

# **Die elektive Extremitätenperfusion in der Behandlung des malignen Melanoms**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs  
Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ursula von Mengershausen  
aus München

Gießen 2004

# **Die elektive Extremitätenperfusion in der Behandlung des malignen Melanoms**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs  
Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ursula von Mengershausen  
aus München

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie,  
Anästhesiologie und Urologie

Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie  
des Universitätsklinikums Gießen

Leiter:

Prof. Dr. Winfried Padberg

Gutachter: Prof. Dr. Th. Zimmermann

Gutachter: Prof. Dr. K.-D. Hinsch

Tag der Disputation: 02.05.2005

### Erklärung:

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

# INHALTSVERZEICHNIS

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>EINLEITUNG.....</b>                                       | <b>1</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Das Maligne Melanom .....</b>                             | <b>1</b>  |
| 1.1.1      | Epidemiologie.....   | 1         |
| 1.1.2      | Ätiologie.....   | 2         |
| 1.1.3      | Klinische und histologische Kriterien.....                   | 3         |
| 1.1.4      | Prognose.....  | 5         |
| 1.1.5      | Tumorstaging .....   | 6         |
| 1.1.6      | Früherkennung .....  | 8         |
| 1.1.7      | Diagnostische Methoden.....                                  | 8         |
| 1.1.8      | Therapie .....   | 11        |
| 1.1.8.1    | Therapie des Primärtumors .....                              | 11        |
| 1.1.8.2    | Therapie beim metastasierten Melanom .....                   | 13        |
| <b>1.2</b> | <b>Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion .....</b> | <b>15</b> |
| 1.2.1      | Historische Entwicklung .....                                | 15        |
| 1.2.2      | Indikationen zur Extremitätenperfusion.....                  | 17        |
| <b>1.3</b> | <b>Zielsetzung der Untersuchung .....</b>                    | <b>19</b> |
| <b>2</b>   | <b>PATIENTEN UND METHODE .....</b>                           | <b>21</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Patienten.....</b>  | <b>21</b> |
| 2.1.1      | Patienten- und Perfusionszahlen .....                        | 21        |
| 2.1.2      | Geschlecht .....   | 22        |
| 2.1.3      | Alter.....   | 22        |
| 2.1.4      | Lokalisation des Primärtumors .....                          | 23        |
| 2.1.5      | Tumortypen.....  | 25        |
| 2.1.6      | Vertikale Tumordicke .....                                   | 27        |
| 2.1.7      | Ergebnis der Lymphknotenausräumung .....                     | 30        |
| 2.1.8      | Verteilung nach der M. D. Anderson-Klassifikation.....       | 32        |
| 2.1.9      | Verteilung nach der TNM-Stadieneinteilung .....              | 33        |
| <b>2.2</b> | <b>Methode .....</b>   | <b>35</b> |
| 2.2.1      | Extrakorporale Zirkulation .....                             | 35        |
| 2.2.2      | Zytostatika und ihre Dosierungen.....                        | 35        |
| 2.2.2.1    | Melphalan .....  | 36        |
| 2.2.2.2    | Cisplatin.....   | 36        |
| 2.2.2.3    | Daktinomycin.....  | 37        |
| 2.2.2.4    | Vindesin.....  | 37        |
| 2.2.2.5    | Dacarbazin.....  | 38        |
| 2.2.2.6    | Stickstoff-Lost.....   | 38        |
| 2.2.3      | Hyperthermie .....   | 39        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 2.2.4      | Operation .....  | 39        |
| 2.2.4.1    | Beinperfusion .....  | 40        |
| 2.2.4.2    | Armperfusion .....   | 40        |
| 2.2.5      | Technik der Perfusion.....   | 40        |
| 2.2.6      | Leckmessung .....  | 42        |
| <b>2.3</b> | <b>Datenerhebung- und verarbeitung .....</b>                           | <b>43</b> |
| <b>3</b>   | <b>ERGEBNISSE.....</b>   | <b>44</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Krankheitsverlauf nach Erstperfusion .....</b>                      | <b>44</b> |
| 3.1.1      | Univariate Analyse der Prognosefaktoren auf die Überlebensrate .....   | 47        |
| 3.1.1.1    | Geschlecht .....   | 47        |
| 3.1.1.2    | Alter.....   | 47        |
| 3.1.1.3    | Tumorlokalisation.....   | 48        |
| 3.1.1.4    | Tumortyp .....   | 49        |
| 3.1.1.5    | Tumordicke .....   | 49        |
| 3.1.1.6    | Lymphknotenstatus .....  | 50        |
| 3.1.1.7    | TNM-Stadium .....  | 51        |
| 3.1.2      | Multivariate Analyse der Prognosefaktoren auf die Überlebensrate ..... | 52        |
| 3.1.3      | Rezidive und Todesursachen .....                                       | 54        |
| 3.1.3.1    | Erstrezidiv .....  | 54        |
| 3.1.3.2    | Todesursachen .....  | 55        |
| <b>3.2</b> | <b>Komplikationen.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>4</b>   | <b>DISKUSSION .....</b>  | <b>57</b> |
| <b>5</b>   | <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>  | <b>71</b> |
| <b>6</b>   | <b>SUMMARY .....</b>   | <b>73</b> |
| <b>7</b>   | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                      | <b>75</b> |
| <b>8</b>   | <b>DANKSAGUNG.....</b>   | <b>88</b> |
| <b>9</b>   | <b>LEBENS LAUF.....</b>  | <b>89</b> |

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das Maligne Melanom**

Als ein eigenständiges Krankheitsbild wurde das maligne Melanom erstmals im Jahre 1806 von dem bedeutenden französischen Kliniker Laennec (1781-1826) beschrieben [1]. Es handelt sich um einen Tumor von hohem Malignitätsgrad, der von den Melanozyten, den melaninbildenden Zellen ausgeht [2]. Da sich die Melanozyten überwiegend in der Basalzellreihe der Epidermis befinden, kommt das maligne Melanom zu mehr als 90% an der Haut vor. Aber auch in der Dermis und in den Schleimhäuten, den Leptomeningen, der Uvea und Retina des Auges, der Cochlea und dem vestibulären Labyrinth des Innenohres sind Melanozyten lokalisiert und so können in seltenen Fällen auch hier Melanome entstehen.

Die Hälfte aller Melanome liegt an den Extremitäten, die andere Hälfte verteilt sich auf Kopf, Hals und Rumpf [3]. Auch die Häufigkeitsverteilung auf die beiden Geschlechter ist annähernd gleichmäßig, 53% der Melanompatienten sind weiblich und 47% sind männlich [3].

### ***1.1.1 Epidemiologie***

Es zeigen sich deutliche Unterschiede der Melanomhäufigkeit in Bezug auf die Rasse (häufiger bei Weißen) und der Geographie. So findet man beispielsweise in Europa eine Neuerkrankungsrate von

10-15/100.000/Jahr, während man in Australien mit ca. 40-60 Neuerkrankungen/100.000/Jahr zu rechnen hat [4]. In Deutschland sind derzeit bis zu 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu erwarten [5].

Damit führt das maligne Melanom die Liste der menschlichen Krebsarten zwar bei weitem nicht an, beängstigend ist jedoch die weltweit zu beobachtende steigende Inzidenz in der weißen Bevölkerung. Derzeit geht man von einer Verdoppelung der Inzidenz alle zehn Jahre aus [6].

Das Krebsregister im Saarland gibt für 1980 bis 1995 einen Inzidenzanstieg, bei den Männern von 4,3 auf 8,7 und bei den Frauen von 5,9 auf 8,5 an [7].

Auch das SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology, End Results) des National Cancer Institute, das 14% der US-Population erfasst, berichtet von einem Inzidenzanstieg für 1973 bis 1994 bei den Männern von 6,8 auf 17,3 und bei den Frauen von 6,1 auf 11,6 [8].

Neben der Inzidenz ist auch die Letalität zwischen 1940 und 1980 in den meisten Teilen der Welt angestiegen [9], allerdings deutlich langsamer. Dies ist wahrscheinlich auf die Früherkennung und die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen.

### **1.1.2 Ätiologie**

Man diskutiert vor allem exogene Faktoren, die für die Entstehung von Melanomen verantwortlich sind. Aber auch eine genetische Disposition ist zu berücksichtigen, da bei etwa 8 bis 14% aller Melanompatienten familiäre Melanome beobachtet werden [5].

Unterschiedliche Faktoren scheinen hier zusammenzukommen:

- Die Zunahme der Inzidenz wird in erster Linie einer vermehrten Sonnenexposition und einer wegen der geschädigten Ozonschicht verstärkten UV-B-Strahlung zugeschrieben [10-12]. Es konnte in mehreren

Studien gezeigt werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms mit der Zahl der speziell im Kindes- und Adoleszenzalter entwickelten Sonnenbrände um den Faktor 2-4 zunahm [13-15]. Für den Einfluss der Sonnenexposition spricht auch, dass die höchste Inzidenzzunahme an jenen Körperteilen beobachtet wurde, die aufgrund von veränderten Kleidungsgewohnheiten in den letzten Jahrzehnten verstärkt der Sonne ausgesetzt waren: an den Unterschenkeln bei Frauen und am Stamm bei Männern [16-18].

- Weiterhin spielt die individuelle Lichtempfindlichkeit eine Rolle. So sind hellhäutige Individuen mit roten oder blonden Haaren sowie blauen Augen besonders UV-empfindlich [19, 20].
- Es konnte in mehreren prospektiven Studien auch der Einfluss von dysplastischen Nävuszellnävi auf die Entstehung von Melanomen bewiesen werden [21, 22]. Somit haben Patienten mit einem „instabilen Pigmentsystem“ ein erhöhtes Risiko für ein malignes Melanom.
- Auch die individuelle Tumorabwehr ist ein wichtiger Faktor. So ist der Zustand einer Immuninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko behaftet [4].
- Das familiär gehäufte Vorkommen und das damit verbundene erhöhte Melanomrisiko unterstützt die Vorstellung von einer genetischen Disposition für maligne Melanome [15, 20].

### ***1.1.3 Klinische und histologische Kriterien***

Das maligne Melanom der Haut ist kein einheitlicher Tumor. Es werden morphologisch, histologisch und biologisch verschiedene Melanomtypen unterschieden. 1969 beschrieb Clark [2] erstmals das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom und das Lentigo-maligna-Melanom. Als vierte Form wurde 1975 von Reed das akrolentiginöse Melanom hinzugefügt [23]. Bis heute hat sich die Einteilung in vier Hauptformen bewährt, obwohl auch Überlappungen vorkommen können

(z.B. superfiziell spreitende Melanome mit nodulärem Anteil) und ca. 10% aller Melanome seltene klinische und histologische Typen darstellen.

Der häufigste Tumortyp ist das superfiziell spreitende Melanom [24]. Es bevorzugt Frauen und findet sich bei ihnen vorwiegend an den Beinen, bei Männern am Rücken und an der Brust. Bevor es tiefere Hautschichten infiltriert, wächst es oft monate- bis jahrelang unauffällig intraepidermal [2].

Beim nodulären Melanom setzt die vertikale Wachstumsphase sehr früh ein, weshalb dieser Tumortyp schnell fortschreitet [2]. Er ist gewöhnlich bei älteren Menschen anzutreffen, wächst aber besonders rasch bei jüngeren Patienten. Die klinische Treffsicherheit fällt bei diesem Tumortyp eher gering aus.

Dagegen wächst das Lentigo maligna Melanom sehr langsam und kommt vor allem in höherem Alter vor [2]. Es geht grundsätzlich aus der präkanzerösen Lentigo Maligna hervor. Typisch ist sein Auftreten an chronisch sonnenexponierten Lokalisationen wie an den Unterarmstreckseiten oder im Gesicht.

Das seltene akrolentiginöse Melanom der Hände und Füße wird klinisch häufig spät erkannt oder führt darüber hinaus zu Fehldiagnosen [24]. Durch sein amelanotisches oder wenig pigmentiertes Aussehen simuliert es an den Fußsohlen häufig Klavi, „Reibblasen“ und Schwielen. Subungual wird es auch oft mit Hämatomen oder melanozytären Nävi verwechselt.

Um das Melanom histologisch beurteilen zu können, bedient man sich vor allem der vertikalen Tumordicke, die nach einer von Breslow beschriebenen Methode bestimmt wird [25]. Der vertikale Tumordurchmesser wird dabei von der oberen Grenze des Stratum

granulosum oder bei ulzerierten Tumoren von der Oberfläche des Ulkus bis zu den am tiefsten gelegenen Tumorzellen gemessen.

Weiterhin unterscheidet man fünf Stufen der Eindringtiefe nach Clark [2]. Melanome, die die Basalmembran noch nicht durchwandert haben, werden als Level-I-Tumoren oder auch als in-situ-Melanome bezeichnet. Haben einzelne neoplastische Zellen die Basalmembran bereits durchbrochen und befinden sich im Stratum papillare corii, spricht man von Level-II-Tumoren. An der Grenze zwischen Stratum papillare und reticulare, handelt es sich um Level-III-Melanome, man spricht hier bereits von invasiven Tumoren, im Stratum reticulare corii um Level-IV-Melanome und in der Subcutis um Level-V-Melanome.

#### **1.1.4 Prognose**

Obwohl der Anteil des Melanoms an den malignen Hautgeschwülsten nur 3% beträgt, verursacht es nahezu alle Todesfälle an bösartigen Hauttumoren [26]. Seine besondere Gefährlichkeit liegt vor allem in der hohen Metastasierungstendenz und in der Behandlungsresistenz gegenüber konventionellen Krebs-Therapieformen im fortgeschrittenen Metastasenstadium.

Trotzdem gelten frühzeitig diagnostizierte und therapierte Patienten in aller Regel als geheilt [27]. Mit einer Tumordicke von weniger als 0,75 mm ist mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 96% zu rechnen [24]. Diese gute Prognose verschlechtert sich jedoch in fortgeschrittenen Stadien. Patienten mit dickeren Melanomen von 4 mm oder mehr haben eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 50% [24].

Das Verständnis dieser Krankheit ist durch die Aufdeckung einer Reihe von prognostischen Faktoren in den letzten Jahrzehnten deutlich

verbessert worden. Wie die bereits angesprochene Prognoseverschlechterung mit zunehmender Tumordicke verdeutlicht, gilt die Tumordicke nach Breslow als allgemein anerkannt wichtigster Prognosefaktor [28-32]. Niedrigere Überlebensraten wurden auch beobachtet bei höherem Alter [28, 30], männlichem Geschlecht [29, 30], Ulzeration des Primärtumors [28, 30, 32], Lokalisation am Körperstamm [28-30], nodulärem Melanomtyp [4, 29], Vorliegen von Satellitenmetastasen [31] und Lymphknotenmetastasen [28, 30], sowie im Stadium IV ein erhöhter LDH-Pegel [33-35], eine hohe Anzahl von Fernmetastasen und die Manifestation in der Lunge oder in anderen inneren Organen [30, 33].

### ***1.1.5 Tumorstaging***

Um ein weltweit einheitliches Klassifikationssystem zu schaffen, wurde 1987 eine zwischen dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union International Contre le Cancer (UICC) abgestimmte TNM-Stadieneinteilung entwickelt [36].

Die Einteilung des Primärtumors richtet sich hier ausschließlich nach histologischen Merkmalen und erfolgt nicht nach klinischen Kriterien. Regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen werden klinisch und mit Hilfe bildgebender Untersuchungen beurteilt.

Diese Klassifikation war seit 1987/1988 weltweit anerkannt und sollte die verschiedenen anderen Staging-Systeme, die bis dahin Verwendung fanden, ablösen. 1997 wurde sie von AJCC und UICC noch einmal neu überarbeitet [37] (s.Tab. 1.1.5a). Sie liefert auch die Grundlage zur Stadieneinteilung in dieser Arbeit, obwohl seit 2002 ein neu überarbeitetes Staging-System der AJCC existiert, das aktuellere Erkenntnisse zu wichtigen Prognosefaktoren berücksichtigt.

| STADIUM | KATEGORIE           | KRITERIEN  |
|---------|---------------------|--|
| I       | pT1 N0 M0           | Tumordicke = 0,75 mm und/oder Clark-Level II   |
|         | pT2 N0 M0           | Tumordicke 0,76-1,5 mm und/oder Clark-Level III  |
| II      | pT3 N0 M0           | Tumordicke 1,51-4,0 mm und/oder Clark-Level IV   |
| III     | pT4 N0 M0           | Tumordicke über 4,0 mm und/oder Clark-Level V und/oder Satellitenmetastasen              |
|         | Jedes pT N1 M0      | Metastase(n) bis 3 cm Ausdehnung in regionären Lymphknoten                               |
|         | Jedes pT N2 M0      | Metastase(n) über 3 cm Ausdehnung in regionären Lymphknoten und/oder Intransitmetastasen |
| IV      | Jedes pT jedes N M1 | Fernmetastasen   |

Tabelle 1.1.5a: TNM-Klassifikation des Melanoms (UICC 1997)

Um die Vergleichbarkeit von Behandlungsergebnissen mit anderen Arbeitsgruppen zu gewährleisten, wurde in dieser Untersuchung zusätzlich zu der Klassifikation nach dem TNM-System auch mit der M. D. Anderson-Stadieneinteilung [38] gearbeitet (s. Tab. 1.1.5b).

| STADIUM | KRITERIEN  |
|---------|--|
| I       | Primärtumor  |
| IIA     | Lokalrezidiv   |
| IIB     | Satellitenmetastasen (innerhalb von 3 cm vom Primärtumor)      |
| IIIA    | Intransitmetastasen  |
| IIIB    | Metastasen in regionären Lymphknoten                           |
| IIIAB   | Intransitmetastasen und Metastasen in regionären Lymphknoten   |
| IIIC    | Metastasen in parailiakalen bzw. supraclavikulären Lymphknoten |
| IV      | Fernmetastasen   |

Tabelle 1.1.5b: M. D. Anderson-Klassifikation

### **1.1.6 Früherkennung**

Die Abhängigkeit der Prognose von der Tumordicke zeigt, welche entscheidende Bedeutung einer Früherkennung zukommt. Ausreichend früh diagnostizierte Melanome können in aller Regel kurativ exzidiert werden. Es gilt daher, die typischen Warnzeichen, die auf ein malignes Melanom hinweisen, zu erkennen. Da sich der Prozeß auf der Haut abspielt und daher für das Auge leicht zugänglich ist, sollte eine Früherkennung durch entsprechende Schulungsprogramme möglich sein. Dafür muss das Bewusstsein unter Kollegen und in der Bevölkerung weiterhin durch öffentliche Aufklärungskampagnen geschärft werden. In den USA, Großbritannien, Australien und in Deutschland wurden derartige Kampagnen durchgeführt mit dem Ergebnis, dass sich der Anteil der rechtzeitig diagnostizierten, dünnen und damit heilbaren Melanomen an der Gesamterkrankungsrate signifikant erhöhte [3, 39-42].

### **1.1.7 Diagnostische Methoden**

Um die klinische Verdachtsdiagnose „Malignes Melanom“ stellen zu können, ist die ABCDE-Regel eine unabdingbare Voraussetzung. Beim Vorliegen der Kriterien A = Asymmetrie, B = unregelmäßige Begrenzung, C = Color = unterschiedliche Farbtöne, D = Durchmesser > 5 mm und E = Erhabenheit muss an ein Melanom gedacht werden [43]. Diese Methode erlaubt Dermatologen mit großer klinischer Erfahrung eine maximale Trefferquote von etwa 80% und spielt als Orientierungshilfe zu einer ersten klinischen Einschätzung eine bedeutende Rolle.

Zu einer weiteren Verbesserung in der klinischen Diagnostik führt die Auflichtmikroskopie [44-47]. Ihr Einsatz gehört in der Melanomdiagnostik zum Standard.

Die klinische Diagnostik alleine kann zwar wertvolle Hinweise liefern, letztlich muss aber dennoch jeder verdächtige Pigmentfleck, der keinen sicheren Ausschluß der Diagnose malignes Melanom zulässt, im Gesunden exzidiert und histopathologisch untersucht werden, um eine korrekte Einordnung mit daraus folgendem Diagnostik- und Therapieplan vorzunehmen.

In der präoperativen Diagnostik maligner Melanome gewinnt die hochauflösende 20-MHz-Sonographie zunehmend an Bedeutung. Sie kann eine wichtige Ergänzung zu den klinischen Befunden darstellen. Durch dieses Verfahren ist es möglich geworden, bereits präoperativ eine Tumordickenbestimmung durchzuführen und somit das weitere Vorgehen (Sicherheitsabstand) detailliert zu planen.

Da beim malignen Melanom die Metastasierung primär lymphogen über die regionären Lymphwege erfolgt, wird bei allen Patienten präoperativ eine Ultraschalluntersuchung im jeweiligen lokoregionären Lymphabflussgebiet empfohlen, um klinisch nicht fassbare Satelliten- und Intransitmetastasen ab 3 mm und Lymphknotenmetastasen ab 5 mm zu erkennen und frühzeitig zu entfernen. Somit ist eine Chance gegeben, eine weitere Tumorausbreitung zu verhindern.

Als weitere Maßnahmen zum Basisstaging werden außerdem eine Oberbauchsonographie zur Beurteilung viszeraler Organe und eine Röntgenaufnahme des Thorax empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit, frühzeitig im Krankheitsverlauf Metastasen in der Lunge zu finden, muss allerdings als gering eingeschätzt werden [48, 49].

