients with progressive metastatic melanoma after chemotherapy. *Cancer* 2000;88:1703-9.
- 61. Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R.** Phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:171-2.
- 62. FachInfo-Service. Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker. Fachinformationsverzeichnis Deutschland.** Rote Liste® Service GmbH (Hrsg. und Verlag) Frankfurt/Main 2010. Fachinformation, Cisplatin-GRY®. GRY- Pharma GmbH, Oktober 2002. (<http://www.fachinfo.de>).
- 63. Fink W, Zimpfer-Rechner C, Thielke A, et al.** Clinical phase II study of pegylated liposomal doxorubicin as second-line-treatment in disseminated melanoma. *Onk* 2004;27:540-4.
- 64. Fischer B, Knop A, Enk AH.** Erfahrungen in der Therapie des metastasierenden malignen Melanoms im Stadium IV mittels Polychemoimmuntherapie nach dem „Legha-Protokoll“. *Hautarzt* 2002;53:393-9.

- 65. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al.** Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2010 (Meeting Abstract);15:8511.
- 66. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al.** Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
- 67. Foster-Nora JA, Siden R.** Amifostine for protection from antineoplastic drug toxicity. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:787-800.
- 68. Frickhofen N, Kreienberg R, Bergmann L, Möbus V.** Zum Thema Ovarialkarzinom: Hochdosistherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Onkologe* 1998;4:1140-6. Springer-Verlag 1998.
- 69. Garbe C.** Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg.) *Dermatologische Onkologie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1997:40-56.
- 70. Garbe C, Blum A.** Epidemiologie of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:280-90.
- 71. Garbe C, Büttner P, Weiss J, et al.** Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatology* 1994;102:695-9.
- 72. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al.** Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15,02/2005. (http://www.adohomepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_melanom_ad_o_2005.pdf). S:3-5.

- 73. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al.** Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15,02/2005.(http://www.adohomepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_melanom_ad_o_2005.pdf). S:10-14.
- 74. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al.** Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15,02/2005.(http://www.adohomepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_melanom_ad_o_2005.pdf). S:25-7.
- 75. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al.** Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15,02/2005.(http://www.adohomepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_melanom_ad_o_2005.pdf). S:28.
- 76. Gause BL, Sharfmann WH, Janik JE, et al.** A phase II study of carboplatin, cisplatin, interferon-alpha and or tamoxifen patients with metastatic melanoma. *Cancer Invest* 1998;16:374-80.
- 77. Glover D, Glick JH, Weiler C, Fox K, Guerry D.** WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1987;5:574-8.
- 78. Glover D, Ibrahim J, Kirkwood J, et al.** Phase II randomized trial of cisplatin and WR-2721 versus cisplatin alone for metastatic melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1686). *Melanoma Res* 2003;13:619-26.
- 79. Gogas H, Bafaloukos D, Aravantinos G, et al.** Vinorelbine in combination with interleukin-2 as second-line treatment in patients with metastatic melanoma. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer Invest* 2004;22:832-9.
- 80. Goldstein AM, Struewing JP, Fraser MC, Smith MW, Tucker MA.** Prospective risk of cancer in CDKN2A germline mutation carriers. *J Med Genet* 2004;41:421-4.

- 81. González-Cao M, Viteri S, Díaz-Lagares A, et al.** Preliminary results of the combination of Bevacizumab and weekly Paclitaxel in advanced melanoma *Oncology* 2008;74:12-6.
- 82. Gradishar WJ, Stephenson P, Glover DJ, et al.** A Phase II trial of cisplatin plus WR-2721(amifostine) for metastatic breast carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E8188). *Cancer* 2001;92:2517-22.
- 83. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al.** Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1999;9:2971-94.
- 84. Gralla RJ, Rapoport BL, Jordan K, Street JC, Carides A.** Assessing the magnitude of antiemetic benefit with the addition of the NK1 receptor antagonist aprepitant for all platinum agents: analysis of 1872 patients in prospective randomized clinical phase III trials. *American Society of Clinical Oncology 2010 (Annual Meeting);Abstract:9057.*
- 85. Grunberg SM, Chua DT, Maru A, et al.** Phase III randomized double-blind study of single-dose fosaprepitant for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *American Society of Clinical Oncology 2010 (Annual Meeting); Abstract:9021.*
- 86. Güven K, Kittler H, Wolff, Pehamberger H.** Cisplatin and Carboplatin combination as second-line chemotherapy in dacarbazine resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;11:411-5.
- 87. Hainsworth JD, Infante JR, Spigel DR, et al.** Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer* 2010;16:4122-9.
- 88. Han JY, Kim HK, Choi BG, Moon H, Hong YS, Lee KS.** Quality of life (QOL) assessment of MIP (mitomycin, ifosfamide and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancers (NSCLC). *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:749-53.