Einen zunehmend wichtigen Stellenwert sowohl im primären Staging von malignen Melanomen als auch in der Rezidivdiagnostik und Therapieverlaufskontrolle nimmt die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein [50, 51]. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, den erhöhten Stoffwechsel der Melanomzellen mit geeigneten radioaktiven

Markern bildlich darzustellen und so den gesamten Körper nach Lymphknoten- oder Fernmetastasen abzusuchen.

Seit einiger Zeit stehen für das maligne Melanom auch kommerziell erhältliche Tumormarker zur Verfügung. In den letzten Jahren haben sich vor allem die Proteine S100 und MIA (melanoma inhibitory activity) etablieren können. Sie dienen zur Basis- und Verlaufskontrolle bei high-risk und metastasierten Melanomen und als Therapiekontrolle nach operativer Metastasenentfernung oder unter laufender Chemo- und/oder Immuntherapie.

Über viele Jahrzehnte wurde der therapeutische Nutzen der elektiven Lymphknotendisektion (ELND) bei Patienten ohne klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung kontrovers diskutiert. Seit Einführung der sogenannten „Schildwächter“-Lymphknotenexstirpation (Sentinel lymph node dissection/SLND) von Morton et al. 1992 [52], hat die ELND aber in der Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms zunehmend an Stellenwert eingebüßt. Insbesondere seit Veröffentlichung der Ergebnisse der Intergroup Melanoma Surgical Trial [28], die keinen Überlebensvorteil für die ELND erbrachte, ist sie in den letzten Jahren nahezu vollständig von der SLND verdrängt worden.

Der theoretische Hintergrund des Verfahrens der SLND baut auf der Erfahrung auf, dass für jeden Punkt auf der Körperoberfläche ein spezifisches Lymphabstrommuster mit der/den dazugehörigen Lymphknotenstationen existiert. Der erste drainierende Lymphknoten (Sentinel Lymphknoten) des jeweiligen Abflussgebietes kann so durch peritumorale Injektion eines radioaktiven Markers dargestellt werden. Er gibt Auskunft über den Gesamtstatus der betroffenen Lymphknotenstation [52, 53]. Die Falsch-Negativrate beträgt nur 2% [54, 55]. So werden die Patienten mit klinisch okkultem Lymphknotenbefall von jenen selektioniert, die eine tumorfreie Lymphknotenregion aufweisen [56]. Letzteren bleibt

dadurch eine radikale Lymphknotendissektion mit zusätzlichem Verlust an Lebensqualität erspart.

Die bisherigen Ergebnisse zur SLND sind sehr vielversprechend und es scheint, als hätte man eine minimalinvasive Methode zum präzisen Lymphknotenstaging mit prognostischer Relevanz gefunden [57-59]. Eine definitive therapeutische Aussage muss allerdings noch in prospektiv randomisierten Studien validiert werden [60].

## **1.1.8 Therapie**

### *1.1.8.1 Therapie des Primärtumors*

Die Methode der Wahl bei klinisch und auflichtmikroskopisch gesicherter Diagnose ist die chirurgische Tumorexzision mit einem Sicherheitsabstand entsprechend der Tumordicke. Andere Techniken, die zu einer Gewebszerstörung (z.B. Laservaporisation) führen oder die eine feingewebliche Beurteilbarkeit einschränken, (elektrokaustische Abtragung) sind abzulehnen. Bestehen klinisch und/oder auflichtmikroskopisch Zweifel an der Melanomdiagnose, so erfolgt zunächst eine Exzisionsbiopsie im Gesunden mit nachfolgender histopathologischer Aufarbeitung. Wird die Diagnose eines malignen Melanoms bestätigt, so erfolgt eine Nachexzision mit geeignetem Sicherheitsabstand.

Bis in die späten 70er Jahre wurde in der Regel mit einem seitlichen Sicherheitsabstand von bis zu 5 cm, zum Teil unter Mitnahme der Muskelfaszie operiert. Seit Beginn der 80er Jahre wurde dann über eine Verminderung des Sicherheitsabstandes kontrovers diskutiert. Verschiedene Autoren postulierten, dass eine mehr konservative Vorgehensweise mit einem Sicherheitsabstand von bis zu 3 cm zu keiner

schlechteren Prognose führen würden [61-64]. In einer großen randomisierten Studie konnte dann gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse bezüglich des Überlebens für dünne maligne Melanome mit einer Tumordicke bis zu 1 mm nicht verschlechterten, wenn der Sicherheitsabstand auf 1 cm reduziert wurde [65]. So hat sich insgesamt eine prognoseorientierte Vorgehensweise mit abgestufter Radikalität entsprechend der vertikalen Tumordicke zur Entfernung des Primärtumors durchgesetzt [66]. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft empfiehlt derzeit, in situ Melanome mit 0,5 cm, dünne Melanome (Tumordicke = 1 mm) mit 1 cm, mitteldicke Melanome (Tumordicke > 1 mm bis zu 4 mm) mit 2 cm und dicke Melanome (Tumordicke > 4 mm) mit 3 cm Sicherheitsabstand zu entfernen [67]. Tiefenwärts soll bis zur Faszienebene unter Erhaltung der Faszienstrukturen exzidiert werden. Gleichzeitig mit der Entfernung des Primärtumors wird bei Melanomen ab einer Tumordicke > 1 mm die Sentinel Lymphonodektomie empfohlen.

Da Melanompatienten mit einer Tumordicke von > 1,5 mm ein bis zu 50%iges Risiko einer okkulten lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung haben, wird der Wunsch nach einer geeigneten adjuvanten Therapiemöglichkeit mit Zerstörung von Mikrometastasen und der Verhinderung von Rezidiven für diese Patientengruppe verständlich. Diverse Versuche mit verschiedensten adjuvanten Therapiemodalitäten (systemische Chemotherapie, Strahlentherapie, unspezifische Immuntherapie) führten leider zu keiner signifikanten Verbesserung der Prognose [27, 68-72]. Sie sollen an dieser Stelle auch nicht weiter erläutert werden.

Die derzeit wichtigste Entwicklung im Gesamtbereich der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms stellt die spezifische Immuntherapie mit Interferon- $\alpha$  dar. In prospektiv randomisierten Studien konnte für diese Substanz eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalls gezeigt werden [73-77]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte

bisher allerdings nicht bestätigt werden [74]. Eine Kurzzeithochdosistherapie steht derzeit einer kontinuierlichen Gabe niedriger dosierten Injektionen gegenüber. Verträglichkeit, Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und damit Lebensqualität der verschiedenen Dosierungen werden in laufenden Therapieoptimierungsprotokollen überprüft [85].

Eine systemische Therapie mit Interferon- $\alpha$  wird vorerst weiter im Stadium IIA und IIB im Rahmen von Studienprotokollen empfohlen [78].

Der therapeutische Wert einer Behandlung mit Interleukin-2 im adjuvanten Einsatz wird noch untersucht. Eine groß angelegte Studie wurde von den Dermatologischen Kliniken in Zürich und Kiel initiiert [79]. Nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit bestand ein Trend für verlängertes Überleben. Abschließende Beurteilungen für Interleukin-2 sind aber noch nicht möglich.

Noch in der experimentellen Phase begriffen ist der Einsatz von tumorassoziierten oder tumorspezifischen Antigenen als Tumorstoffe gegen das maligne Melanom. Die Entwicklung ist für das GM-2 Gangliosid am weitesten fortgeschritten [80] und wird derzeit in zwei randomisierten Phase-III-Studien [81, 82] in der adjuvanten Situation bei Patienten mit einem Hochrisikomelanom überprüft.

#### *1.1.8.2 Therapie beim metastasierten Melanom*

Im metastasierten Tumorstadium ist ebenfalls eine operative Therapie Methode der Wahl. Satelliten- und/oder Intransitmetastasen werden möglichst im Gesunden exzidiert, bei lymphknotenbenachbarter Lage wird die diskontinuierliche Lymphadenektomie empfohlen. Weiterhin kommt in diesem Stadium die hypertherme Extremitätenperfusion in Frage (s. 1.2). Die eindrucksvollsten Ergebnisse mit Remissionsraten bis zu 80%

konnten durch die Kombination einer Hochdosis-Melphalan-Therapie mit Zytokinen rTNFa (Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ ) sowie  $\gamma$ -Interferon erzielt werden [83-85].

Sind die regionären Lymphknoten befallen, erfolgt eine radikale Dissektion der gesamten Lymphknotenstation, ggf. zusammen mit dem Primärtumor und dem regionalen Lymphabstromgebiet als en bloc Resektion. Ist es nicht möglich, mit diesem Eingriff eine lokoregionäre Tumorfreiheit zu erzielen oder ist eine solche Maßnahme nicht zumutbar, kommt eine fraktionierte Bestrahlung in Frage [86].

Bestehen bereits Fernmetastasen in einem Organ, so sollten diese nach Möglichkeit mit einer R0-Resektion operativ entfernt werden. Da allerdings die Tumorausbreitung beim malignen Melanom meist generalisiert erfolgt, wird eine R0-Metastasektomie nur in Ausnahmefällen möglich sein. Bei zerebralen Filiae und Skelettbefall, gelegentlich auch bei Lymphknoten- und Weichteilmetastasen wird ergänzend oder alternativ zum operativen Vorgehen eine Strahlentherapie erwogen [86].

Eine Chemotherapie als Dacarbazin (DTIC)-Monotherapie mit Ansprechraten zwischen 14 und 25% oder verschiedene Polychemotherapien mit höheren Ansprechraten aber auch höherer Toxizität, können ebenfalls in Erwägung gezogen werden, sind allerdings im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität kritisch zu bewerten [86].

Der kombinierte Einsatz von Interleukin-2 und auch Interferon- $\alpha$  mit Zytostatika, als sogenannte Biochemotherapie, hat einen synergistischen Effekt [87]. Dabei lassen sich Remissionsraten von bis zu 60%, im Vergleich zu Zytostatika-Monotherapie mit 10 bis 15% erreichen. Ergebnisse einer multizentrischen Studie in den USA, initiiert von M. D. Anderson Cancer Center in Houston, die Polychemotherapie mit der genannten Biochemotherapie vergleicht, stehen noch aus [5].

## **1.2 Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion**

Der Vorteil dieser Behandlungsmaßnahme besteht darin, dass durch die Isolierung der tumorbefallenen Extremität vom Körperkreislauf eine hohe Zytostatikumkonzentration in der betroffenen Gliedmaße erreicht werden kann, ohne systemische Nebenwirkungen befürchten zu müssen.

### ***1.2.1 Historische Entwicklung***

Die systemische Verabreichung von Zytostatika wurde erstmals im Jahr 1946 durchgeführt. Gilman und Philips [88] berichteten über eine rasche Tumorregression nach systemischer Gabe von Stickstoff-Lost an Mäuse mit transplantierten Lymphosarkomen. Allerdings konnte trotz der maximal erreichbaren Wirkungskonzentration in keinem Fall eine anhaltende Remission erzielt werden.

Im Jahre 1948 erkannte Craver [89], dass die therapeutischen Möglichkeiten des Stickstoff-Lost durch die hohe Toxizität auf normales gesundes Gewebe stark eingeschränkt werden.

Das eigentliche Prinzip der isolierten Extremitätenperfusion entstand dann durch eine Studie von Klopp et al. [90] aus dem Jahr 1950. Die Autoren fanden heraus, dass sich beim Versuchstier die unerwünschten systemischen Nebenwirkungen durch eine direkte Injektion von Stickstoff-Lost über einen arteriellen Verweilkatheter reduzieren ließen. Die besten Ergebnisse wurden durch eine Unterbindung des venösen Rückstroms für die Zeit der Wirkung und durch eine fraktionierte Applikation des Zytostatikums erzielt. Jedoch kam es auch bei dieser Methode trotz Einsatz der maximal tolerierten Dosis zu einem Tumorrezidiv.

Die entscheidende Weiterentwicklung zur isolierten Extremitätenperfusion gelang 1956 Creech und Krementz [91]. Durch Abklemmung der zu- und abführenden Gefäße der betroffenen Extremität und Anschließen an eine Herz-Lungen-Maschine erreichten sie eine nahezu vollständige Isolierung vom Systemkreislauf. Durch die Applikation von Medikamenten in den so geschaffenen extrakorporalen Kreislauf konnten sechs- bis zehnfach höhere Konzentrationen erreicht werden, als es bei systemischer Anwendung möglich gewesen wäre [92].

Die erste isolierte Extremitätenperfusion beim Menschen wurde dann 1957 in New Orleans bei einem damals 76jährigen Mann mit etwa 80 Intransitmetastasen am linken Bein durchgeführt [92]. Die Behandlung erfolgte mit 120 mg Melphalan, ein Stickstoff-Lost-Derivat, unter normothermen Bedingungen. Sie führte bei dem Patienten zur kompletten Remission. Er verstarb 16 Jahre später rezidivfrei.

Cavaliere et al. [93] führten 1967 in Rom die Hyperthermie ohne Zugabe eines Zytostatikums in die Extremitätenperfusion ein. Sie konnten eine selektive Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber hohen Temperaturen zeigen. Bei einer Temperatur von 43,5°C wurden gute Therapieeffekte erzielt, allerdings verbunden mit einer aus heutiger Sicht nicht mehr akzeptablen Morbidität (6 Amputationen bei 22 Patienten) und auch Letalität (27%).

Stehlin et al. [94] kombinierten schließlich 1969 beide Verfahren zur isolierten hyperthermen Zytostatikaperfusion der Extremitäten. Er konnte 1975 eine um über 50% höhere Fünfjahresüberlebensrate nach Anwendung der hyperthermen im Vergleich zur normothermen Extremitätenperfusion im M. D. Anderson-Stadium IIIA beobachten. In dieser Studie kam eine milde Hyperthermie mit Temperaturen zwischen 38,8° und 40°C zur Anwendung.

Seither wurde die isolierte Extremitätenperfusion in milder Hyperthermie in zahlreichen Kliniken eingesetzt [95-105]. An der Klinik für Allgemeinchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen kommt diese Methode seit 1979 zur Anwendung. Neben Melphalan, das seit Jahrzehnten als das Medikament der Wahl bei Extremitätenperfusionsen gilt, wurden hier von Anfang an auch neue Zytostatika erprobt, entweder in Kombination mit Melphalan oder als Alternative dazu. Es sollte herausgefunden werden, ob sie imstande waren, die Behandlungsergebnisse zu verbessern [106-110].

### ***1.2.2 Indikationen zur Extremitätenperfusion***

Bis vor wenigen Jahren waren für die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion drei Indikationen zu nennen [111].

Die therapeutische Perfusion für das lokoregionär fortgeschrittene Melanom hat nach wie vor ihren gesicherten Stellenwert in der Therapie des malignen Melanoms [96, 112-116]. Sie wird bei Vorliegen eines Lokalrezidivs, von Intransit- und/oder Satellitenmetastasen sowie regionären Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Bei multipler lokoregionärer Metastasierung, die durch eine operative Vorgehensweise nicht mehr in den Griff zu bekommen ist, gilt sie oftmals als einzige Alternative zu einer Amputation [117].

Auch aus palliativen Gesichtspunkten kann eine Extremitätenperfusion indiziert sein, um Symptome einer ausgeprägten Intransitmetastasierung zu lindern [107].

Als dritte Indikation galt die prophylaktische oder elektive Perfusion mit dem Ziel der Reduktion von Lokalrezidiven und zur Elimination von

okkulten Metastasen. Zusätzlich zur chirurgischen Exzision wurde sie als adjuvante Therapiemaßnahme zusammen mit der elektiven Lymphknotendissektion durchgeführt. Die Indikation wurde bei allen Primärtumoren ab einer Tumordicke von über 1,5 mm sowie bei nodulären und akrolentiginösen Melanomen ab einer Tumordicke von über 0,75 mm, bei Melanomen mit Spontanblutung oder Exulzeration sowie bei Primärtumoren mit vorausgegangener Fehlbehandlung gestellt [107].

Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Studie der EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) und der WHO (Weltgesundheitsorganisation) 1998 [118] wird die elektive Extremitätenperfusion allerdings nicht mehr empfohlen (s. 1.3).

### 1.3 Zielsetzung der Untersuchung

Der therapeutische Nutzen der elektiven Extremitätenperfusion war über Jahrzehnte hinweg Gegenstand kontroverser Diskussionen. Viele retrospektive Auswertungen bescheinigten ihr hervorragende Ergebnisse in Bezug auf rezidivfreies- und Gesamtüberleben [102, 112, 119-122]. Obwohl kontrollierte Studien fehlten, wurde sie dennoch an vielen Kliniken als adjuvante Therapiemodalität in der Behandlung des Extremitätenmelanoms durchgeführt.

Bis 1998 existierten nur zwei prospektiv randomisierte Studien zur elektiven Extremitätenperfusion, die Exzision plus Extremitätenperfusion mit alleiniger Exzision verglichen.

Ghussen et al. [95] führte eine Studie mit insgesamt 107 Patienten aus allen drei klinischen Stadien durch. Die Untersuchung musste vorzeitig abgebrochen werden, aufgrund einer signifikant höheren Rezidivrate in der Kontrollgruppe.

Fenn et al. [123] veröffentlichte 1997 die Ergebnisse einer Untersuchung zur elektiven Extremitätenperfusion. Aquiriert wurden insgesamt 30 Patienten mit Melanomen an der unteren Extremität von mindestens 1,7 cm Dicke. Sowohl die Rezidivrate als auch die Überlebensrate konnten in dieser Studie durch die Extremitätenperfusion signifikant verbessert werden.

Die Ergebnisse der WHO/EORTC-Studie [118] wurden im Jahr 1998 bekanntgegeben. 832 Patienten mit primären Hochrisikomelanomen (Tumordicke > 1,5 mm) konnten an dieser Phase III-Untersuchung teilnehmen. Durch die Perfusion wurde zwar die Lokalrezidivrate gesenkt, ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Seit 1979 wurde an der Klinik für Allgemein Chirurgie der Universität Gießen die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion an insgesamt

521 Patienten durchgeführt. Bei 330 Patienten erfolgte der Eingriff unter elektivem Gesichtspunkt. Der Literaturvergleich zeigt, dass kaum ein anderes Zentrum diesen Eingriff so häufig vorgenommen hat. Auch wenn die elektive Perfusion nicht unter den Bedingungen einer randomisierten Studie durchgeführt wurde, scheint es daher doch gerechtfertigt, die Erfahrungen und Ergebnisse, die dabei gewonnen wurden, darzustellen.

In der vorliegenden Arbeit erfolgt eine ausführliche Analyse der Krankheitsfaktoren der elektiv perfundierten Melanompatienten. Weiterhin sollen mit Hilfe von uni- und multivariaten analytischen Verfahren die Merkmale ermittelt werden, die einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenszeit haben. In der sich anschließenden Diskussion werden die Ergebnisse der Analyse der Krankheitsfaktoren behandelt sowie die ermittelten Überlebensraten mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen. Damit soll die Wertigkeit der elektiven Extremitätenperfusion kritisch beleuchtet werden.

## **2 Patienten und Methode**

### **2.1 Patienten**

#### ***2.1.1 Patienten- und Perfusionszahlen***

An 300 der 330 Melanompatienten wurde die Extremitätenperfusion nur einmal durchgeführt. 26 Patienten wurden zweimal und 3 Patienten dreimal, dann unter therapeutischem Gesichtspunkt, perfundiert (s. Tab. 3.2.1a).

Ein Patient hatte an einer auswärtigen Klinik eine elektive Erstperfusion erhalten und wurde in Gießen zweitperfundiert.

|  |     |
|--|-----|
| GESAMTZAHL DER ELEKTIV PERFUNDIERTEN PATIENTEN     | 330 |
| Einmal perfundiert                                 | 300 |
| Zweimal perfundiert                                | 26  |
| Dreimal perfundiert                                | 3   |
| Erstperfusion auswärts, zweite Perfusion in Gießen | 1   |

Tabelle 3.2.1a: Patientenzahlen

Insgesamt wurde die Extremitätenperfusion an dem elektiv erstperfundierten Patientengut 362 Mal durchgeführt. Davon waren 329 Behandlungen Erst-, 30 Zweit- und 3 Drittperfusionsen (s. Tab. 3.2.1b). 253 Erst-, 21 Zweitperfusionsen sowie drei Drittperfusionsen waren Eingriffe an der unteren Extremität. 76 Erst- und 9 Zweitperfusionsen wurden an der oberen Gliedmaße durchgeführt.

| PERFUSIONSBEHANDLUNGEN | GESAMTZAHL | BEIN | ARM |
|------------------------|------------|------|-----|
| Erstperfusion          | 329        | 253  | 76  |
| Zweitperfusion         | 30         | 21   | 9   |
| Drittperfusion         | 3          | 3    | 0   |

Tabelle 3.2.1b: Perfusionszahlen

### 2.1.2 Geschlecht

Von den 330 elektiv perfundierten Patienten waren 238 oder 72% weiblich und 92 oder 28% männlich (s. Abb.3.2.2).

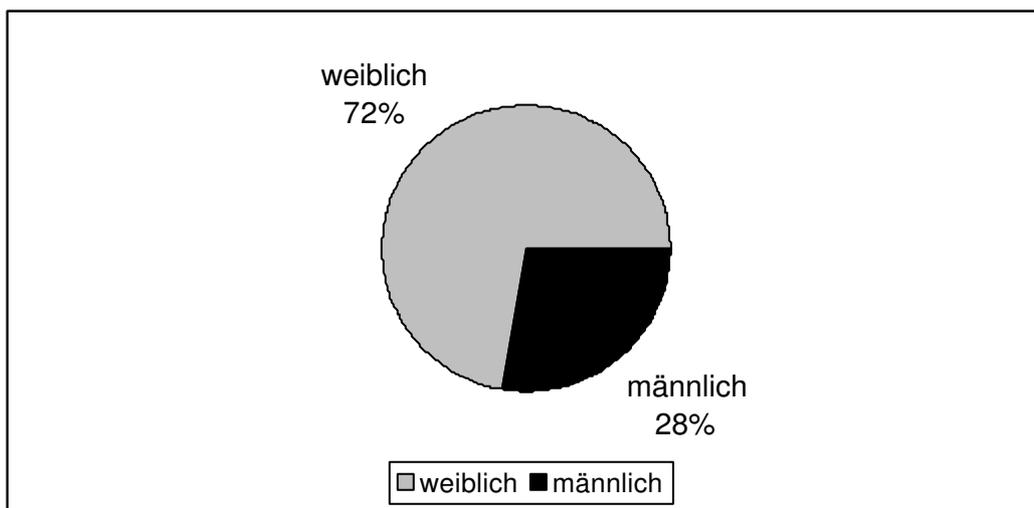


Abbildung 3.2.2: Geschlechtsverteilung

### 2.1.3 Alter

Der Median der Altersverteilung (s. Tab. 3.2.3) betrug 50,70 Jahre im elektiv perfundierten Patientengut, 49,9 Jahre bei den Frauen und 51,1 Jahre bei den Männern. Zum Zeitpunkt der ersten Perfusion in Gießen war die jüngste Patientin 15-jährig und der älteste Patient 74 Jahre alt.

| ALTER  | GESAMT (n = 330) | FRAUEN (n = 238) | MÄNNER (n = 92) |
|--------|------------------|------------------|-----------------|
| < 20   | 7 ( 2,2%)        | 5 ( 2,1%)        | 2 ( 2,2%)       |
| 20-29  | 32 ( 9,7%)       | 23 ( 9,6%)       | 9 ( 9,8%)       |
| 30-39  | 47 (14,2%)       | 33 (13,9%)       | 14 (15,2%)      |
| 40-49  | 69 (20,9%)       | 48 (20,2%)       | 21 (22,8%)      |
| 50-59  | 100 (30,3%)      | 74 (31,1%)       | 26 (28,3%)      |
| 60- 69 | 61 (18,5%)       | 45 (18,9%)       | 16 (17,4%)      |
| 70-76  | 14 ( 4,2%)       | 10 ( 4,2%)       | 4 ( 4,3%)       |

Tabelle 3.2.3: Altersverteilung

### 2.1.4 Lokalisation des Primärtumors

Bei 77 Melanompatienten (23,3%) befand sich der Primärtumor an der oberen Extremität, bei 253 Patienten (76,7%) war er an den unteren Gliedmaßen lokalisiert (s. Tab.3.2.4a).

Von den Melanomen der oberen Extremität befanden sich 39 am Oberarm (11,8%), 28 am Unterarm (8,5%) und 10 an der Hand (3,0%).

Die Melanome der Beine lagen in 61 Fällen (18,5%) am Oberschenkel, 121 Mal waren sie am Unterschenkel (36,7%) und 71 Mal am Fuß (21,5%) lokalisiert.

| LOKALISATION       | GESAMT (n = 330) | FRAUEN (n = 238) | MÄNNER (n = 92) |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Obere Extremität   | 77 (23,3%)       | 55 (23,1%)       | 22 (23,9%)      |
| Davon Oberarm      | 39 (11,8%)       | 31 (13,0%)       | 8 ( 8,7%)       |
| Unterarm           | 28 ( 8,5%)       | 18 ( 7,6%)       | 10 (10,9%)      |
| Hand               | 10 ( 3,0%)       | 6 ( 2,5%)        | 4 ( 4,3%)       |
| Untere Extremität  | 253 (76,7%)      | 183 (76,9%)      | 70 (76,1%)      |
| Davon Oberschenkel | 61 (18,5%)       | 34 (14,3%)       | 27 (29,3%)      |
| Unterschenkel      | 121 (36,7%)      | 103 (43,3%)      | 18 (19,6%)      |
| Fuß                | 71 (21,5%)       | 46 (19,3%)       | 25 (27,2%)      |

Tabelle 3.2.4a: Primärtumorlokalisationen

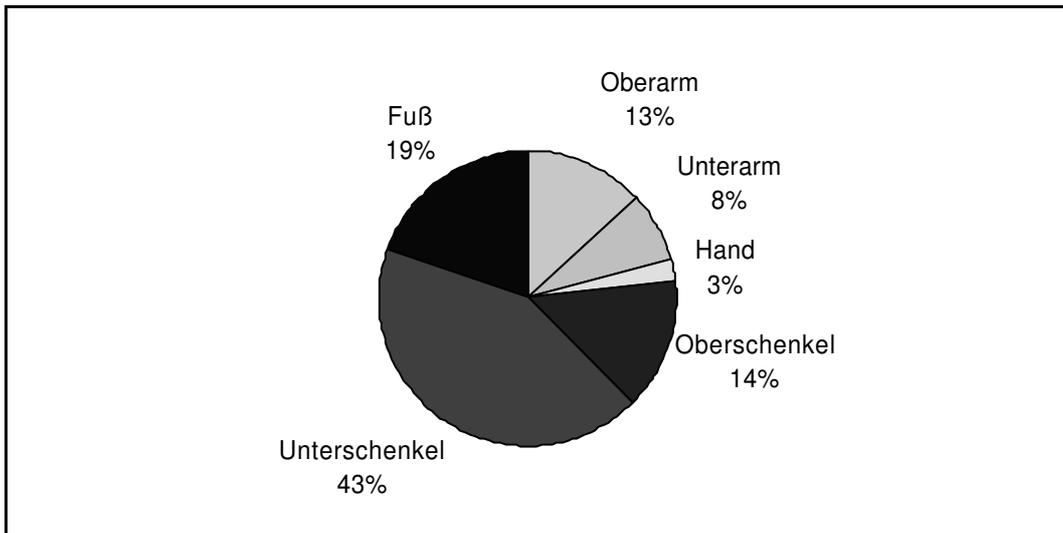


Abbildung 3.2.4A: Tumorlokalisationen bei Frauen

An der unteren Extremität fanden sich geschlechtsabhängige Unterschiede, jedoch nicht an der oberen Extremität (s. Abb. 3.2.4A und Abb. 3.2.4B). So wurden von 253 Melanomen an den Beinen 183 Tumore oder 72% bei Frauen diagnostiziert. Die Geschlechterverteilung war etwa 5:4 bei Oberschenkelmelanomen (34:27), 4:1 bei Unterschenkelmelanomen (103:18) und 2:1 bei Tumoren am Fuß (46:25) (s. Tab. 3.2.4a).

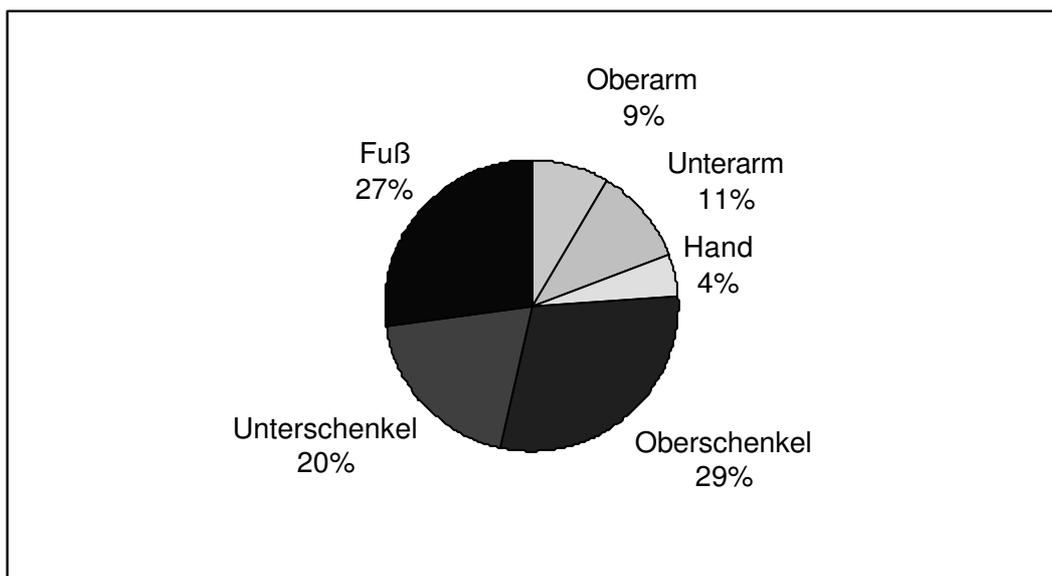


Abbildung 3.2.4B: Tumorlokalisation bei Männern

Es konnten keine altersabhängigen Lokalisationen gefunden werden. Der Altersmedian betrug am Oberarm 54,2 Jahre, am Unterarm 53,1 Jahre, an der Hand 51,1 Jahre, am Oberschenkel 47,4 Jahre, am Unterschenkel 50,1 Jahre und am Fuß 51,3 Jahre.

### 2.1.5 Tumortypen

Es handelte sich bei 155 Patienten (47,0%) um superfiziell spreitende Melanome, bei 96 Patienten (29,1%) um noduläre Melanome, bei 41 Patienten (12,4%) um akrolentiginöse Melanome und bei 5 Patienten (1,5%) um ein Lentigo-Maligna-Melanom. Bei weiteren 33 Patienten (10,0%) konnte der Primärtumor keiner Manifestationsform zugeordnet werden und galt als unklassifizierbar.

Es konnten keine bedeutenden Unterschiede im Vorkommen der verschiedenen Tumortypen bei Frauen und Männern gefunden werden (s. Abb.3.2.5A und Tab.3.2.5a).

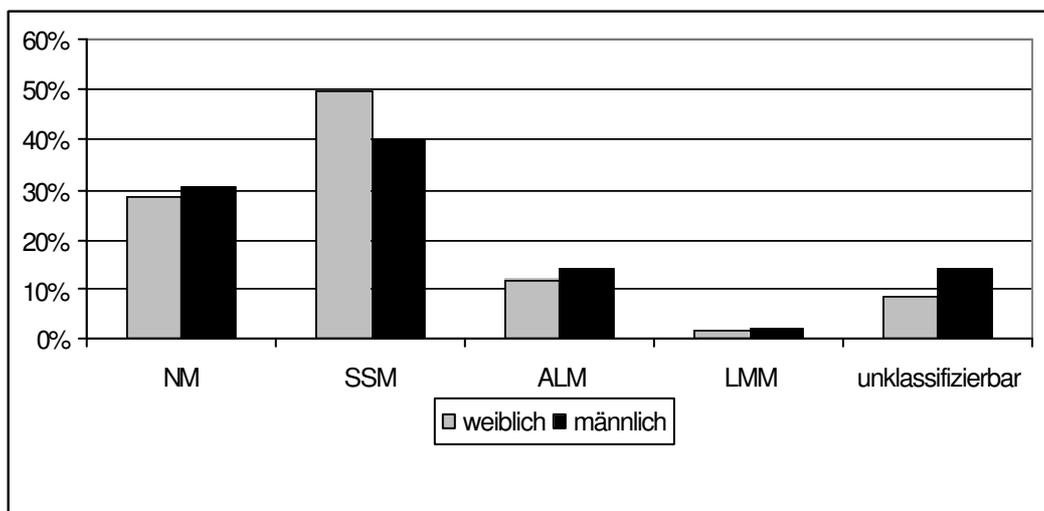


Abbildung 3.2.5A: Tumortyp und Geschlecht

| TUMORTYP          | GESAMT<br>(n = 330) | FRAUEN<br>(n = 238) | MÄNNER<br>(n = 92) |
|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| NM                | 96 (29,1%)          | 68 (28,6%)          | 28 (30,4%)         |
| SSM               | 155 (47,0%)         | 118 (49,6%)         | 37 (40,2%)         |
| ALM               | 41 (12,4%)          | 28 (11,7%)          | 13 (14,1%)         |
| LMM               | 5 ( 1,5%)           | 4 ( 1,7%)           | 1 ( 1,1%)          |
| unklassifizierbar | 33 (10,0%)          | 20 ( 8,4%)          | 13 (14,2%)         |

Tabelle 3.2.5a: Tumortyp und Geschlecht

Der Median des Patientenalters unterschied sich hinsichtlich der verschiedenen Tumormanifestationen. Der Altersmedian war bei Patienten mit superfiziell spreitendem Melanom 50,0 Jahre, bei jenen mit nodulärem Melanom 50,6 Jahre, mit einem Lentigo-Maligna-Melanom 57,1 Jahre und bei Melanopatienten mit akrolentiginösem Melanom 59,9 Jahre (s. Abb. 3.2.5B).

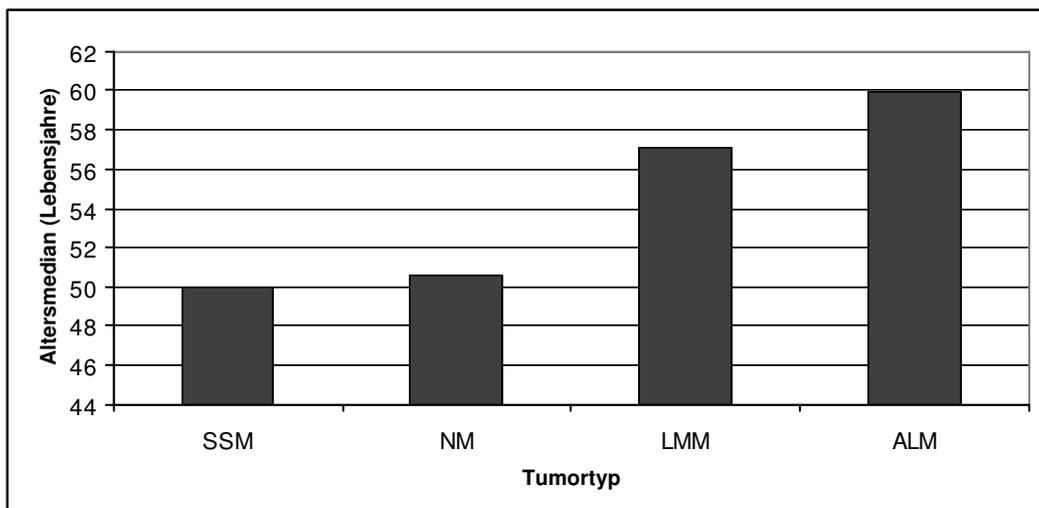


Abbildung 3.2.5B: Tumortyp und Alter

Beim Vergleich der oberen Extremität zur Unteren unterschied sich die Verteilung der verschiedenen Tumortypen nicht.

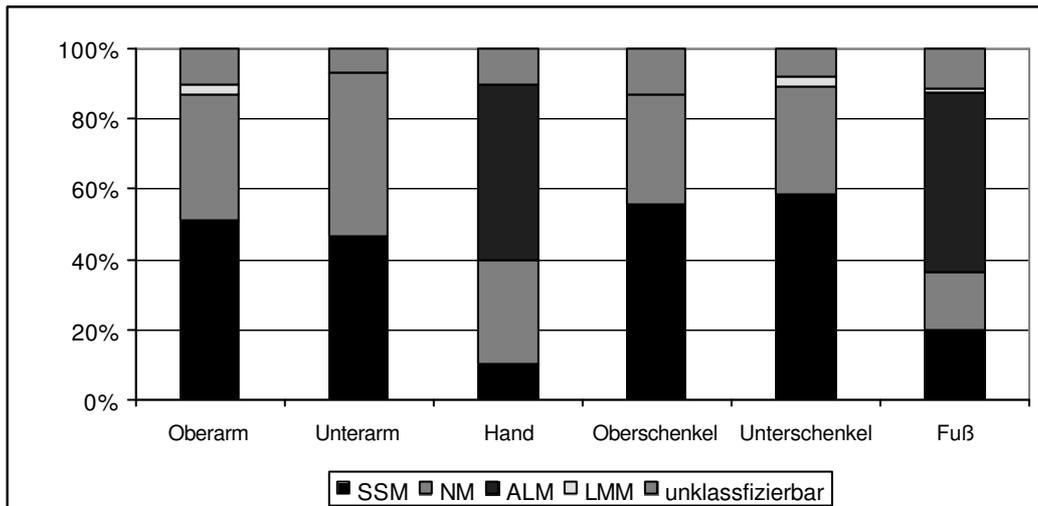


Abbildung 3.2.5C: Tumortyp und Lokalisation

Am Oberarm war hauptsächlich das superfiziell spreitende Melanom mit 51,3% (20 von 39 Patienten) vertreten, am Unterarm waren das noduläre und das superfiziell spreitende Melanom mit jeweils 13 von 28 Patienten (46,4%) gleich häufig, an der Hand überwiegte das akrolentiginöse Melanom mit 50% (5 von 10 Patienten).

Der vorherrschende Tumortyp des Ober- und Unterschenkels war jeweils das superfiziell spreitende Melanom mit 55,7% bzw. 58,7% (34 von 61 bzw. 71 von 121 Patienten), am Fuß überwiegte das akrolentiginöse Melanom mit 50,7% (36 von 71 Patienten) (s. Abb. 3.2.5C).

### **2.1.6 Vertikale Tumordicke**

Die vertikale Tumordicke nach Breslow wurde bei 307 Patienten oder in 93,03% bestimmt. 16 Primärtumoren (5,2%) hatten eine Dicke von bis zu 1 mm, 116 Tumoren (37,8%) maßen 1,01 bis 2 mm, 125 Melanome (40,7%) waren 2,01 bis 4 mm dick und 50 Tumoren (16,3%) waren mehr als 4 mm dick (s. Abb. 3.2.6A).

Der Median der Tumordicke unterschied sich hinsichtlich des Geschlechts. Er betrug bei Frauen 2,17 mm und bei Männern 2,80 mm. Während das weibliche Geschlecht in der Tumordickenklasse von 1,01 bis 2 mm vorherrschte (42,3% gegenüber 25,9%), war das männliche Geschlecht überwiegend bei dicken Tumoren > 4 mm vertreten (25,9% gegenüber 12,6%) (s. Abb. 3.2.6A und Tab. 3.2.6a).

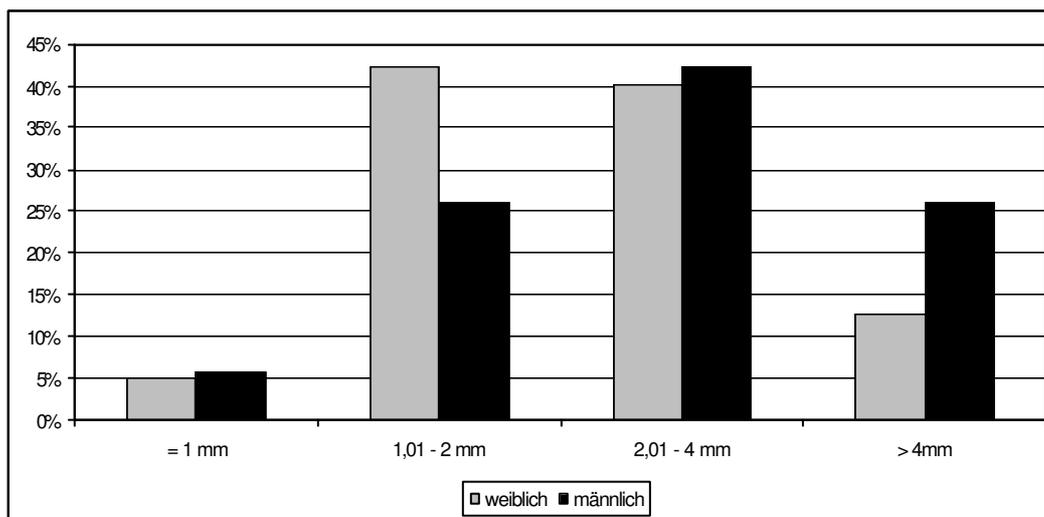


Abbildung 3.2.6A: Vertikale Tumordicke nach Breslow und Geschlecht

| VERTIKALE TUMORDICKE IN MM | GESAMT (n = 307) | FRAUEN (n = 222) | MÄNNER (n = 85) |
|----------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| = 1                        | 16 ( 5,2%)       | 11 ( 5,0%)       | 5 ( 5,9%)       |
| 1,01-2,00                  | 116 (37,8%)      | 94 (42,3%)       | 22 (25,9%)      |
| 2,01-4,00                  | 125 (40,7%)      | 89 (40,1%)       | 36 (42,3%)      |
| > 4                        | 50 (16,3%)       | 28 (12,6%)       | 22 (25,9%)      |

Tabelle 3.2.6a: Vertikale Tumordicke und Geschlecht

In den verschiedenen Altersgruppen kamen unterschiedliche Tumordicken vor. Es lässt sich eine Tendenz zu dickeren Melanomen im steigenden Lebensalter beobachten (s. Abb. 3.2.6B). Der Median der Tumordicke betrug bei den unter 20-Jährigen 2,75 mm, bei den 20 bis 29-Jährigen und 30 bis 39-Jährigen 2,0 mm, bei den 40 bis 49-Jährigen 2,2 mm, bei den

50 bis 59-Jährigen 2,4 mm, bei den 60 bis 69-Jährigen 2,7 mm und bei den 70 bis 76-Jährigen 2,9 mm.