- 89. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al.** Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-30.
- 90. Hauschild A, Michalsen J, Brenner W, et al.** Prognostic significance of serum S100 β detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 1999;9:155-61.
- 91. Hauschild A, Schadendorf D, Garbe C, Ugurel S, Kähler KC.** New promises in the adjuvant and palliative treatment of melanoma. *Cancer Treat Res* 2007;135:277-92.
- 92. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A et al.** A Phase 2 Clinical Trial of nab-Paclitaxel in Previously Treated and Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Melanoma. *Cancer* 2010;116:155-63.
- 93. Hershman D, Jacobson JS, McBride R, et al.** Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:540-9.
- 94. Hill BR, Levi C.** Evaluation of a serum component in neoplastic disease. *Cancer Res* 1954;14:513-5.
- 95. Hodi FS, Soiffer RJ, Clark J, Finkelstein DM, Haluska FG.** Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:283-6.
- 96. Hodi FS, O'Day SJ, David F, et al.** Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- 97. Hofmann MA, Gabriel V, Milling A, Kiecker F, Sterry W, Trefzer U.** High-dose platinum combination therapy in pretreated patients with disseminated melanoma. *Chemotherapy* 2007;53:422-8.

- 98. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Shiu SH.** Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:459-468.
- 99. Hryniuk WA, Figueredo A, Goodyear M.** Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* 1987;14:3-11.
- 100. Hunchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltmann CA Jr, Albain KS.** Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
- 101. Iavorskii VV, Karaseva VV, Tokareva ZI.** Combined treatment of patients with metastases of skin melanoma using cryotherapy. *Vopr Onkol* 1988;34:799-803.
- 102. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE et al.** Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: A Danish Ovarian Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:193-8.
- 103. Jelić S, Brabović, Stamatović L, Kreacić M, Matcović S, Popov I.** Vinblastin- carboplatin for metastatic cutaneous melanoma as first-line chemotherapy and in dacarbazine failures a single-center study. *Med Oncol* 2001;189-95.
- 104. Juergensen A, Holzapfel U, Hein R, Stolz W, Buettner R, Bosserhoff A.** Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100. *Tumor Biol* 2001;22:54-8.
- 105. Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W.** Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg.) *Onkologie*. Ecomed. Erlangen 1995.
- 106. Keilholz U, Kaufmann R, Tilgen W.** Systemische Behandlung beim fortgeschrittenen Melanom. *Onk* 2001;7:61-70.

- 107. Keilholz U, Martus P, Punt CJ, et al.** Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha 2 a (IFN-alpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *Eur J Cancer* 2002;38:1501-11.
- 108. Kirkwood JM, Gonzalez R, Reintgen DS, et al.** A phase II study of tasisulam sodium (LY573636) as second-line treatment for patients with unresectable or metastatic melanoma. *American Society of Clinical Oncology 2010 (Annual Meeting)*; Abstract: 8541.
- 109. Kirwood JM, Lorigan P, Hersey P, et al.** Phase II Trial of Tremelimumab (CP-675,206) in Patients with Advanced Refractory or Relapsed Melanoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:1042-8.
- 110. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U.** Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-7.
- 111. Kirova YM, Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y, Le Bourgeois JP.** Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1999;9:611-3.
- 112. Krähn G, Gottlöber P, Sander C, Peter RU.** Dermatoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Res* 1998;11:151-4.
- 113. Krähn G, Kaskel P, Sander S, et al.** S100 beta is a more reliable tumor-marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer Res* 2001;21:1311-6.