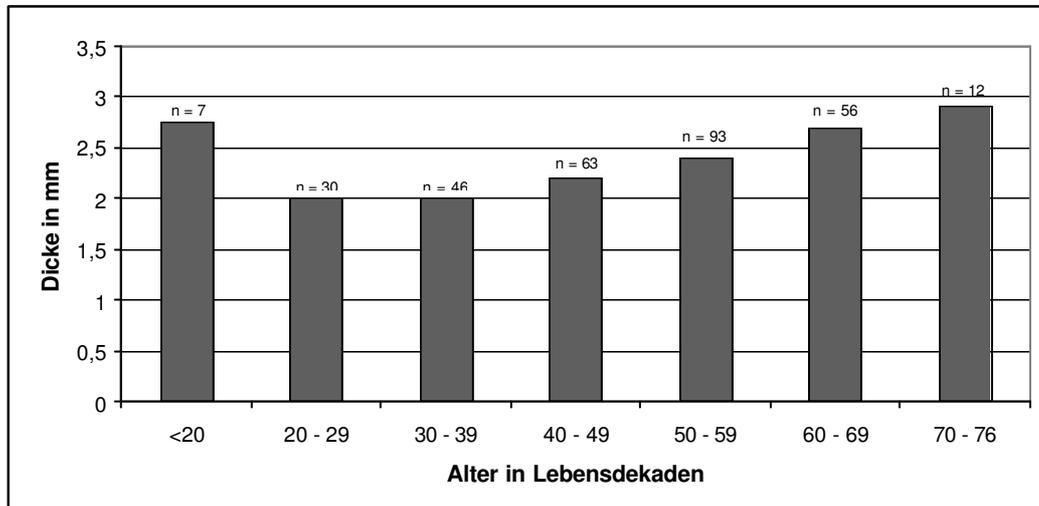


Abbildung 3.2.6B: Vertikale Tumordicke nach Breslow und Alter

Unterschiedliche Tumordicken waren ebenfalls in den verschiedenen Melanomlokalisationen vorhanden. In den proximalen Lokalisationen (Oberarm und Oberschenkel) betrug der Median 2,4 mm, in den distalen Lokalisationen (Unterarm und Unterschenkel) 2,1 mm und an den Händen bzw. Füßen 2,8 mm.

Die Tumordicke unterschied sich ebenfalls in den verschiedenen Tumorklassifikationen. Der Median von Lentigo-Maligna-Melanomen betrug 1,95 mm, von superfiziell spreitenden Melanomen 2,0 mm, von nodulären Melanomen 2,8 mm und von akrolentiginösen Melanomen 3,0 mm (s. Abb.3.2.6C).

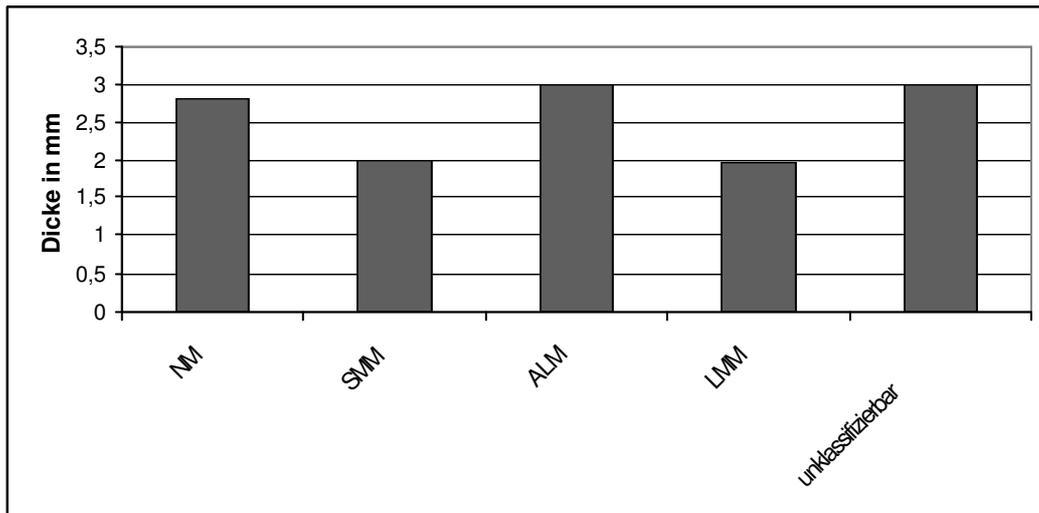


Abbildung 3.2.6C: Vertikale Tumordicke nach Breslow und Tumortyp

### **2.1.7 Ergebnis der Lymphknotenausräumung**

Die regionalen Lymphknoten wurden bei 328 Patienten (99,4%) disseziert und histologisch aufgearbeitet. In zwei Fällen lag kein Untersuchungsergebnis vor. Ein Patient wurde in einer auswärtigen Klinik erstperfundiert und es konnten keine Daten zur Lymphknotendissektion in Erfahrung gebracht werden. Bei einem anderen Patienten lag keine Histologie vor, da die Lymphknoten nach Essen geschickt wurden, wo der Patient weiterbehandelt wurde.

Bei 62 von 328 Patienten (18,9%) hatte der Tumor zum Zeitpunkt der Erstperfusion bereits in die regionären Lymphknoten gestreut. Bei 266 Patienten (81,1%) konnten keine Metastasen nachgewiesen werden.

46 (19,3%) inguinale Lymphknotendissektate, 11 (5,2%) parailiakale- und 12 (15,6%) axilläre Präparate enthielten Tumorabsiedelungen (s. Tab. 3.2.7a).

| LYMPHKNOTENGRUPPE     | TUMORFREI   | METASTASEN |
|-----------------------|-------------|------------|
| Inguinal (n = 238)    | 192 (80,7%) | 46 (19,3%) |
| Parailiakal (n = 212) | 201 (94,8%) | 11 (5,2%)  |
| Axillär (n = 77)      | 65 (84,4%)  | 12 (15,6%) |

Tabelle 3.2.7a: Ergebnis der Lymphknotenausräumung

Es wurde untersucht, ob die unter 3.2.1 bis 3.2.6 dargestellten Parameter einen Einfluss auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen haben. Als relevante Faktoren wurden die Tumordicke nach Breslow sowie der Tumortyp ermittelt.

Die mediane Tumordicke betrug bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen 3,2 mm, bei jenen Patienten ohne histologisch nachgewiesene regionale Metastasierung hingegen 2,2 mm.

Bis zu einer Tumordicke von 1 mm wurden in 6,3% der Fälle Metastasen nachgewiesen. Bei 1,01 bis 2 mm dicken Melanomen ergab der histologische Befund zu 10,3% einen Tumorbefall, zwischen 2,01 und 4 mm zu 20%. Bei über 4 mm schließlich fanden sich zu 26% Metastasen (s. Abb. 3.2.7A).

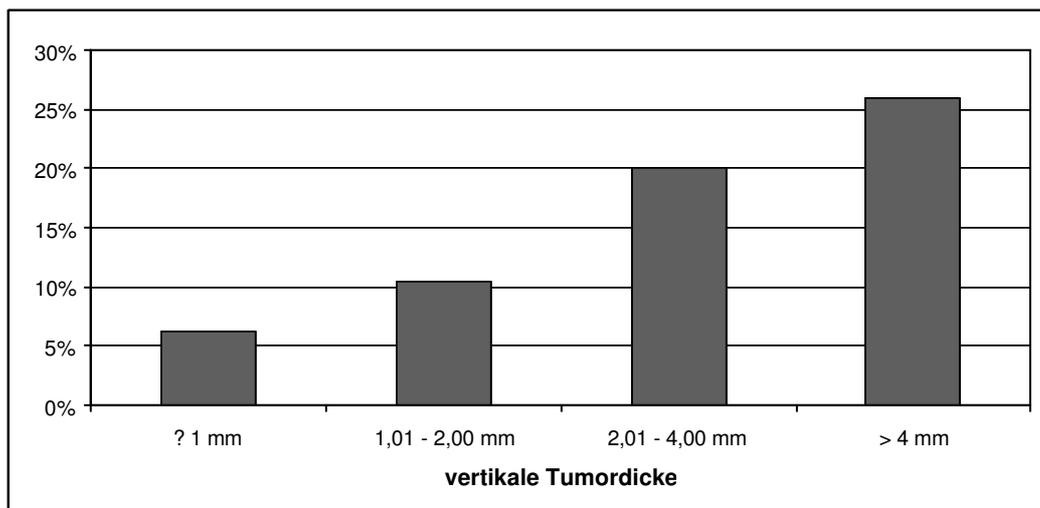


Abbildung 3.2.7A: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Tumordicke

Auch der Tumortyp hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Lymphknotenmetastasierung.

Patienten mit superfiziell spreitendem Melanom hatten seltener, Patienten mit nodulärem Melanom häufiger Lymphknotenmetastasen (s. Tab. 3.2.7b).

| TUMORTYP                   | TUMORFREI    | METASTASEN |
|----------------------------|--------------|------------|
| NM (n = 96)                | 72 ( 75,0%)  | 24 (25,0%) |
| SSM (n = 155)              | 135 ( 87,1%) | 19 (12,9%) |
| ALM (n = 41)               | 32 ( 78,1%)  | 9 (21,9%)  |
| LMM (n = 5)                | 5 (100,0%)   |            |
| Unklassifizierbar (n = 33) | 21 ( 63,6%)  | 11 (36,4%) |

Tabelle 3.2.7b: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit vom Tumortyp

Eine Abhängigkeit der Lymphknotenmetastasierung vom Geschlecht, Alter und von der Tumorlokalisation konnte nicht beobachtet werden.

### ***2.1.8 Verteilung nach der M. D. Anderson-Klassifikation***

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien nach M. D. Anderson wurde in allen Fällen dokumentiert. Sie erfolgte unter Berücksichtigung des operativen Befundes. 269 Patienten (81,5%) befanden sich im Stadium I nach M. D. Anderson. Bei 50 Patienten (15,2%) wurden histologisch regionale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, sie gehörten dem Stadium IIIB an. Zehn Patienten (3,0%) hatten Metastasen in der parailiakalen Lymphknotenstation, sie befanden sich im Stadium IIIC. Bei einer Patientin (0,3%) mit einem Melanom der oberen Extremität wurde intraoperativ eine interpectorale Lymphknotenmetastasierung festgestellt, sie wurde dem Stadium IV zugeteilt.

| M. D. ANDERSON STADIUM | GESAMT<br>(n = 330) | FRAUEN<br>(n = 238) | MÄNNER<br>(n = 92) |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| I                      | 269 (81,5%)         | 197 (82,8%)         | 72 (78,3%)         |
| IIIB                   | 50 (15,2%)          | 34 (14,3%)          | 16 (17,4%)         |
| IIIC                   | 10 ( 3,0%)          | 6 ( 2,5%)           | 4 ( 4,3%)          |
| IV                     | 1 ( 0,3%)           | 1 ( 0,4%)           | 0                  |

Tabelle 3.2.8: Verteilung nach der M. D. Anderson-Klassifikation

### 2.1.9 Verteilung nach der TNM-Stadieneinteilung

Das Stadium nach der TNM-Klassifikation wurde in 325 Fällen oder 98,5% ermittelt.

Im Stadium I befanden sich 23 Patienten (7,1%), im Stadium II 191 (58,8%), im Stadium III 110 (33,8%) und dem Stadium IV wurde eine Patientin (0,3%) zugeteilt (s. Abb. 3.2.9).

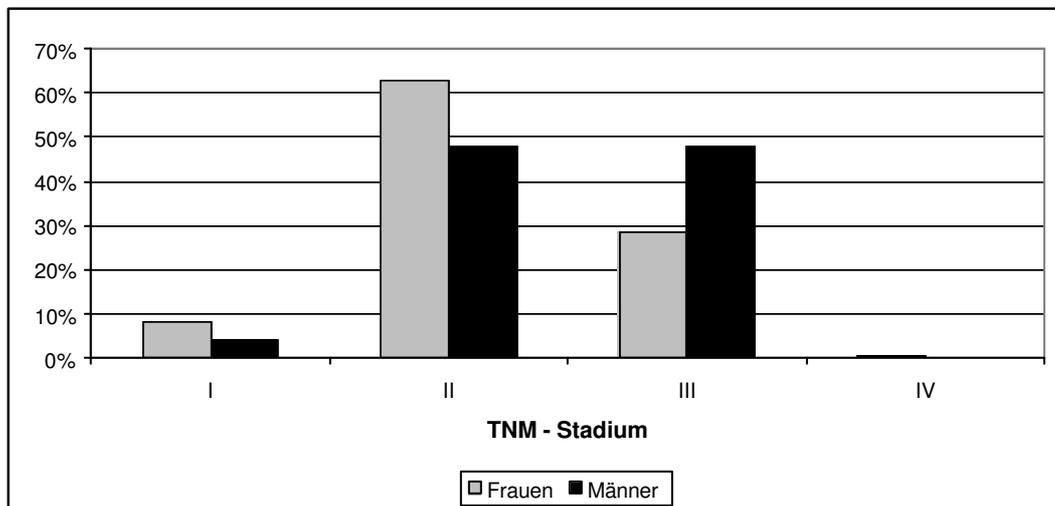


Abbildung 3.2.9: TNM-Klassifikation und Geschlecht

Es befanden sich mehr Männer als Frauen im Stadium III (47,8% gegenüber 28,5%). Dagegen war das weibliche Geschlecht in den Stadien I und II stärker vertreten als das männliche (71,1% gegenüber 52,2%) (s. Tab. Und Abb. 3.2.9).

| TNM-STADIUM | GESAMT<br>(n = 325) | FRAUEN<br>(n = 235) | MÄNNER<br>(n = 90) |
|-------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| I           | 23 ( 7,1%)          | 19 ( 8,1%)          | 4 ( 4,4%)          |
| II          | 191 (58,8%)         | 148 (63,0%)         | 43 (47,8%)         |
| III         | 110 (33,8%)         | 67 (28,5%)          | 43 (47,8%)         |
| IV          | 1 ( 0,3%)           | 1 ( 0,4%)           | 0                  |

Tabelle 3.2.9: Verteilung nach der TNM-Klassifikation

## **2.2 Methode**

### ***2.2.1 Extrakorporale Zirkulation***

Um eine extrakorporale Zirkulation herstellen zu können, wurde eine Rotationspumpe und ein Wärmeaustauscher (Fa. Gambro), ein pädiatrischer Blut-Oxygenator (Fa. Bentley), ein Kardiotomiereservoir, ein 40µ-Filter und Silikonschläuche mit Verbindungsstücken (Fa. Sorin Biomedica) eingesetzt. Zur intraoperativen Messung der Gewebetemperatur, wurde ein Thermometer mit vier Eingängen sowie vier Thermistorsonden (Fa. Ysi) verwendet.

Zu Beginn der Perfusion wurde der Oxygenator mit 250 ml Plasmaproteinlösung, 500 ml HAES-steril 10%, 20 ml Natriumbicarbonatlösung und 5000 Einheiten Heparin gefüllt.

Nach der Perfusion wurde die Extremität mit 1000 ml Glucose 10% und 500 ml HAES-steril 6% ausgewaschen.

Anschließend benötigte man 400-500 ml Eigenblut oder Erythrozytenkonzentrat und 250 ml Proteinplasmalösung, um eine untere Extremität wiederaufzufüllen. Zum Auffüllen eines Armes genügte etwa die Hälfte.

### ***2.2.2 Zytostatika und ihre Dosierungen***

Die Medikamente wurden pro Liter perfundierter Gliedmaße dosiert [92, 124].

Um das Extremitätenvolumen zu ermitteln, wurde die Wasserverdrängung der zu perfundierenden Extremität in speziell dafür konstruierten Überlaufgefäßen gemessen.

| ZYTOSTATIKUM | DOSIERUNG IN MG PRO LITER EXTREMITÄT | ANWENDUNGSZAHL (ERSTPERFUSIONEN) |
|--------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Melphalan    | 5-10                                 | 240                              |
| Cisplatin    | 10-20                                | 236                              |
| Daktinomycin | 0,1                                  | 73                               |
| Vindesin     | 0,3-0,6                              | 53                               |
| Dacarbazin   | 100                                  | 36                               |
| N-Lost       | 4                                    | 2                                |

Tabelle 2.1.2a: Eingesetzte Zytostatika und ihre Dosierungen

### 2.2.2.1 Melphalan

Als ein Derivat des Stickstoff-Lost gehört das Melphalan (L-3-4-(Bis-2-chlorethyl)-alanin) zu den Alkylantien. Es ist das am häufigsten verwendete Medikament in der Perfusionsbehandlung. Durch Alkylierung führt es unter anderem zur Vernetzung der DNS [125].

Melphalan (Alkeran ®) wurde entweder als Monosubstanz, in Kombination mit Dakarbazin oder, am häufigsten, zusammen mit Cisplatin verwendet. Die Dosierung betrug 10 mg pro Liter Wasserverdrängung. Bei kombinierter Gabe mit Cisplatin wurde die Dosis halbiert.

### 2.2.2.2 Cisplatin

Das planare Molekül Cisplatin (Cis-Diammindichloroplatin) bildet Brücken zwischen oder innerhalb von DNS-Molekülen und führt so schließlich zum zytotoxischen Effekt.

Cisplatin (Platinex ®) wurde alleine oder in Kombination mit Melphalan, Vindesin, Daktinomycin sowie auch als Bestandteil einer Dreierkombination mit Dacarbazin und Vindesin eingesetzt. Es wurde in einer Dosierung von 10 bis 20 mg pro Liter perfundierter Extremität gegeben.

#### *2.2.2.3 Daktinomycin*

Daktinomycin, ein zytostatisches Antibiotikum, wird von Streptomyces-Arten gebildet. Es gehört zur Gruppe der interkalierenden Substanzen. Seine Wirkung entfaltet es durch Einlagerung in die DNS-Stränge mit der Folge von Strangbrüchen.

Daktinomycin (Lyovac-Cosmogen ®) fand nur in Kombination mit Melphalan, Cisplatin oder Stickstoff-Lost Verwendung. Die Dosierung betrug 0,1 mg pro Liter Extremitätenvolumen.

#### *2.2.2.4 Vindesin*

Das Spindelgift Vindesin ist ein semisynthetisch hergestelltes Vincaalkaloid. Es arretiert die Mitosen in der Metaphase.

Vindesin (Eldisine ®) wurde in Kombination mit Cisplatin oder Cisplatin plus Dacarbazin gegeben. Es wurde mit 0,3 bis 0,6 mg pro Liter Wasserverdrängung der perfundierten Extremität dosiert.

#### *2.2.2.5 Dacarbazin*

Das Triazen-Derivat Dacarbazin (5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazol-4-carboxamid, kurz DTIC) gehört ebenfalls zu den alkylierenden Substanzen. Es stellt in der systemischen Chemotherapie das bislang potenteste Zytostatikum im Rahmen der Melanombehandlung dar. Nach metabolischer Aktivierung in der Leber durch mikrosomale Enzyme vermag es die DNS zu methylieren und hemmt auf diese Weise die Zellteilungsvorgänge.

Dacarbazin (Detimedac ®) wurde entweder alleine oder zusammen mit Cisplatin und Vindesin in einer Dosierung von 100 mg pro Liter Extremitätenvolumen eingesetzt.

#### *2.2.2.6 Stickstoff-Lost*

Dieses stark gewebetoxische Alkylans (Mechlorethaminhydrochlorid) wurde ursprünglich als Kampfgas zwischen den beiden Weltkriegen entwickelt. Durch Eingehen einer kovalenten Bindung mit der DNS verhindert es die Mitosevorgänge.

Stickstoff-Lost (Mustargen) wurde als Monosubstanz oder zusammen mit Daktinomycin verabreicht. Es wurde als einzige Substanz fraktioniert gegeben. Pro Minute erfolgten Injektionen mit einer Dosierung von 2 mg bis die Gesamtdosis von 4 mg pro Liter Extremitätenvolumen erreicht wurde.

| ZYTOSTATIKA                        | PATIENTENZAHLEN<br>(ERSTPERFUSIONEN) |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Melphalan                          | 19                                   |
| Melphalan und Cisplatin            | 151                                  |
| Melphalan und Daktinomycin         | 70                                   |
| Cisplatin                          | 31                                   |
| Cisplatin und Daktinomycin         | 1                                    |
| Cisplatin und Vindesin             | 18                                   |
| Cisplatin, Vindesin und Dacarbazin | 35                                   |
| Dacarbazin                         | 1                                    |
| Stickstoff-Lost und Daktinomycin   | 2                                    |

Tabelle 2.1.2b: Eingesetzte Zytostatikakombinationen

### **2.2.3 Hyperthermie**

Die Perfusion wurde mit einer sogenannten milden Hyperthermie bei 39,5° bis 41,5°C durchgeführt.

### **2.2.4 Operation**

Um einen arteriellen Verschuß oder eine ausgeprägte venöse Abflußbehinderung auszuschließen, wurde im Rahmen der präoperativen Diagnostik ein peripherer Gefäßstatus erhoben.

Die Extremitätenperfusion erfolgte in der Regel zusammen mit der Primärtumorexzision mit einem allseitigen Sicherheitsabstand von bis zu drei Zentimetern und der regionalen Lymphknotendissektion, bei Beinperfusionsen auch der parailiakalen Lymphknotendissektion. Die Tumorexzisionsstelle wurde in der Regel mit Spalthaut der kontralateralen Extremität gedeckt.

#### *2.2.4.1 Beinperfusion*

Die Darstellung der Iliakalgefäße erfolgte extraperitoneal durch einen bis zum Leistenband verlängerten Pararektalschnitt, unter Durchtrennung der Externusaponeurose und des M. obliquus internus mit Transversusfaszie. Um die Durchblutung der Extremität vom Systemkreislauf zu isolieren, wurden sämtliche arterielle und venöse Kollateralgefäße in Höhe des Leistenbandes ligiert und durchtrennt. Die Vena obturatoria wurde verschlossen und die parailiakalen Lymphknoten ausgeräumt.

Zur Verhinderung von Appositionsthromben wurden die Patienten systemisch heparinisiert. Die Kanülierung nach distal von A. und V. iliaca externa erfolgte nach Anschlingung mit Bändchentourniquet nach proximal und distal, Abklemmung und querer Arterio- und Venotomie.

#### *2.2.4.2 Armperfusion*

Die Lymphadenektomie der oberen Extremität folgte einem Hautschnitt entlang des lateralen Randes des M. pectoralis. Dabei wurde auf Schonung des N. thoracicus longus und thoracodorsalis geachtet. Analog dem Vorgehen an der unteren Extremität wurden A. und V. axillaris präpariert und anschließend nach distal kanüliert.

### **2.2.5 Technik der Perfusion**

Nach Anschließen der Gefäße an die Herz-Lungen-Maschine und Freigabe der extrakorporalen Zirkulation betrug die Blutflussrate an der unteren Extremität 400 bis 600 ml/min und am Arm 150 bis 250 ml/min.

Durch Anlegen eines Gummitourniquets wurde die Isolierung des Perfusionskreislaufes vom systemischen Kreislauf gewährleistet. Die

Fixierung des Tourniquets erfolgte durch einen Steinmann-Nagel, der in den Humeruskopf bzw. in die Spina iliaca anterior superior geschlagen wurde.

Bis zum Erreichen der gewünschten Muskeltemperatur vergingen maximal 20 Minuten. Nach dem Start der Herz-Lungen-Maschine wurde die Temperatur kontinuierlich gemessen.

Die Thermistornadeln wurden an vier festgelegten Punkten eingestochen: am Bein proximal in den M. vastus lateralis, kniegelenksnah in den M. vastus intermedius, am Unterschenkel in den M. tibialis anterior und die Vierte wurde in Tumornähe subkutan gelegt. Bei Perfusionen an der oberen Extremität befanden sich die vier Punkte im M. biceps, im M. trizeps, im M. brachioradialis und ebenfalls subkutan in Tumornähe.

Während der Perfusion war die Extremität in eine Metallfolie zur Wärmeisolierung eingewickelt.

Nach Erreichen der Perfusionstemperatur wurden die Zytostatika der Oxygenatorflüssigkeit zugesetzt. Dies geschah in der Regel als Bolusinjektion, bei Stickstoff-Lost als fraktionierte Gabe.

Die Perfusionszeit betrug eine Stunde, danach wurde unter kurzem Abstellen der Pumpe der venöse Schenkel der Herz-Lungen-Maschine dekonnektiert. Die mit Zytostatika versetzte Blutflüssigkeit wurde in ein Gefäß drainiert, um anschließend die Extremität mit der Spüllösung aus Glucose und Hydroxyäthylstärke auszuwaschen. Nach Dekanülierung und Naht der Vene wurde die Gliedmaße mit Eigenblut- oder Fremdblut und Proteinplasmalösung wieder aufgefüllt. Anschließend erfolgte auch die Dekanülierung und Naht der Arterie.

Nach der Operation erfolgte eine Thromboseprophylaxe mittels low dose-Heparinisierung und dem Tragen von Kompressionsstrümpfen. Außerdem

wurde eine frühzeitige Mobilisation der Patienten unter krankengymnastischer Betreuung angestrebt.

### ***2.2.6 Leckmessung***

Es wurde über dem Herzen ein Natriumjodid-Szintillationzähler angebracht, um übergetretenes Blut aus dem Perfusionskreislauf in den systemischen Kreislauf messen zu können. Dafür wurde an Jod-131-Albumin und an Tc-99m-Albumin eine kleine Kalibrationsdosis in den systemischen Kreislauf gegeben und eine zehnfach höhere Dosis wurde an Jod-131-Albumin in die Oxygenatorflüssigkeit injiziert.

Da die Menge des so gemessenen Übertritts von Perfusat maximal 5% des Gesamtfördervolumens betrug, und auch äußerst selten systemische Nebenwirkungen zu beobachten waren, wurde die Leckmessung nach den ersten 80 Perfusionsbehandlungen nicht mehr durchgeführt.

## 2.3 Datenerhebung- und verarbeitung

Sämtliche Patientendaten konnten den Krankenakten in den Archiven der chirurgischen und dermatologischen Universitätsklinik entnommen werden. Sie wurden in einen Erfassungsbogen, der auf die spätere Computerauswertung zugeschnitten war, eingetragen. Fehlten Informationen, so konnten diese durch die freundliche Kooperation von niedergelassenen Ärzten, weiterbehandelnden Fachkliniken und Einwohnermeldeämtern in Erfahrung gebracht werden.

Die gewonnenen Daten wurden in eine EXCEL-Datenbank eingegeben und im Institut für medizinische Statistik der Universität Gießen ausgewertet. Als statistische Verfahren kamen der Wilcoxon-Test, der Log-Rank-Test, der exakte Test nach Fisher und der Chi<sup>2</sup>-Test zur Anwendung. Die Überlebenszeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode für zeitabhängige Wahrscheinlichkeiten berechnet und die Multivarianzanalyse erfolgte nach dem Proportional-Hazards-Modell von Cox.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde von einem signifikanten Unterschied ausgegangen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Krankheitsverlauf nach Erstperfusion

Im Folgenden sollen die aus klinischer Sicht interessanten Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit untersucht werden. Diese Faktoren sind das Geschlecht, das Alter, der Tumortyp, die Tumordicke, der Lymphknotenstatus und die Lokalisation an Arm oder Bein. In das statistische Modell konnten nur diejenigen Patienten eingehen, deren Datensatz bezüglich der genannten Faktoren vollständig war. Das war bei 275 von 330 Patienten der Fall.

Dieses Patientengut stand für die Nachuntersuchung zur Verfügung und soll kurz tabellarisch dargestellt werden (s. Tab. 3.2.a und b).

|                       | Minimum | Quartil 1 | Median | Quartil 3 | Maximum |
|-----------------------|---------|-----------|--------|-----------|---------|
| Alter<br>(in Jahren)  | 15,6    | 37,5      | 50,6   | 59,3      | 74,7    |
| Tumordicke<br>(in mm) | 0,3     | 1,6       | 2,3    | 3,4       | 19,0    |

Tabelle 3.2.a: Stetige Variablen mit möglichem prognostischem Einfluss in der nachuntersuchten Gruppe

|                    |  |
|--------------------|--|
| Geschlecht:        | Frauen: 72,7%, Männer: 27,3%             |
| SSM:               | 54,2%                                    |
| NM:                | 33,1%                                    |
| ALM:               | 12,7%                                    |
| Lokalisation:      | Arm: 24%, Bein: 76%                      |
| Lymphknotenstatus: | Tumorfrei: 84,4%, Metastasiert: 15,6%    |
| TNM-Stadium:       | I: 7,6%, II: 62,9%, III: 29,1%, IV: 0,4% |

Tabelle 3.2.b: Diskrete Variablen mit möglichem prognostischem Einfluss in der nachuntersuchten Gruppe (n =275)

Weiterhin wurde untersucht, ob in der nachuntersuchten Gruppe ein Zusammenhang der Parameter untereinander bestand (s. Tab. 3.2.c). Angegeben sind die mittels dem exakten Test nach Fisher berechneten p-Werte.

|                       | Geschlecht | Tumor-<br>typ | Tumor-<br>dicke | Lymphkno-<br>tenstatus | Lokali-<br>sation |
|-----------------------|------------|---------------|-----------------|------------------------|-------------------|
| Alter                 | 0,90       | <0,0001       | 0,05            | 0,28                   | 0,25              |
| Geschlecht            |            | 0,59          | 0,004           | 0,26                   | 0,75              |
| Tumor-<br>typ         |            |               | <0,0001         | 0,037                  | 0,09              |
| Tumor-<br>dicke       |            |               |                 | <0,0001                | 0,78              |
| Lymphno-<br>tenstatus |            |               |                 |                        | 0,85              |

Tabelle 3.2.c: Zusammenhang der Parameter untereinander

Wie in der Tabelle zu sehen ist, besteht ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Tumortyp und die Tumordicke, des Geschlechts auf die Tumordicke, des Tumortyps auf die Tumordicke und den Lymphknotenstatus und der Tumordicke auf den Lymphknotenstatus. Diese Zusammenhänge unterscheiden sich nicht von denen in der Gruppe aller elektiv perfundierten Patienten (n = 330) und wurden unter 2.1. ausführlich dargestellt.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit, die Zeit zwischen dem Datum der Erstperfusion und dem Tag der letzten Folgeerhebung betrug in unserem Krankenkollektiv 126 Monate.

Die Wahrscheinlichkeit, die ersten fünf Jahre nach Erstperfusion zu überleben, lag im nachuntersuchten Patientengut bei 84% (s. Abb. 3.2).

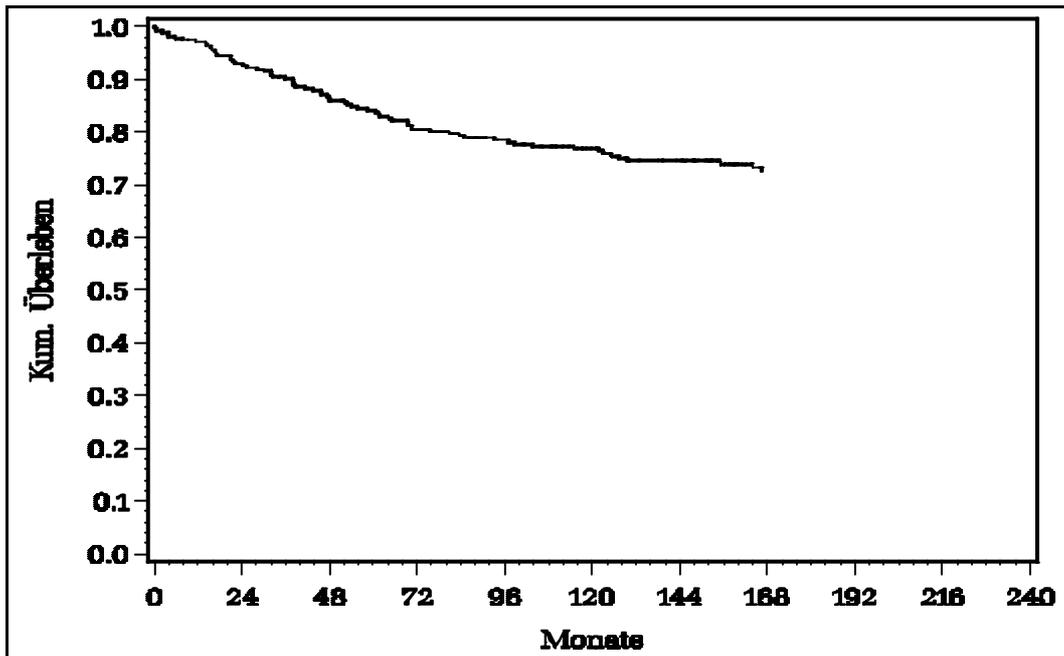


Abbildung 3.2: Überlebenskurve für alle elektiv perfundierten Patienten

### 3.1.1 Univariate Analyse der Prognosefaktoren auf die Überlebensrate

#### 3.1.1.1 Geschlecht

Das weibliche Geschlecht hatte mit einer Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 85% eine günstigere Prognose als das männliche mit 79% ( $p = 0,08$  im Chi<sup>2</sup>-Test) (s. Abb. 3.3.1.1)

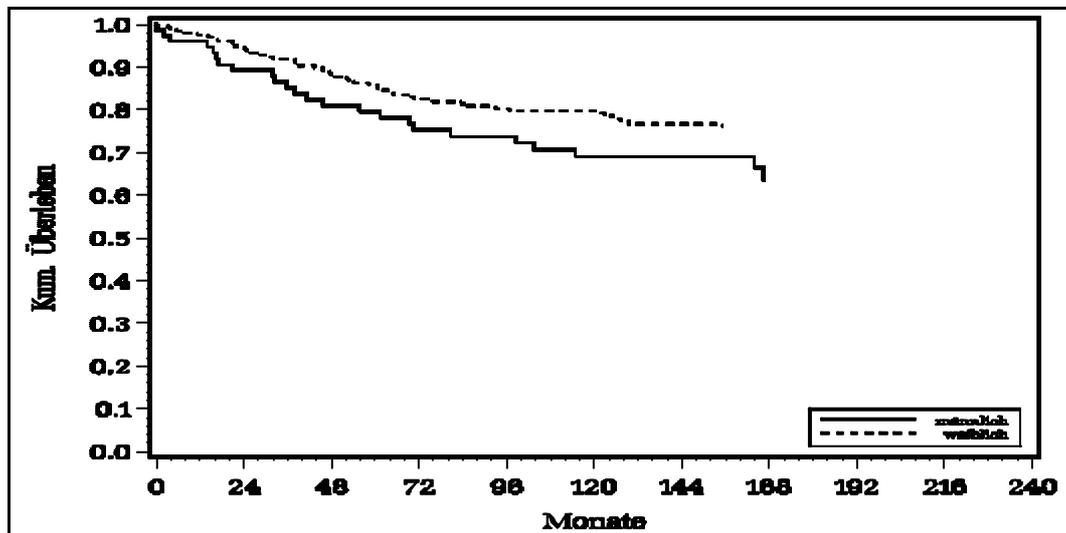


Abbildung 3.3.1.1: Überlebenskurve getrennt nach dem Geschlecht

#### 3.1.1.2 Alter

Ältere Patienten hatten einen ungünstigeren Krankheitsverlauf (s. Abb. 3.3.1.2). Die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Altersklasse bis 40 Jahre 86%, in der Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahre 84% und 78% bei Patienten über 60 Jahre ( $p = 0,02$  im Chi<sup>2</sup>-Test).

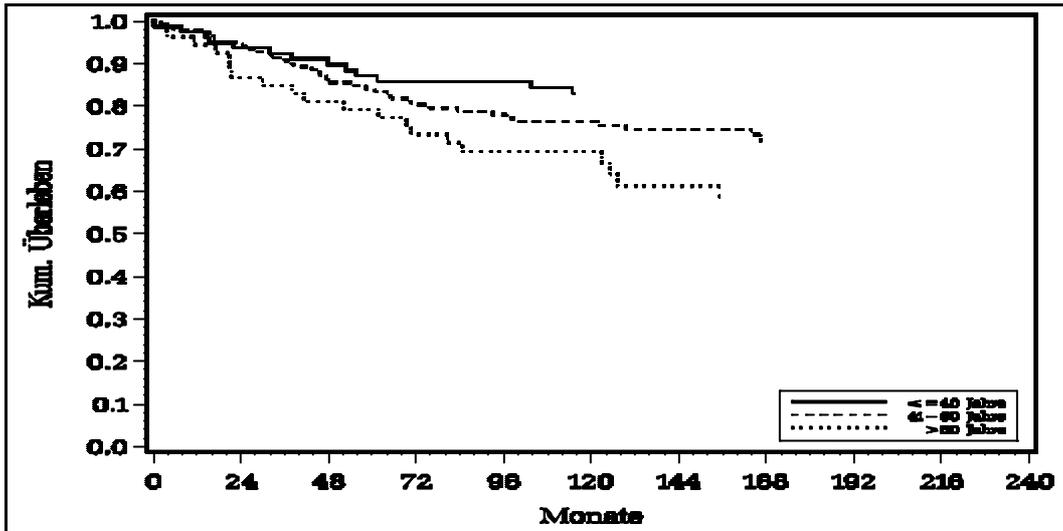


Abbildung 3.3.1.2: Überlebenskurve getrennt nach dem Alter

### 3.1.1.3 Tumorlokalisation

Patienten mit einem malignen Melanom am Arm hatten eine signifikant bessere Prognose (s. Abb. 3.3.1.3). An der oberen Extremität betrug die Fünfjahres Überlebenswahrscheinlichkeit 90%, am Bein 81% ( $p = 0,03$  im Chi<sup>2</sup>-Test).

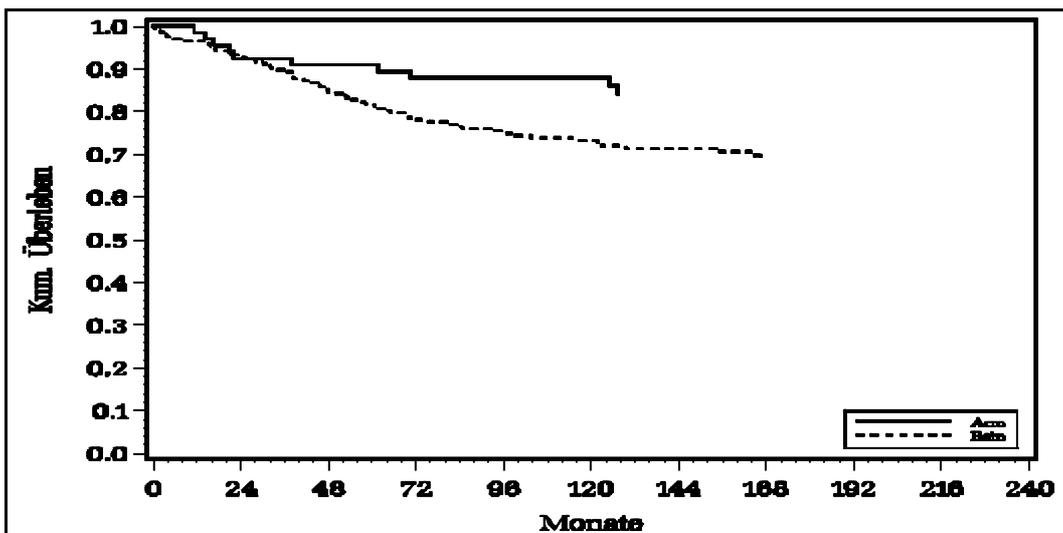


Abbildung 3.3.1.3: Überlebenskurve getrennt nach der Extremität

### 3.1.1.4 Tumortyp

Die Prognose differierte bei den verschiedenen Tumortypen hoch signifikant ( $p < 0,0001$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Patienten mit einem superfiziell spreitenden Melanom hatten eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87%, Patienten mit einem nodulären Melanom von 82% und mit einem akrolentiginösen Melanom von 71% (s. Abb. 3.3.1.4).

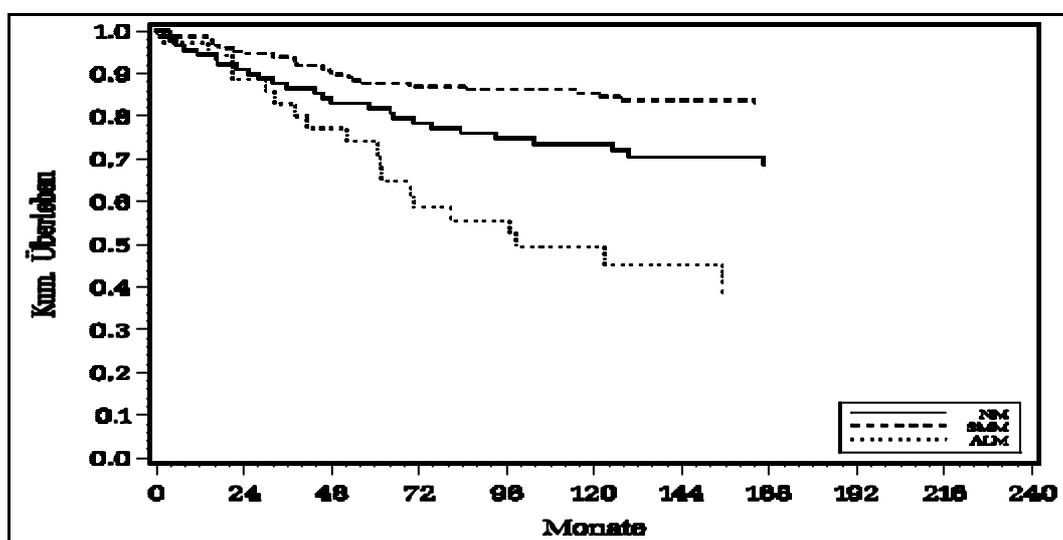


Abbildung 3.3.1.4: Überlebenskurve getrennt nach dem Tumortyp

### 3.1.1.5 Tumordicke

Patienten mit dickeren Tumoren hatten eine ungünstigere Prognose als Patienten mit dünneren (s. Abb. 3.3.1.5). Die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Melanom von weniger als 2,3 mm Tumordicke betrug 93%, von jenen mit einem Tumor von mindestens 2,3 mm betrug sie 74% ( $p < 0,0001$  im Chi<sup>2</sup>-Test).