- 114. Kreisman H, Goutsou M, Modeas C, Graziano SL, Costanza ME, Green MR.** Cisplatin-carboplatin therapy in extensive non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Eur J Cancer* 1990;26:1057-60.
- 115. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H.** Insights into potential cellular mechanism of Cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2478-80.
- 116. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Raber M, Benjamin RS.** A phase II trial of taxol in metastatic melanoma. *Cancer* 1990;65:2478–81.
- 117. Levin L, Hryniuk WM.** Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:756-67.
- 118. Liedert B, Materna V, Schadendorf D, Thomale J, Lage H.** Overexpression of cMOAT (MRP2 / ABCC2) is associated with decreased formation of platinum-DNA adducts and decreased G2-arrest in melanoma cells resistant to cisplatin. *J Invest Dermatol* 2003;121:172-6.
- 119. Lissoni P, Vaghi M, Ardizzoia A, et al.** A phase II study of chemoneuroimmunotherapy with platinum, subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal neurohormone melatonin (P.I.M) as a second-line therapy in metastatic melanoma patients progressing on dacarbazine plus interferon-alpha. *In Vivo* 2002;16:93-6.
- 120. Locke F, Clark JI, Gajewski TF.** A phase II study of oxaliplatin, docetaxel, and GM-CSF in patients with previously treated advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:509-14.
- 121. Lorusso D, Ferrandina G, Greggi S, et al.** Phase III multicenter randomized trial of amifostine as cytoprotectant in first-line chemotherapy in ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14:1086-93.

- 122. Lund B, Hansen M, Hansen OP, Hansen HH.** High-dose platinum consisting of combined carboplatin and cisplatin in previously untreated ovarian cancer patients with residual disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1469-73.
- 123. Lutzky J, Y. Nunez Y, Graham P.** A phase II trial of oxaliplatin in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2006 (Meeting Abstract);18S:18016.
- 124. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC.** Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989;2:487-90.
- 125. Materna MV.** Bedeutung des ABC-Transporters MRP2/cMOAT/ABCC2 bei der Cisplatinresistenz humaner Tumorzellen. Dissertation (<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/materna-verena-waltraut-2002-1127/HTML/#front>).S:8.
- 126. Materna MV, Liedert B, Thomale J, Lage H.** Protection of platinum-DNA adduct formation and reversal of cisplatin resistance by anti-MRP2 hammerhead ribozymes in human cancer cells. *Int J Can* 2005;115:393-402.
- 127. McGuire WP.** How many more nails to seal the coffin of dose intensity? *Ann Oncol* 1997;8:311-3.
- 128. Mechl Z, Krejčí P.** Cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Neoplasma* 1983;30:371-7.
- 129. Melzer, Gain, Meyer-Jürshof, Saß, Carstens, Meier.** Carboplatin. *Zytostatika Handbuch Pharmazeutisch- wissenschaftliche Monographien; ADKA-Service-Abteilung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker und der European Society of Clinical Pharmacy (E.S.C.P.) (Hrsg.); Heiner Biller Verlag* 1994;2:1-62.
- 130. Meral R, Duranyildiz D, Tas F, et al.** Prognostic significance of melanoma inhibiting activity levels in malignant melanoma. *Melanoma Res* 2001;11:627-32.

131. **Meyers ML, Dickler MN, Chapmann PB, Livingston PO, Williams LJ, Houghton AN.** Lack of efficacy of BOLD-Interferon as Second-line therapy for metastatic melanoma (Meeting abstract) ASCO 1998:2008.
132. **Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al.** Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
133. **Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, et al.** High-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first line treatment of advanced ovarian cancer: Results of a phase III Intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-93.
134. **Mohammed MQ, Retsas S.** Oxaliplatin is active in vitro against human melanoma cell Lines: comparison with cisplatin and carboplatin. *Anticancer Drugs* 2000;11:859-63.
135. **Moore DH, Donnelly J, McGuire WP, et al.** Limited access trial using amifostine for protection against cisplatin- and three-hour paclitaxel-induced neurotoxicity: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4207-13.
136. **Mortimer JE, Schulman S, MacDonald JS, Kopecky K, Goodman G.** High-dose cisplatin in disseminated melanoma: a comparison of two schedules. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:373-6.
137. **Murren JR, DeRosa W, Durivage HJ, Davis C, Makuch R, Portlock CS.** High-dose cisplatin plus dacarbazine in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer* 1991;67:1514-7.