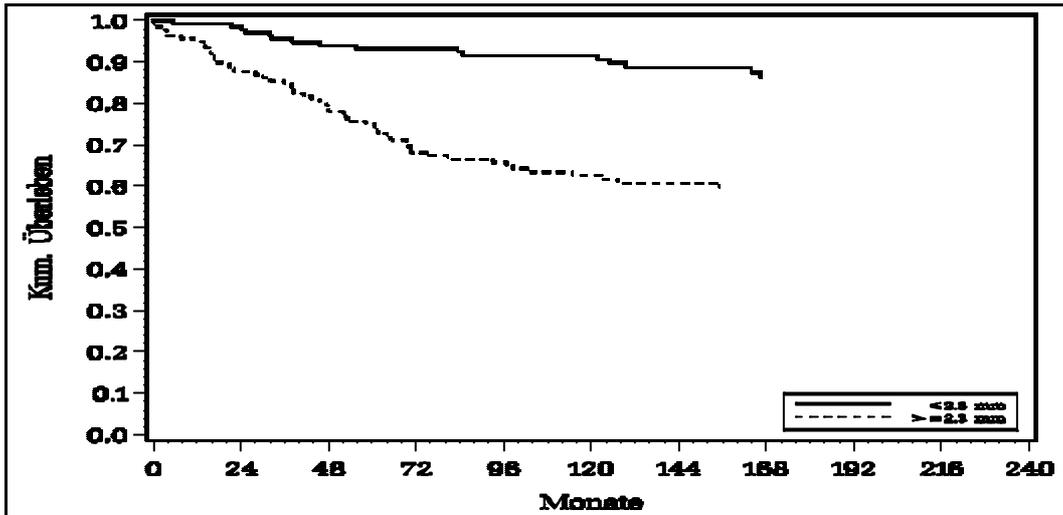


Abbildung 3.3.1.5: Überlebenskurve getrennt nach der Tumordicke

### 3.1.1.6 Lymphknotenstatus

Der Status der regionalen Lymphknotenstation hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf die Prognose ( $p < 0,0001$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Für die Patienten, die zum Zeitpunkt der Perfusion Metastasen in den regionalen Lymphknoten hatten, betrug die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 49%, für jene Melanompatienten, deren regionale Lymphknoten tumorfrei waren, betrug sie 90% (s. Abb. 3.3.1.6).

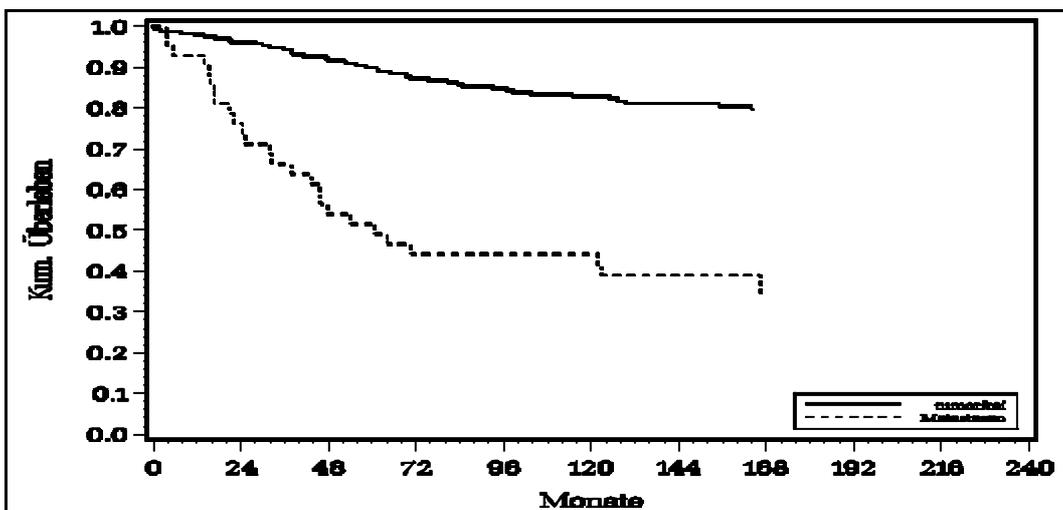


Abbildung 3.3.1.6: Überlebenskurve getrennt nach dem Lymphknotenstatus

### 3.1.1.7 TNM-Stadium

Da das Stadium nach der TNM-Klassifikation die Tumordicke und den Lymphknotenstatus mit einbezieht, wurde es aus dem statistischen Modell herausgenommen. Deshalb konnte die Überlebenskurve getrennt nach dem TNM-Stadium für alle elektiv perfundierten Patienten, deren Stadium bekannt war ( $n = 325$ ) dargestellt werden. Von den 23 Patienten im Stadium I sind im Nachbeobachtungszeitraum nur zwei verstorben, nach 45 und 62 Monaten. Die Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug im Stadium I 96%, im Stadium II 92% und im Stadium III 62%. Im Stadium IV befand sich nur eine Patientin, die nach 22 Monaten verstorben ist. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen im Stadium I und IV, wurden die Überlebenskurven nur für das Stadium II ( $n = 191$ ) und III ( $n = 109$ ) dargestellt (s. Abb. 3.3.1.7).

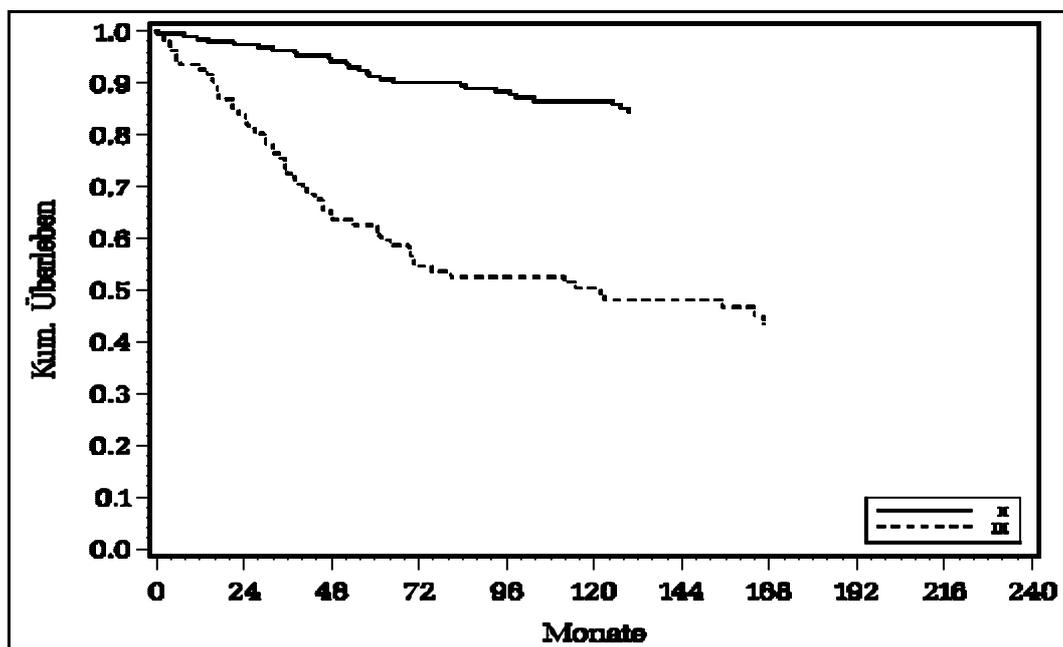


Abbildung 3.3.1.7: Überlebenskurve getrennt nach dem TNM-Stadium II und III

### **3.1.2 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren auf die Überlebensrate**

In der univariaten Analyse, konnte gezeigt werden, dass eine Reihe von Faktoren einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Die sich anschließende multivariate Analyse sollte nun den Einfluss der einzelnen Kriterien auf die Überlebensrate quantifizieren.

Eine hoch signifikante Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit konnte univariat (s. 3.2.1) für den Tumortyp, die Tumordicke und den Lymphknotenstatus gezeigt werden (jeweils  $p < 0,0001$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Ferner hatte das Geschlecht ( $p = 0,08$ ), das Alter ( $p = 0,02$ ) und die Tumorlokalisation ( $p = 0,03$ ) einen Einfluss auf die Prognose.

Diese Faktoren wurden in der multivariaten Analyse nach Cox auf ihre prognostische Relevanz überprüft (s. Tab. 3.2.2). Das Alter und die Tumordicke gingen als stetige Variable in das Modell ein, bei den verschiedenen Tumortypen wurde das SSM und das ALM jeweils gegen das NM gestellt.

| KRITERIUM         | P-WERT IM CHI <sup>2</sup> -TEST |
|-------------------|----------------------------------|
| Alter             | 0,2559                           |
| Geschlecht        | 0,2813                           |
| SSM               | 0,2529                           |
| ALM               | 0,1204                           |
| Tumordicke        | 0,0007                           |
| Lymphknotenstatus | <0,0001                          |
| Tumorlokalisation | 0,0318                           |

Tabelle 3.2.2: Multivariate Analyse nach Cox

Als wichtigste Prognosefaktoren wurden die Tumordicke ( $p = 0,0007$ ) und der Lymphknotenstatus ( $p < 0,0001$ ) ermittelt. Dickere Tumoren (mindestens 2,3 mm) und Tumoren mit Metastasen in den regionalen Lymphknoten hatten eine höchst signifikant schlechtere Prognose als dünnere Tumoren und Melanome, die noch nicht in die regionalen Lymphknoten gestreut haben.

Weiterhin waren Patienten mit einem Melanom an der unteren Extremität mit einer ungünstigen Prognose behaftet ( $p = 0,0318$ ). Keine zusätzliche prognostische Aussage erbrachte dagegen das Alter, das Geschlecht und der Tumortyp.

### 3.1.3 Rezidive und Todesursachen

#### 3.1.3.1 Erstrezidiv

Von den 330 elektiv perfundierten Patienten erlitten 85 Patienten (25,8%) im weiteren Verlauf ihrer Krankheit nach Erstperfusion ein Rezidiv.

Von den 62 Patienten die zum Zeitpunkt der Perfusion bereits Lymphknotenmetastasen aufwiesen, erlitten 30 Patienten (48,8%) einen Rückfall.

Von den 266 Patienten, deren Tumor zum Zeitpunkt der Perfusion noch nicht gestreut hatte, erlitten 55 Patienten ein Tumorrezidiv (20,7%).

Fünfmal (5,9%) handelte es sich um ein Lokalrezidiv, 35mal (41,2%) um Intransit- und/oder Satellitenmetastasen, 14mal (16,5%) um Metastasen in den regionären bzw. parailiakalen Lymphknoten und in 31 Fällen (36,5%) traten Fernmetastasen als erster Rückfall auf (s. Abb. 3.3.3.1A).

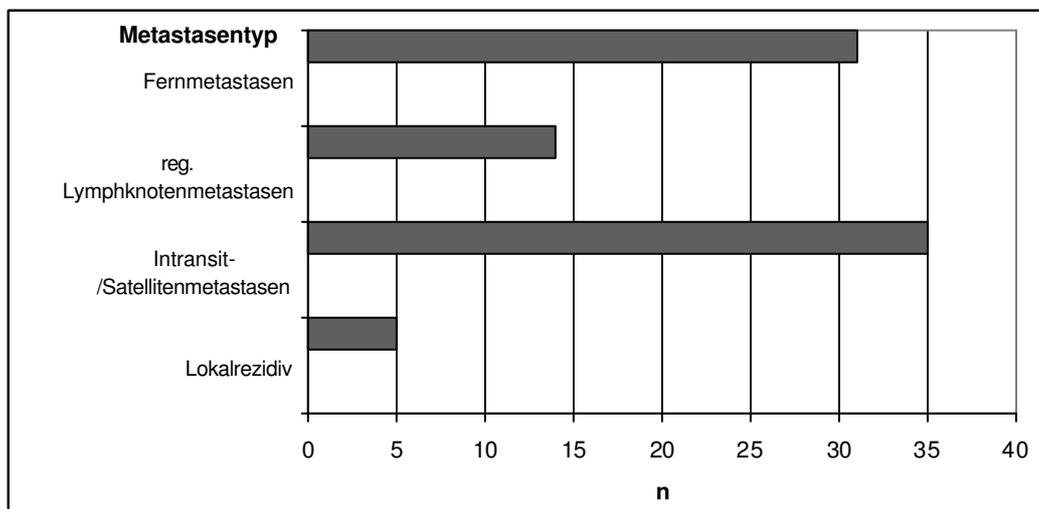


Abbildung 3.3.3.1A: Art des Erstrezidivs

Die Fernmetastasen befanden sich 13mal viszeral, fünfmal kutan, dreimal im zentralen Nervensystem, einmal metastasierte ein Melanom der

unteren Extremität in die Axilla und in neun Fällen handelte es sich um ein bereits multipel metastasiertes Melanom mit mindestens zwei verschiedenen Lokalisationen der Fernmetastasen (s. Abb. 3.3.3.1B).

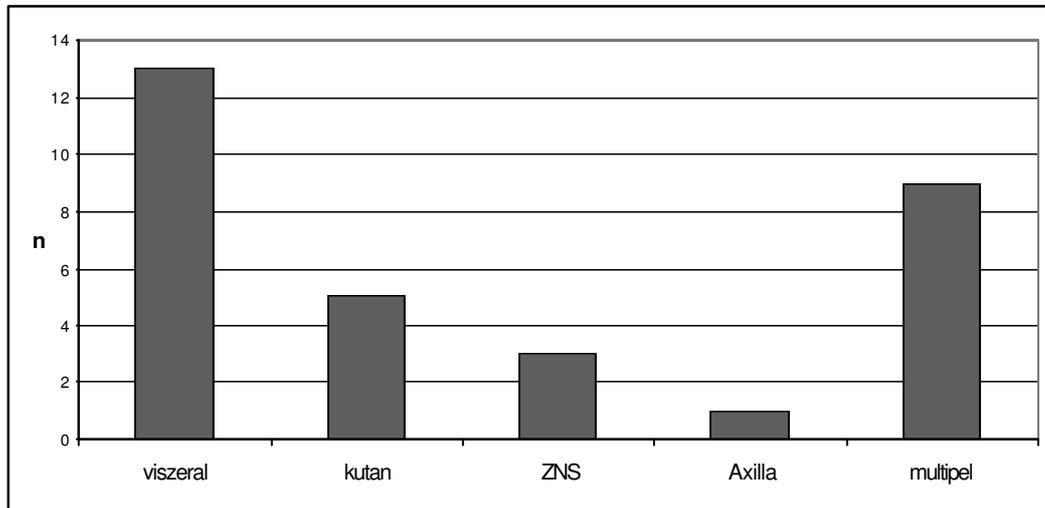


Abbildung 3.3.3.1B: Lokalisation der Fernmetastasen

### 3.1.3.2 Todesursachen

Zum Zeitpunkt der letzten Folgerhebung waren 228 Patienten (69,1%) noch am Leben. 89 Patienten (27,0%) waren melanomassoziiert verstorben und bei 13 Patienten (3,9%) trat der Tod durch eine eindeutig melanomunabhängige Ursache ein.

## 3.2 Komplikationen

Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen und Komplikationen belastet. Insgesamt traten in unserem elektiv perfundierten Patientenkollektiv bei 60 von 330 Patienten (18,2%) Nebenwirkungen und/oder Komplikationen auf (s. Tab. 3.4).

In zwei Fällen (0,4%) traten letale Komplikationen auf. Ein Patient verstarb an einer tödlichen Lungenembolie am 13. postoperativen Tag, ein anderer verstarb am zweiten postoperativen Tag aus unbekannter Ursache, die auch in der Sektion nicht zu klären war. Häufigere Nebenwirkungen waren Lymphfisteln bei 31 Patienten (9,4%), Serome bei 17 Patienten (5,2%) und Wundinfektionen bei vier Patienten (1,2%).

Seltenerer Komplikationen waren eine tiefe Venenthrombose, eine Nachblutung, eine N. femoralis Parese, eine Pneumonie und ein Kompartmentsyndrom. Eine Patientin litt postoperativ an einem Verschuß der A. iliaca kombiniert mit einem Kompartmentsyndrom, was in der Folge zu einer Amputation des Oberschenkels führte.

| KOMPLIKATION                                   | ANZAHL     |
|--|------------|
| Tödliche Pneumonie                             | 1 (0,3%)   |
| Tod am 2. postoperativen Tag                   | 1 (0,3%)   |
| Lymphfistel                                    | 31 (9,4%)  |
| Serom  | 17 (5,2%)  |
| Wundinfektion                                  | 4 (1,2%)   |
| Tiefe Venenthrombose                           | 1 (0,3%)   |
| Nachblutung                                    | 1 (0,3%)   |
| N. femoralis Parese                            | 1 (0,3%)   |
| Pneumonie                                      | 1 (0,3%)   |
| Kompartmentsyndrom                             | 1 (0,3%)   |
| Verschuß der A. iliaca<br>+ Kompartmentsyndrom | 1 (0,3%)   |
| Gesamt   | 60 (18,2%) |

Tabelle 4: Komplikationen

## **4 Diskussion**

Im untersuchten Krankengut waren 72% der Patienten weiblich. Dieses Übergewicht an Frauen wird unter anderen auch von Huber (70% Frauen) [119], Schraffordt Koops (79% Frauen) [126] und Lejeune (74,3% Frauen) [102] beschrieben.

Die Beobachtung, dass Frauen zu einem höheren Prozentsatz als Männer geringere Tumordicken aufweisen und damit auch in günstigeren Tumorstadien zu finden sind, ist vermutlich auch der Grund für die um sechs Prozent höhere Fünfjahresüberlebensrate der Frauen in unserem Krankengut.

Hier stellt sich die Frage, weshalb Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose im Allgemeinen eine geringere Tumordicke haben als Männer.

In Bezug auf die Faktoren Tumortyp und Alter, die auch einen Einfluss auf die Tumordicke haben könnten, fanden sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede.

Hinsichtlich der Lokalisation fiel aber ein starkes Übergewicht der Frauen bei Melanomen an den Unterschenkeln auf. Zu 85% fanden sich die Tumoren dieser Lokalisation beim weiblichen Geschlecht.

Die Feststellung, dass die distalen Lokalisationen (Unterschenkel und Unterarm) wiederum mit den geringsten Tumordicken behaftet waren, könnte nun einen Hinweis dafür liefern, warum Frauen dünnere Melanome aufweisen als Männer.

Weshalb das weibliche Geschlecht zu einem so hohen Prozentsatz bei Unterschenkelmelanomen vertreten ist, lässt sich evtl. dadurch erklären, dass Frauen durch die Art ihrer Bekleidung die Unterschenkel vermehrt

der Sonnenstrahlung aussetzen. Gerade diese Lokalisationen sind, ebenfalls durch die veränderten Bekleidungsgehnheiten, dem Auge am leichtesten zugänglich. Eine außergewöhnliche Hautläsion fällt so schneller auf und führt dadurch früher zu einem Arztbesuch.

Drzewiecki [127] konnte in einer großen epidemiologischen Studie auch eine Zunahme der relativen Häufigkeit der Stammelanome feststellen. Dies könnte ebenfalls eine Folge der sich in den letzten Jahrzehnten verändernden Bekleidungs- und Freizeitgehnheiten darstellen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die geringeren Tumordicken bei Frauen, könnte sein, dass Frauen in der Regel tendenziell körperbewusster sind als Männer. Dadurch achten sie vielleicht genauer auf ungewöhnliche Hautpigmentierungen und suchen folglich auch zu einem früheren Zeitpunkt einen Arzt auf. Allerdings muss man mit solchen Erklärungsmodellen immer sehr vorsichtig sein, da der Zusammenhang der Krankheitsfaktoren untereinander sehr komplex ist und daher eine direkte Ursache-Wirkungsbeziehung nur sehr beschränkt zu ziehen ist.

Eine größere Tumordicke war ebenfalls bei älteren Menschen anzutreffen. Allerdings könnte für diesen Zusammenhang auch der Tumortyp eine Rolle spielen, da sowohl der Altersmedian als auch die mediane Tumordicke für das akrolentiginöse Melanom am höchsten war. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass das akrolentiginöse Melanom durch sein irreführendes klinisches Bild häufig zunächst zu Fehldiagnosen führt und erst spät entdeckt wird.

So finden sich auch für die Lokalisationen Hand und Fuß die größten medianen Tumordicken, da hier fast ausschließlich das akrolentiginöse Melanom anzutreffen ist.

In der Univarianzanalyse war es ebenfalls das akrolentiginöse Melanom, das unter den verschiedenen Tumorklassifikationen mit der schlechtesten Überlebensrate assoziiert war.

Von verbesserten Ergebnissen beim akrolentiginösen Melanom durch die adjuvante Extremitätenperfusion berichten Fletcher und Krementz. [128, 129] Sie erzielen Fünfjahresüberlebensraten von über 70% (Gießen: 71%) im Vergleich zu Literaturangaben, die zwischen 30 und 43% liegen.

Melanompatienten in höherem Lebensalter hatten in unserem Krankengut eine ungünstigere Überlebensrate. Diese Feststellung überrascht zunächst wenig, da im verwendeten mathematischen Modell auch keine Berücksichtigung der Sterbetafel stattfand. Auf eine Sterbetafelkorrektur konnte allerdings auch aus gutem Grunde verzichtet werden. Denn einerseits lag der Altersmedian mit 49,9 Jahren relativ niedrig und zum anderen war die Todesursache bei nur 13 der 89 verstorbenen Patienten eindeutig melanomunabhängig.

In einer großen randomisierten Multicenter-Studie, die 740 Patienten einschloss, wurde in einer Multivarianzanalyse festgestellt, dass höheres Alter mit einer schlechteren Überlebensrate behaftet ist [28]. Dieser prognostisch ungünstige Einfluss des Lebensalters konnte in unserem Krankengut ebenfalls ermittelt werden.

Sowohl in der Univarianz- als auch in der Multivarianzanalyse wurde in unserem Patientenkollektiv ein unabhängiger signifikanter Einfluss der Lokalisation auf das Sterberisiko festgestellt. Patienten mit einem Armmelanom haben demnach eine bessere Prognose als Patienten mit einem Beinmelanom.

Es lässt sich auch in der Literatur kein beschriebener Einfluss der betroffenen Extremität auf die Prognose finden. Lediglich die Körperstammlokalisierung wird in mehreren Untersuchungen als prognostisch ungünstiger Einflussfaktor ermittelt [28-30].

Eine mögliche Erklärung für unsere Beobachtung könnte aber der Einfluss des Alters auf die Lokalisation sein. In Tabelle 3.2.c ist dieser Einfluss zwar nicht zu sehen, hier wurde das Alter auch als diskrete Variable, eingeteilt in drei verschiedene Gruppen, verwendet. Als stetige Variable ist der Einfluss des Alters mit  $p = 0,022$  dagegen als signifikant einzustufen. Möglicherweise spielt also ein jüngeres Alter bei Patienten mit Armmelanomen eine entscheidende Rolle im Ergebnis der Überlebensrate. Alle anderen Kriterien, die in das statistische Modell zur Nachuntersuchung eingegangen sind, scheinen keinen Einfluss auf die Lokalisation zu haben.

Die Feststellung in unserem Krankengut, dass die Metastasierung der regionalen Lymphknoten entscheidend von der Primärtumordicke abhängig ist, überrascht nicht. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die Tumordicke der wichtigste Prognosefaktor für das Melanom ist [31] und dass die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen mit zunehmender Tumordicke steigt. Laut den Angaben der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate auf 19% sobald die regionalen Lymphknoten vom Tumor befallen sind. Während die 10-Jahres-Überlebensrate bei primären Melanomen noch 97 bis 43% beträgt, je nach Tumordicke [5].

So findet sich auch in unserem Krankengut die vertikale Tumordicke und der Lymphknotenstatus als prognostisch hoch relevante Faktoren hinsichtlich der Überlebensrate, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse.

Dadurch wird erneut die Bedeutung und Notwendigkeit der Früherkennung unterstrichen. Nur rechtzeitig entdeckte und behandelte Melanome haben eine gute Prognose und können kurativ therapiert werden.

Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen von schwerwiegendem Ausmaß, blieben in unserem Patientengut überschaubar. Zwei Patienten (0,6%) verstarben (durch eine tödliche Lungenembolie und durch einen ungeklärten Tod am 2. postoperativen Tag), zwei Patienten (0,6%) hatten ein Kompartmentsyndrom, das bei einer Patientin (0,3%) zum Verlust der Extremität führte und jeweils ein Patient (0,3%) hatte eine Pneumonie, eine N. femoralis Parese oder eine tiefe Beinvenenthrombose. Damit belaufen sich die letalen Komplikationen auf 0,6% und die schwerwiegenderen Komplikationen auf insgesamt 1,5%.

Bei den restlichen Komplikationen handelte es sich überwiegend um Wundheilungsstörungen (16,1%) im Sinne von Lymphfisteln, Seromen, Wundinfektionen oder einer Nachblutung.

Diese hohe Anzahl von Sekundärheilungen steht offenbar im Zusammenhang mit der Lymphadenektomie. Sie unterscheidet sich nicht von den von dieser Operation berichteten Komplikationsraten. [130]

Die Komplikationsrate muss man auch vor dem Hintergrund des schnellen lokalen Fortschreitens des malignen Melanoms sehen. Ist dieses einmal lokal metastasiert, drohen Funktionseinbußen der Extremität durch Schwellung und Exulzeration des Tumors.

Außerdem ist zu erwähnen, dass schwerwiegende Komplikationen vor allem in den ersten Jahren nach Einführung der Extremitätenperfusion zu beobachten waren [121]. Mit der zunehmenden Erfahrung in dieser Methode, unterstützt durch experimentelle und klinische Untersuchungen, konnten diese aber in unserer Klinik in den letzten Jahren auf ein Mindestmaß reduziert werden.

Als Therapieverfahren der Wahl gilt die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion bei nichtresektablen, lokoregionären Rezidiven von Extremitätenmelanomen, insbesondere bei multiplen Intransitmetastasen. Die noch bis in die siebziger Jahre postulierte Amputation als primäre

Therapie beim fortgeschrittenen Extremitätenmelanom [131, 132] konnte Anfang der achtziger Jahre durch die Extremitätenperfusion abgelöst werden. Die klinisch sichtbaren Erfolge der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion auf lokoregionär metastasierte Melanome sind immer wieder überzeugend und anerkannt dargestellt worden [133].

Allerdings war ihr adjuvanter elektiver Einsatz lange Zeit umstritten. Dennoch hatte sich dieses Verfahren an vielen Zentren etabliert und bewährt, obwohl kontrollierte Studien fehlten. Es bestand über Jahrzehnte hinweg ein starkes Ungleichgewicht zwischen vielen Patienten, die in unkontrollierten Studien von einzelnen Zentren behandelt wurden und den wenigen, die in kontrollierten randomisierten Studien behandelt wurden [134]. Das mag zum Einen vielleicht daran liegen, dass die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion 1957 eingeführt wurde, in einer Zeit, in der prospektiv randomisierte Studien noch wenig etabliert waren. Würde die ILP heute erst entwickelt werden, wäre wohl ein viel kritischerer Umgang damit zu erwarten. Zum Anderen errang die Extremitätenperfusion zur damaligen Zeit sehr schnell grosse Popularität und wurde auch in der Laienpresse sehr positiv dargestellt, so dass viele Patienten dieses Verfahren für sich forderten und damit Studien sehr schwer bzw. unmöglich machten.

Einen möglichen Erklärungsansatz, warum okkulte Mikrometastasen durch eine hypertherme Extremitätenperfusion vielleicht nicht zerstört werden können und somit im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv führen, liefert Thompson [114]. Laut seiner Überlegung haben Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Perfusion noch kein eigenes Gefäßversorgungsnetz aufgebaut. Folglich werden sie anders als der Primärtumor von nicht ausreichend hohen Zytostatikadosen erreicht. Möglicherweise greifen die Zytostatika in Kombination mit der Hyperthermie auch direkt die

Blutgefäße an und führen so die Tumornekrose herbei. Auch dann könnte nur ausreichend vaskularisiertes Tumorgebiet zerstört werden.

Wenn man die Überlebensraten in unserem Patientengut mit der Literatur vergleicht, so sieht man (s. Tab. 4.1), dass unsere Ergebnisse den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen entsprechen.

| PUBLIKATION  | FÜNFJAHRESÜBERLEBENSRATE |
|--|--------------------------|
| <b>Weite Exzision (+/- ELND) beim nicht metastasierten Extremitätenmelanom</b> |                          |
| Ariel (1980) [135], n = 167  | 66%                      |
| Weidner (1981) [136], n = 534  | 69%                      |
| Tonak (1981) [137], n = 74   | 60%                      |
| Veronesi (1982) [138], n = 267   | 75%                      |
| Cumberlin (1985) [139], n = 1527   | 76%                      |
| <b>Weite Exzision (+/- ELND) + elektive Extremitätenperfusion</b>              |                          |
| Stehlin (1984) [104], n = 362  | 93%                      |
| Tonak (1984) [121], n = 118  | 86%                      |
| Krementz (1986) [92], n = 715  | 85%                      |
| Truchetet (1988) [122], n = 49   | 86%                      |
| Krige (1988) [140], n = 93   | 83%                      |
| Lejeune (1989) [102], n = 77   | 92%                      |
| Kettelhack (1990) [98], n = 47   | 89%                      |
| Kroon (1990) [101], n = 227  | 83%                      |
| Huber (1996) [119], n = 341  | 86%                      |
| Eigenes Patientengut, n = 330  | 84%                      |

Tabelle 4.1: Literaturvergleich der Fünfjahresüberlebensraten beim nicht metastasierten Extremitätenmelanom

Die Fünfjahresüberlebensraten nach elektiver Perfusion bewegen sich zwischen 83 und 93%. Obwohl ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren, die keine Perfusion durchführten, nur sehr bedingt möglich ist, so

ist doch auffallend, dass ohne Perfusion im Durchschnitt schlechtere Heilerggebnisse erreicht wurden (60 bis 76%).

Ein Vergleich der Ergebnisse mit historischen Kontrollen hat natürlich eine sehr eingeschränkte Aussagekraft. Die verschiedenen Patientenkollektive unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht.

Als größtes Problem ist hier die Verwendung von unterschiedlichen Staging-Systemen zu nennen. Die meisten Arbeiten teilten ihre Patienten nach dem M. D. Anderson System ein. Ein Vergleich der Ergebnisse unseres elektiv perfundierten Patientengutes ist also nur mit Patienten aus dem M. D. Anderson Stadium I anderer Untersuchungen möglich. Das Stadium IIIB und IIIC konnte nicht herangezogen werden, obwohl sich auch hier elektiv perfundierte Patienten befinden. Diese vermengen sich allerdings mit jenen Patienten, die schon vor der Perfusionsbehandlung klinischen Anhalt für Lymphknotenmetastasierung lieferten und somit unter therapeutischem Gesichtspunkt behandelt wurden.

Beim Vergleich mit anderen Patientenkollektiven, die ebenfalls nach der TNM-Klassifikation eingeteilt wurden, konnte man nur das Stadium I und II heranziehen. Im Stadium III vermischen sich bereits Patienten mit lediglich Primärtumoren, wenn auch mit einer Tumordicke von über 4 mm, mit Patienten mit schon stattgehabter Intransitmetastasierung.

Zusätzlich ist die Vergleichbarkeit auch sehr begrenzt in Bezug auf die Unterschiede in den Therapieformen (z.B. mit oder ohne regionale Lymphknotendissektion), der Größe der Kollektive, dem Geschlecht, dem Alter sowie den Tumortypen und Tumorlokalisationen.

Letztlich kann also nur eine kontrollierte randomisierte Studie Aufschluss über den Nutzen einer bestimmten Therapiemodalität geben. Im

Folgenden sollen die wenigen Studien dieser Art zur elektiven Extremitätenperfusion vorgestellt werden, auch durchgeführte Vergleichsstudien werden kurz dargestellt.

1986 veröffentlichte Ghussen et al. [141] die Ergebnisse der ersten prospektiv randomisierten Studie zur Extremitätenperfusion. In die Studie wurden 107 Patienten mit primären Melanomen der Extremität mit Tumordicken über 1,5 mm aufgenommen. Es wurden zwei Gruppen gebildet: in der Kontrollgruppe wurde der Tumor im Gesunden entfernt und die regionalen Lymphknoten ausgeräumt, in der Perfusionsgruppe erfolgte zusätzlich die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit Melphalan bei 42°C. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 550 Tagen ergab sich ein Gruppenunterschied auf hohem Signifikanzniveau zu Gunsten der perfundierten Gruppe, so dass die Studie vor Erreichen der geplanten Fallzahl abgebrochen wurde. Auch 2 ½ Jahre nach vorzeitigem Abbruch war dieser Unterschied hochsignifikant auch im klinischen Stadium I (Primärtumorstadium). Bei 26 Patienten der Kontrollgruppe traten Rezidive auf, acht Patienten starben im weiteren Verlauf, in der Perfusionsgruppe wurden hingegen sechs Rezidive festgestellt und nur ein Patient starb.

Aufgrund der überdurchschnittlich hohen Rezidivrate in der Kontrollgruppe und der kleinen Patientenzahlen war diese Studie sehr umstritten. Es wurden unter anderem Randomisierungsfehler in der Verteilung der Patienten auf die zwei Gruppen diskutiert.

Dennoch sprechen die guten Ergebnisse im Primärstadium für die elektive Extremitätenperfusion.

1987 wurden die Ergebnisse einer Vergleichsstudie von Schraffordt Koops et al. [126] bekannt. Das Groninger Patientengut umfasste 225 elektiv perfundierte Patienten (177 Frauen und 48 Männer) mit Extremitätenmelanomen von mindestens 1,5 mm Tumordicke und Clark-Level III, IV und V. Sie wurden unter Berücksichtigung des Alters, der Tumorlokalisation, der Tumordicke, des Clark-Levels und dem Vorhandensein einer Ulzeration mit Patienten der *Sydney Melanoma Unit*, Australien, verglichen. Leider waren nur in der Gruppe der Frauen mit Beinmelanomen ausreichend viele Patienten vorhanden, um einen Vergleich anstellen zu können. Hier zeigte sich die Überlegenheit der perfundierten Frauen hinsichtlich der 10-Jahres-krankheitsfreien- und Gesamtüberlebensrate sowie auch der Rezidivrate gegenüber der nur mit weiter Exzision alleine behandelten Frauen.

In dieser Studie scheint also eine bestimmte Untergruppe von einer elektiven Extremitätenperfusion zu profitieren.

Drei Jahre später, 1990, wurde von Kroon et al. [101] erneut eine Vergleichsstudie ins Leben gerufen. Das Groninger elektiv perfundierte Patientenkollektiv (n=227) mit Melanomen von mindestens 1,5 mm Tumordicke wurde mit 238 Patienten aus fünf weiteren holländischen Kliniken und Westfalen, die nur mit weiter Exzision alleine behandelt wurden, verglichen. Die Zuordnung erfolgt nach denselben oben genannten Kriterien. In dieser Arbeit konnte kein Vorteil für die elektive Perfusion in Bezug auf die Rezidivrate und die Überlebensraten gezeigt werden.

Ebenfalls 1990 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe des M. D. Anderson Cancer Center, Houston, [142] die Ergebnisse einer Vergleichsstudie zur

elektiven Extremitätenperfusion. Bei 151 Patienten wurde der Tumor mit weiter Exzision und isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion behandelt. Verwendete Medikamente waren Melphalan oder Dacarbazin. Dieser Gruppe wurden, unter Berücksichtigung der relevanten Prognosefaktoren, 151 Patienten der *University of Alabama*, Birmingham und der *University of Sydney*, Australien, zugeordnet, die mit weiter Exzision alleine therapiert wurden.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebensrate festgestellt werden. Lediglich in der Untergruppe der dickeren Tumoren über 2 mm wurde durch die Perfusion eine Verbesserung im krankheitsfreien- sowie Gesamtüberleben erzielt.

Diese Studie deutet erneut darauf hin, dass zumindest Subgruppen, Patienten mit dickeren Melanomen und hohem Risiko für okkulte Mikrometastasen, von einer elektiven Perfusion profitieren könnten.

1997 veröffentlichte Fenn et al. [123] die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zur prophylaktischen Extremitätenperfusion. Einschlusskriterien waren Beinmelanome von mindestens 1,7 mm Tumordicke. Exzision plus isolierte hypertherme Extremitätenperfusion wurde verglichen mit Exzision alleine. Als Zytostatikum wurde Melphalan in einer Dosierung von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht verwendet.

In der Kontrollgruppe (n = 14) kam es zu 9 Rezidiven, wovon 7 zum Tode führten, in der Perfusionsgruppe (n = 16) hingegen waren zwei Rezidive, die beide zum Tode führten, zu verzeichnen.

Die Verbesserung der Rezidivrate als auch des Gesamtüberlebens durch die Extremitätenperfusion in dieser Studie unterstreicht ebenfalls den Nutzen dieses Therapieverfahrens. Allerdings muss man die Aussagekraft dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahlen als eingeschränkt betrachten.

1998 wurden dann die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der WHO, EORTC und North American Perfusion Group zur prophylaktischen Extremitätenperfusion veröffentlicht [118]. Durch die Zusammenarbeit dieser drei Organisationen konnten 832 Patienten an einer Phase III-Studie teilnehmen, die die isolierte Extremitätenperfusion als adjuvante Therapiemaßnahme zusätzlich zur chirurgischen Exzision bei primären Hochrisikomelanomen (mindestens 1,5 mm Tumordicke) testen sollte. Das verwendete Medikament war Melphalan, die mediane Nachbeobachtungszeit war 6,4 Jahre.

Es zeichnete sich ein Trend hin zu einer verlängerten krankheitsfreien Überlebenszeit ab. Der Unterschied war in der Patientengruppe ohne elektive Lymphknotendissektion signifikant und hochsignifikant in der Untergruppe der 1,5 mm bis 3 mm dicken Melanome. Das Auftreten von Intranstimetastasen konnte von 6,6% auf 3,3% durch die isolierte Extremitätenperfusion gesenkt werden.

Allerdings konnte keine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate erzielt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die elektive Extremitätenperfusion fortan nicht mehr als eine adjuvante Standardtherapie zusätzlich zur chirurgischen Exzision empfohlen.

Allerdings profitierten auch in dieser Untersuchung Subgruppen von der elektiven Extremitätenperfusion. Das krankheitsfreie Überleben konnte verlängert und die Rezidivrate gesenkt werden.

Ist es also gerechtfertigt, eine Methode, die sich über Jahrzehnte hinweg bewährt hat, aufgrund der negativen Ergebnisse einer Studie, nicht mehr durchzuführen?

Die Ergebnisse und Erfahrungen, die an der Klinik für Allgemein Chirurgie der Universität Gießen mit der Extremitätenperfusion gewonnen wurden,

sind als gut anzusehen. Natürlich ist es nicht zulässig, diese Therapiemodalität ohne Kontrollgruppe endgültig zu bewerten. Dennoch stellen sich unsere Überlebensraten im Literaturvergleich gut dar.

Zusätzlich hat man in den letzten Jahren durch die Sentinel-Lymphknotendissektion (SLND) und die Verwendung von Tumornekrosefaktor in der Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms weitere Fortschritte gemacht. Diese Fortschritte gilt es auch in Bezug auf die elektive Extremitätenperfusion zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse, sowie die Entwicklungen der letzten Jahre werfen die Frage auf, ob es nicht gerechtfertigt ist, zusätzliche kontrolliert randomisierte Studien ins Leben zu rufen, die den Nutzen der elektiven Extremitätenperfusion weiter untersuchen.

Durch die SLND ist es möglich geworden, auf eine wenig invasive und kostengünstige Weise, die Melanompatienten für Studienzwecke noch spezifischer in Gruppen einzuteilen. Etwa 25 bis 30% der Patienten mit Primärmelanomen dicker als 1,5 mm haben Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten [143]. Diese Population wurde bisher in Studien mit den restlichen 70 bis 75% vermischt, die keine Metastasierung des Primärtumors aufweisen und eine in der Regel bessere Prognose haben.

Man könnte in Zukunft Patienten mit Metastasen der regionären Lymphknoten und hohem Rezidivrisiko (Rezidivrisiko: 48,4% in unserem Patientenkollektiv) von jenen Patienten selektionieren, deren Tumor noch nicht metastasiert ist und die ein niedrigeres Rezidivrisiko (Rezidivrisiko: 20,7% in unserem Patientengut) haben.

In diesen voneinander getrennten Patientengruppen könnte die Wertigkeit der Extremitätenperfusion unter Umständen mit Verwendung von Tumornekrosefaktor neu untersucht werden.

Andererseits muss man aber auch sehen, dass die Methode der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion eine apparativ und personell

aufwändige Methode ist, deren Einsatz nur gerechtfertigt erscheint, wenn einerseits damit eine messbare Verbesserung der Überlebenschancen der Patienten erreicht wird und andererseits sich die Nebenwirkungen und Komplikationen dieses Eingriffs auf ein akzeptables Maß beschränken.

Nun ist unsere Komplikationsrate mit 18,2% auf einem nicht vernachlässigbaren Niveau und eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 84%, erscheint zwar hoch, aber ohne den Ergebnisvergleich mit einer Kontrollgruppe, lässt sich nur eine begrenzte Aussage über den Wert der elektiven Extremitätenperfusion machen.

Obwohl viele retrospektive Auswertungen sowie kleinere prospektive Untersuchungen und Vergleichsstudien die Überlegenheit der elektiven Perfusion versichern, sind dennoch die Ergebnisse der WHO/EORTC von 1998 als allen übrigen Studien überlegen zu bewerten.

Diese Untersuchung ist die einzige prospektiv randomisierte mit angemessener Größe des Patientenkollektivs, die jemals zu diesem Thema durchgeführt wurde. Ihre Absage an die Methode der elektiven Extremitätenperfusion ist nach jahrzehntelanger Unsicherheit als klares Urteil anzusehen.

Vor diesem Hintergrund wurde in der Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums Gießen seit 1998 auch keine isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mehr unter elektivem oder prophylaktischem Gesichtspunkt durchgeführt.

## **5 Zusammenfassung**

Von 1979 bis 1998 wurden an der Klinik für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Gießen 521 Patienten mit einer isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion behandelt. Bei 330 Patienten erfolgte die Therapiemaßnahme unter prophylaktischer (= elektiver) Indikation.

In der vorliegenden Arbeit sollten die Langzeitergebnisse und Erfahrungen, die mit der elektiven Extremitätenperfusion gemacht wurden, dargestellt- und der Nutzen dieser Therapieform kritisch diskutiert werden.

Die Fünfjahresüberlebenszeit der elektiv perfundierten Patienten betrug in unserem Krankengut 84%. Aufgeschlüsselt nach den Stadien der TNM – Klassifikation betragen diese im einzelnen 96% für das Stadium I (n = 23), 92% für das Stadium II (n = 191) und 62% für das Stadium III (n = 109). Im Stadium IV befand sich nur eine Patientin, die 22 Monate überlebte.