- 138. National Cancer Institut.** Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria Manual V.2.0.1999, April 30. (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv_20_430-992.pdf).
- 139. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis.**V.4.2009. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf).
- 140. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al.** Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3084-92.
- 141. Neuber K, Reinhold U, Deutschmann A, et al.** Second-line chemotherapy of metastatic malignant melanoma with intravenous treosulfan: a phase II multi-centre trial. *Melanoma Res* 2003;13:81-5.
- 142. Nitani H, Kobayashi K.** Cisplatin/carboplatin therapy in non-small cell lung cancer. *Oncology* 1992;49:51-6.
- 143. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al.** Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:1712-7.
- 144. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.** Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- 145. Ozols RF.** Ovarian cancer: is dose intensity dead? *J Clin Oncol* 2007;25:4157-8.
- 146. Ozols RF, Behrens BC, Ostchega Y, Young RC.** High dose cisplatin and high dose carboplatin in refractory ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1985;12:59-65.

- 147. Patton JF, Powell BL, White DR, Russell GB, Inabinet RB, Muss HB.** Combination Cisplatin and Carboplatin in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer Invest* 1996;14:98-102.
- 148. Pectasides D, Yianniotis H, Alevizakos N, et al.** Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine, vindesine and cisplatin. *Br J Cancer* 1989;60:627-9.
- 149. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al.** Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-9.
- 150. Perez RP, Perez KM, Handel LM, Hamilton TC.** In vitro interactions between platinum analogues in human ovarian-carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;29:430-4.
- 151. Pfreundschuh M.** Prinzipien der medikamentösen Tumorthherapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. (Hrsg.) *Kompendium Internistischer Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie.* 4. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2006.S:668-71.
- 152. Piccart MJ, Nogaret JM, Marcelis L, et al.** The Belgian Study Group of ovarian carcinoma. Cisplatin combined with carboplatin: a new way of intensification of platinum dose in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:703-7.
- 153. Planelles D, Nagore E, Moret A, et al.** HLA class II polymorphisms in Spanish melanoma patients: homozygosity for HLA- DQA1 locus can be a potential melanoma risk factor. *Br J Dermatol* 2006;154:261-6.
- 154. Presant CA, Bartolucci AA.** Prognostic factors in metastatic malignant melanoma: The Southeastern Cancer Study Group Experience. *Cancer* 1982;49:2192-6.

- 155. Proebstle TM, Fuch T, Scheibenbogen C, Sterry W, Keilholz U.** Long-term outcome of treatment with dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha and intravenous high dose interleukin-2 in poor risk melanoma patients. *Melanoma Res* 1998;8:557-63.
- 156. Propper DJ, Braybrooke JP, Levitt NC.** Phase II study of second-line therapy with DTIC, BCNU, cisplatin and tamoxifen (Dartmouth regimen) chemotherapy in patients with malignant melanoma previously treated with dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;82:1759-63.
- 157. Rampen F.** Malignant melanoma: sex differences in survival after evidence of distant metastasis. *Br J Cancer* 1980;42:52-7.
- 158. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al.** Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-82.
- 159. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al.** Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20: 3560-1.
- 160. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).** Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin 2008.
- 161. Roche.**(http://www.roche.com/de/media/media_releases/med-cor-2010-11-04.htm).
- 162. Saad SY, Al Rikabi AC.** Protection effects of Taurine supplementation against cisplatininduced nephrotoxicity in rats. *Chemotherapy* 2002;48:42-8.

- 163. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Shafer I, Hannigan EV.** Saline, mannitol and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Chemother Pharmacol* 2003;52:13-8.
- 164. Schackert G, Bonk C, Sobottka S B.** Neurochirurgische Therapie bei Hirnmetastasen des malignen Melanoms. In: Plettenberg A., Meigl W N, Moll (Hrsg.) *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Aktueller Stand von Klinik und Forschung.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2000:531-2.
- 165. Schilcher RB, Wessels M, Niederle N, Seeber S, Schmidt CG.** Phase II evaluation of fractionated low and single high dose cisplatin in various tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984;107:57-60.
- 166. Sebastian G, Stein A.** Das maligne Melanom der Haut. UNI-MED Verlag Bremen. 1. Auflage, 2000:41-7.
- 167. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Pieritz A, et al.** Locally recurrent and metastatic malignant melanoma. Long-term results and prognostic factors after percutaneous radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1999;175:450-7.
- 168. Sengeløv L, Nielsen OS, Kamby C, von der Maase H.** Platinum Analogue Combination Chemotherapy: Cisplatin, Carboplatin and Methotrexate in Patients with Metastatic Urothelial Tract Tumors. A Phase II Trial with Evaluation of Prognostic Factors. *Cancer* 1995;10:1797-1803.
- 169. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, et al.** Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72:3091-8.
- 170. Solti M, Berd D, Mastrangelo MJ, Sato T.** A pilot study of low-dose thalidomide and interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma who failed prior treatment. *Melanoma Res* 2007;17:225-31.

- 171. Spieth K, Kaufmann R, Gille J.** Metronomic oral low-dose treosulfan chemotherapy combined with cyclooxygenase-2 inhibitor in pretreated advanced melanoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52:377-82.
- 172. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- 173. Thivat E, Durando X, D'Incan, et al.** Second-line chemotherapy of disseminated malignant melanoma with cystemustine at 60 mg/m²: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2005;16:1003-7.
- 174. Thomson DB, Adena M, McLeod GR, Hersey P, Gill PG, Coates AS, et al.** Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma Res* 1993;3:133-8.
- 175. Trump DL, Grem JL, Tutsch KD, et al.** Platinum analogue combination chemotherapy: cisplatin and carboplatin-a phase I trial with pharmacokinetic assessment of the effect of cisplatin administration on carboplatin excretion. *J Clin Oncol* 1987;5:1281-9.
- 176. Ugurel S.** Ex-vivo Chemosensitivitätstestung: Eine Strategie zur Realisierung einer individualisierten Therapie des metastasierten malignen Melanoms. *Journal Onkologie Zeitschrift online.* Ausgabe 04-08. (<http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=1653>).
- 177. Ugurel S, Schadendorf D, Pföhler C, et al.** In vitro drug sensitivity predicts response and survival after individualized sensitivity-directed chemotherapy in metastatic melanoma: a multicenter phase II trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2006;12:5454-63.

- 178. Ulrich U, Trefzer U, Tilgen W, et al.** Best supportive care in combination with polychemotherapy versus best supportive care alone as second-line therapy in stage IV metastatic melanoma (DeCOG MM-PAL 8). *J Clin Oncol* 2007(Meeting Abstract);18:8567.
- 179. Vass A, Grisold W.** Chemotherapie-induzierte Neuropathien (CIN). *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2009;10:44-7.
- 180. Vuoristo MS, Vihinen P, Skyttä T, Tyynelä K, Kellokumpu-Lehtinen P.** Carboplatin and vinorelbine combined with subcutaneous interleukin-2 in metastatic melanoma with poor prognosis. *Anticancer Res* 2009;29:1755-9.
- 181. Waterhouse DM, Reynolds RK, Natale RB.** Combined carboplatin and cisplatin. Limited prospects for dose intensification. *Cancer* 1993;71:4060-6.
- 182. Whitehead RP, Moon J, Mc Cachren SS, et. al.** Phase II trial of vinorelbine tartrate in patients with disseminated malignant melanoma and one prior systemic therapy: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 2004;100:1699-1704.
- 183. Wong JH, Euhus DM, Morton DL.** Surgical resection for metastatic melanoma to the lung. *Arch Surg* 1988;123:1091-5.
- 184. Wong SL, Coit DG.** Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:155-60.
- 185. Yoon C, Papadopoulos NE, Camacho LH, et al.** The clinical efficacy of combination of docetaxel and temozolomide in previously treated patients with stage IV melanoma. *Melanoma Res* 2010;20:43-7.

- 186. Young AM, Marsden J, Goodman A, Burton A, Dunn JA.** Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:458-65.
- 187. Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, et al.** Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003;13:531-6.
- 188. Zografis L, Uffer S, Bercher L, Gailloud C.** Combined surgery, cryocoagulation and radiotherapy for treatment of melanoma of the conjunctiva. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994;204:385-90.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- 1. Hofmann MA, Gabriel V, Milling A, Kiecker F, Sterry W, Trefzer U.** High-dose platinum combination therapy in pretreated patients with disseminated melanoma. *Chemotherapy* 2007;53:422-8.

Erklärung

„Ich, Verena Barbara Gabriel erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Cisplatin und Carboplatin für die palliative Chemotherapie beim metastasierten Melanom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 16.09.2011

Verena Gabriel