Die Einteilung der Patienten in die verschiedenen Stadien erfolgte unter Berücksichtigung des intraoperativen Befundes.

Durch eine Multivarianzanalyse nach Cox konnten als unabhängige prognostische Faktoren die Tumordicke, der Lymphknotenstatus und die Tumorlokalisation ermittelt werden.

Der Literaturvergleich zeigte eine Tendenz zu verlängertem Überleben für Patienten, die zusätzlich zur chirurgischen Therapie mit einer elektiven Extremitätenperfusion behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit einer weiten Exzision alleine behandelt wurden. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen, wie er in dieser Untersuchung erfolgte, darf allerdings nur sehr eingeschränkt bewertet werden.

Letztlich ist die Aussage einer prospektiv randomisierten Untersuchung, wie sie von der WHO/EORTC durchgeführt wurde, als überlegenes Urteil zu akzeptieren. In dieser Studie profitieren lediglich Subgruppen von der elektiven Extremitätenperfusion. Folglich kann sie nicht mehr als adjuvante Therapiemaßnahme in der Behandlung des malignen Melanoms empfohlen werden.

## **6 Summary**

From 1979 to 1998, 521 patients were treated at the General Surgery Clinic of the University of Giessen Hospital using hyperthermic isolated limb perfusion. 330 of these patients received this therapy on an elective basis.

This dissertation takes a critical look at the long-term results and experiences made with prophylactic extremity perfusion and discusses the benefits of this treatment.

84% of the patients in this study who chose elective limb perfusion survived for at least 5 years. Using the TNM staging system, 96% of these patients were classified as stage I (n=23), 92% as stage II (n=191) and 62% as stage III (n=109). There was only one stage IV patient; she lived for 22 months.

All patients were staged based on the operative findings.

Independent prognostic factors such as tumor thickness, lymph node status and tumor localization were determined according to multivariate analysis based on the Cox model.

A survey of the literature tends to show longer survival rates for patients treated with elective limb perfusion in addition to surgery than for patients

treated only with a wide excision. A comparison with historic data, as this study undertakes, provides only a limited opportunity for evaluation, however.

Finally, the results of a prospective randomized trial executed by the WHO/EORTC must be accepted as the superior instance. This study showed that only subgroups of elective limb perfusion patients benefited. The conclusion is that limb perfusion can no longer be recommended for adjuvant treatment of a malignant melanoma.

## **7 Literaturverzeichnis**

1. Davis, N. and G. McLeod, eds. *The history of melanoma from Hunter to Handley (1787 - 1907)*. Cutaneous melanoma, ed. C.M. Balch and C.W. Milton. 1985, J. B. Lippincott Company: Philadelphia.
2. Clark, J., et al., *The histogenesis and biological behaviour of primary malignant melanomas of the skin*. Cancer Res, 1969(29): p. 705.
3. Balch, C.M., S.J. Soong, and H.M. Shaw, eds. *A comparison of worldwide melanoma data*. Cutaneous melanoma, ed. C.M. Balch and G.W. Milton. 1985, J. B. Lippincott Company: Philadelphia.
4. Rassner, G., U. Steinert, and B. Schlagenhauff, *Dermatologie, Lehrbuch und Atlas*. 1997, München - Wien - Baltimore: Urban und Schwarzenberg. 239 - 250.
5. Sebastian, G. and A. Stein, *Das maligne Melanom der Haut*. 2000, Bremen: UNI - MED Verlag AG.
6. Schulte, K.W., et al., *[Malignant melanoma: epidemiological data from the Dusseldorf area]*. Schweiz Rundsch Med Prax, 2001. **90**(8): p. 293-6.
7. Garbe, C., *[Increasing incidence of malignant melanoma]*. Hautarzt, 2000. **51**(7): p. 518.
8. Hall, H.I., et al., *Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**: p. 35 - 42.
9. MacKie, R.M., *Incidence, Risk Factors and Prevention of Melanoma*. Eur J Cancer, 1998. **34**(3): p. 3 - 6.
10. Koh, H.K., *Cutaneous melanoma*. N Engl J Med, 1991. **3**: p. 171 - 182.
11. Armstrong, B.K., *Epidemiology of malignant melanoma*. Dermatol Surg Oncol, 1988. **14**: p. 835 - 849.
12. Bowman, K.P., *Global trends in total ozone*. Science, 1988. **239**: p. 48 - 50.
13. Green, A., et al., *Sunburn and malignant melanoma*. Br J Cancer, 1985(51): p. 393 - 397.

14. MacKie, R.M. and T. Aitchison, *Severe sunburn and subsequent risk of primary malignant melanoma in Scotland*. Br J Cancer, 1982(46): p. 955-960.
15. Osterlind, A., et al., *The Danish case control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of UV - light exposure*. Int J Cancer, 1988(42): p. 319 - 324.
16. Houghton, A., J. Flannery, and M.V. Viola, *Malignant melanoma in Connecticut and Denmark*. Int J Cancer, 1980(25): p. 95 - 104.
17. Kopf, A.W., M.L. Kripke, and R.S. Stern, *Sun and malignant melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1984(11): p. 674 - 684.
18. Osterlind, A. and O. Moller - Jensen, *Trends in incidence of malignant melanoma of the skin in Denmark*. Recent Results Cancer Res, 1986(102): p. 8 - 17.
19. Elwood, J.M., et al., *Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada melanoma study*. Br Med J, 1984(288): p. 99 - 102.
20. Holman, C.D.J. and B.K. Armstrong, *Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma*. J Natl Cancer Inst, 1984. **72**: p. 257 - 266.
21. Greene, M.H., et al., *Hereditary melanoma and the dysplastic nevus syndrome: the risk of cancers other than melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1987. **16**(4): p. 792-7.
22. Tucker, M.A. and S.J. Bale, *Clinical aspects of familial cutaneous malignant melanoma*. Semin Oncol, 1988. **15**(6): p. 524-8.
23. Reed, R., *New concepts in surgical pathology of the skin*. Histopathology, 1976: p. 73 - 96.
24. Balch, C., *Therapie des malignen Melanoms*. Dtsch med Wschr, 1985. **110**: p. 1786.
25. Breslow, A., *Thickness, cross - sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg, 1970(172): p. 572.
26. Waclawiczek, H.W., et al., *Vorwort*, in *Das Maligne Melanom*, H.W. Waclawiczek, Editor. 1991, Springer -Verlag: Berlin, Heidelberg.

27. Franke, W., *et al.*, *Adjuvant treatment of malignant melanoma*. Praxis, 2001(90): p. 301.
28. Balch, C.M., *et al.*, *Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm)*. Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(2): p. 87-97.
29. Garbe, C., *et al.*, *[Management of primary malignant melanoma of the skin in German- speaking countries 1983-1993. A study of the Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology]*. Hautarzt, 1995. **46**(11): p. 762-70.
30. Barth, A. and T. Cerny, *[Current aspects in the treatment of malignant melanoma]*. Schweiz Med Wochenschr, 1994. **124**(36): p. 1592-603.
31. Balch, C.M. and N. Cascinelli, *The new melanoma staging system*. Tumori, 2001. **87**(4): p. S64-8.
32. Finley, J.W., *et al.*, *Pathologic and clinical features influencing outcome of thin cutaneous melanoma: correlation with newly proposed staging system*. Am Surg, 2000. **66**(6): p. 527-31; discussion 531-2.
33. Manola, J., *et al.*, *Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials*. J Clin Oncol, 2000(18): p. 3782 - 3793.
34. Deichmann, M., *et al.*, *S100 - Beta, melanoma - inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma*. J Clin Oncol, 1999(17): p. 1891 - 1896.
35. Franzke, A., *et al.*, *Elevated pretreatment serum levelsof soluble vascular cell adhesion molecule 1 and lactate dehydrogenase as predictors of survival in cutaneous metastatic malignant melanoma*. Br J Cancer, 1998(78): p. 40 - 45.
36. Hermanek, P. and L.H. Sobin, *TNM classification of malignant tumors. 4. fully revised edition*. 1987.

37. Wittekind, C. and G.H. Wagner, *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*, 5. Aufl., ed. UICC. 1997, Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 115 - 118.
38. Ketcham, A.S. and C.M. Balch, *Classification and staging systems*, in *Cutaneous melanoma*, C.M. Balch and G.W. Milton, Editors. 1985, J. B. Lippincott Company: Philadelphia.
39. Kerl, H., *et al.*, *Das maligne Melanom der Haut. Diagnose und Therapie (Manual)*. 1988, Wien: Medienverlag Schering AG.
40. Pehamberger, H., *et al.*, "Sonne ohne Reue" - Ergebnisse der Aufklärungskampagne "Malignes Melanom", in *Das Maligne Melanom*, H.W. Waclawiczek, *et al.*, Editors. 1991, Springer - Verlag: Berlin - Heidelberg. p. 15 - 20.
41. Freedberg, K.A., *et al.*, *Screening for malignant melanoma: a cost - effectiveness analysis*. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**: p. 738 - 745.
42. Sebastian, G. and A. Stein, *Melanom - Screening in Sachsen: Erfahrungen und Ergebnisse*, in *Operative und onkologische Dermatologie*, R. Rompel and J.H. Petres, Editors. 1999, Springer: Berlin, Heidelberg, New York. p. 35 - 40.
43. Friedman, R.J., D.S. Rigel, and A.W. Kopf, *Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin*. CA Cancer J Clin, 1985. **35**(3): p. 130-51.
44. Nachbar, F., *et al.*, *The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(4): p. 551-9.
45. Braun-Falco, O., *et al.*, *[The dermatoscope. A simplification of epiluminescent microscopy of pigmented skin changes]*. Hautarzt, 1990. **41**(3): p. 131-6.
46. Pehamberger, H., A. Steiner, and K. Wolff, *In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions*. J Am Acad Dermatol, 1987. **17**(4): p. 571-83.
47. Stolz, W., *et al.*, *Skin surface microscopy*. Lancet, 1989. **2**(8667): p. 864-5.

48. Terhune, M.H., N. Swanson, and T.M. Johnson, *Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma*. Arch Dermatol, 1998. **134**(5): p. 569-72.
49. Parish, L.C. and J.A. Witkowski, *Melanoma and the radiograph: sanctity of human life*. Lancet, 1998. **352**(9132): p. 922-3.
50. Damian, D.L., et al., *Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma*. Melanoma Res, 1996. **6**(4): p. 325-9.
51. Reske, S.N., et al., *[Clinical value of positron emission tomography (PET) in oncologic questions: results of an interdisciplinary consensus conference. Schirmerreschaft der Deutschen Gesellschaft for Nuklearmedizin]*. Nuklearmedizin, 1996. **35**(2): p. 42-52.
52. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4): p. 392-9.
53. Yu, L.L., et al., *Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes*. Cancer, 1999. **86**(4): p. 617-27.
54. Pijpers, R., et al., *Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance*. World J Surg, 1997. **21**(8): p. 788-92; discussion 793.
55. Krag, D.N., et al., *Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma*. Arch Surg, 1995. **130**(6): p. 654-8; discussion 659-60.
56. Reintgen, D., *More rational and conservative surgical strategies for malignant melanoma using lymphatic mapping and sentinel node biopsy techniques*. Curr Opin Oncol, 1996. **8**(2): p. 152-8.
57. Bachter, D., et al., *Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy*. Int J Dermatol, 1998. **37**(4): p. 278-82.
58. Brady, M.S. and D.G. Coit, *Sentinel lymph node evaluation in melanoma*. Arch Dermatol, 1997. **133**(8): p. 1014-20.
59. Thompson, J.F., et al., *Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes*. Melanoma Res, 1995. **5**(4): p. 255-60.

60. Cochran, A.J., *et al.*, *The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies*. *Cancer*, 2000. **89**(2): p. 236-41.
61. Ackerman, A.B. and A.M. Scheiner, *How wide and deep is wide and deep enough? A critique of surgical practice in excisions of primary cutaneous malignant melanoma*. *Hum Pathol*, 1983. **14**(9): p. 743-4.
62. Elder, D.E., *et al.*, *Optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma*. *Plast Reconstr Surg*, 1983. **71**(1): p. 66-72.
63. Fisher, J.C., *Safe margins for melanoma excision*. *Ann Plast Surg*, 1985. **14**(2): p. 158-61.
64. Lang, N.P., *et al.*, *Melanoma today does not require radical surgery*. *Am J Surg*, 1984. **148**(6): p. 723-6.
65. Veronesi, U., *et al.*, *Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm*. *N Engl J Med*, 1988. **318**(18): p. 1159-62.
66. Flaherty, L.E., *et al.*, *Dacarbazine and outpatient interleukin-2 in treatment of metastatic malignant melanoma: phase II Southwest Oncology Group trial*. *J Natl Cancer Inst*, 1992. **84**(11): p. 893-4.
67. Kaufmann, R., W. Tilgen, and C. Garbe, *[Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V.]*. *Hautarzt*, 1998. **48 Suppl 1**: p. S30-8.
68. Hill, G.J., 2nd, *et al.*, *DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040*. *Cancer*, 1981. **47**(11): p. 2556-62.
69. Cascinelli, N., *et al.*, *The significance of conversion of skin reactivity to efficacy of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccinations given immediately after radical surgery in stage II melanoma patients*. *Cancer Immunol Immunother*, 1989. **28**(4): p. 282-6.
70. Spittler, L.E., *A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(5): p. 736-40.

71. Steffens, T.A., D.F. Bajorin, and A.N. Houghton, *Immunotherapy with monoclonal antibodies in metastatic melanoma*. World J Surg, 1992. **16**(2): p. 261-9.
72. Balch, C.M., et al., *Hautmelanome*, Springer: Berlin.
73. Kirkwood, J.M., et al., *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J Clin Oncol, 1996. **14**(1): p. 7-17.
74. Kirkwood, J.M., *Systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma: the role of interferon alfa-2b and other immunotherapies*. Eur J Cancer, 1998. **34 Suppl 3**: p. S12-7.
75. Kirkwood, J.M., et al., *High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J Clin Oncol, 2000. **18**(12): p. 2444-58.
76. Grob, J.J., et al., *Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma*. Lancet, 1998. **351**(9120): p. 1905-10.
77. Pehamberger, H., et al., *Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1425-9.
78. Volkenandt, M., et al., *Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms*, in *Manual Maligne Melanome*, M. Volkenandt and G. Plewig, Editors. 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag: München Bern Wien New York. p. 49 - 57.
79. Dummer, R., F.O. Nestle, and G. Burg, *[Immunotherapy of melanoma]*. Dtsch Med Wochenschr, 2000. **125**(41): p. 1240-2.
80. Livingston, P.O., et al., *Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside*. J Clin Oncol, 1994. **12**(5): p. 1036-44.
81. Israel, R.J., *Phase II and III clinical development of GM2 - KLH/QS - 21 vaccine for melanoma*. Melanoma Res, 1997. **7**: p. 52.

82. Wolchok, J.D., P.O. Livingston, and A.N. Houghton, *Vaccines and other adjuvant therapies for melanoma*. Hematol Oncol Clin North Am, 1998. **12**(4): p. 835-48, vii.
83. Lienard, D., et al., *High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma*. J Clin Oncol, 1992. **10**(1): p. 52-60.
84. Lejeune, F., et al., *[Efficacy of the tumor necrosis factor-alpha (rTNF-alpha) associated with interferon-gamma and chemotherapy in extracorporeal circulation in the limb in inoperable malignant melanoma, soft tissue sarcoma and epidermoid carcinoma. A 4-year experience]*. Bull Cancer, 1995. **82**(7): p. 561-7.
85. Eggermont, A.M., *The success of TNF alpha in isolated limb perfusion for irresectable extremity soft tissue sarcomas, melanoma and carcinomas: observations in patients and preclinical perfusion models*. Gan To Kagaku Ryoho, 1996. **23**(11): p. 1357-70.
86. *Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, . 2000.
87. Legha, S.S., et al., *Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha*. Ann Oncol, 1996. **7**(8): p. 827-35.
88. Gilman, A. and F.S. Philips, *Biological actions and therapeutic applications of B - chloroethyl amines and sulfides*. Science, 1946. **103**: p. 409.
89. Craver, L.F., *The nitrogen mustards: clinical use*. Radiology, 1948. **50**: p. 486.
90. Klopp, C.T., et al., *Fractional intraarterial cancer chemotherapy with methyl - bisamine hydrochloride*. Ann Surg, 1950. **132**: p. 811.
91. Creech, O.J., et al., *Chemotherapy of cancer: Regional perfusion utilizig an extracorporeal circuit*. Ann Surg, 1958. **148**: p. 616.

92. Krementz, E.T., *Lucy Wortham James lecture. Regional perfusion. Current sophistication, what next?* Cancer, 1986. **57**(3): p. 416-32.
93. Cavaliere, R., *et al.*, *Selective heat sensitivity of cancer cells.* Cancer, 1967. **20**: p. 1351.
94. Stehlin, J.S., *et al.*, *Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities.* Surg Gynecol Obstet, 1975. **140**(3): p. 339-48.
95. Ghussen, F., *et al.*, *A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma.* Ann Surg, 1984. **200**(6): p. 764-8.
96. Hafstrom, L., *et al.*, *Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group.* J Clin Oncol, 1991. **9**(12): p. 2091-4.
97. Hohenberger, W., T. Meyer, and J. Gohl, *[Extremity perfusion in malignant melanoma].* Chirurg, 1994. **65**(3): p. 175-85.
98. Kettelhack, C., *et al.*, *Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma.* Eur J Surg Oncol, 1990. **16**(4): p. 370-5.
99. Koops, H.S. and J. Oldhoff, *Hyperthermic regional perfusion in high-risk stage-I malignant melanomas of the extremities.* Recent Results Cancer Res, 1983. **86**: p. 223-8.
100. Krementz, E.T., *Chemotherapy by isolated regional perfusion for melanoma of the limbs.* Recent Results Cancer Res, 1983. **86**: p. 193-203.
101. Kroon, B.B. and H. Schraffordt Koops, *[Adjuvant regional isolation perfusion of the extremities of patients with stage I melanoma thicker than 1.5 mm].* Ned Tijdschr Geneeskd, 1990. **134**(42): p. 2042-7.
102. Lejeune, F.J., *et al.*, *Results of 206 isolated limb perfusions for malignant melanoma.* Eur J Surg Oncol, 1989. **15**(6): p. 510-9.
103. Reintgen, D.S., *et al.*, *Isolated limb perfusion for recurrent melanoma of the extremity.* Ann Plast Surg, 1992. **28**(1): p. 50-4.

104. Stehlin, J.S., Jr., *et al.*, *15 years' experience with hyperthermic perfusion for treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma of the extremities*. *Front Radiat Ther Oncol*, 1984. **18**: p. 177-82.
105. Tonak, J., *et al.*, *Hyperthermic perfusion in malignant melanoma: 5-year results*. *Recent Results Cancer Res*, 1983. **86**: p. 229-38.
106. Aigner, K.R., *et al.*, [*Isolated hyperthermic extremity perfusion with vindesine, dacarbazine and cisplatin in the treatment of malignant melanomas*]. *Onkologie*, 1984. **7**(6): p. 348-53.
107. Aigner, K. and K. Schwemmler, [*Technic of isolated perfusion of the extremities. Experience with 171 cases*]. *Langenbecks Arch Chir*, 1983. **359**(2): p. 113-22.
108. Aigner, K., *et al.*, *Isolated extremity perfusion with DTIC. An experimental and clinical study*. *Anticancer Res*, 1983. **3**(2): p. 87-93.
109. Aigner, K., *et al.*, *Regional perfusion with cis-platinum and dacarbazine*. *Recent Results Cancer Res*, 1983. **86**: p. 239-45.
110. Henneking, K., *et al.*, *Tissue toxicity in experimental isolated perfusion with adriamycin*. *Recent Results Cancer Res*, 1983. **86**: p. 254-9.
111. Hohenberger, P. and C. Kettelhack, *Clinical management and current research in isolated limb perfusion for sarcoma and melanoma*. *Oncology*, 1998. **55**(2): p. 89-102.
112. Franklin, H.R., *et al.*, *To perfuse or not to perfuse? A retrospective comparative study to evaluate the effect of adjuvant isolated regional perfusion in patients with stage I extremity melanoma with a thickness of 1.5 mm or greater*. *J Clin Oncol*, 1988. **6**(4): p. 701-8.
113. Kroon, B.B., *Regional isolation perfusion in melanoma of the limbs; accomplishments, unsolved problems, future*. *Eur J Surg Oncol*, 1988. **14**(2): p. 101-10.
114. Thompson, J.F., *et al.*, *Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma*. *Arch Surg*, 1997. **132**(8): p. 903-7.
115. Brobeil, A., *et al.*, *Efficacy of hyperthermic isolated limb perfusion for extremity-confined recurrent melanoma*. *Ann Surg Oncol*, 1998. **5**(4): p. 376-83.

116. Kapteijn, B.A., *et al.*, *Results of regional isolated perfusion for locally inoperable melanoma of the limbs*. *Melanoma Res*, 1994. **4**(2): p. 135-8.
117. Thompson, J.F. and J.H. de Wilt, *Isolated limb perfusion in the management of patients with recurrent limb melanoma: an important but limited role*. *Ann Surg Oncol*, 2001. **8**(7): p. 564-5.
118. Koops, H.S., *et al.*, *Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial*. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(9): p. 2906-12.
119. Huber, R., H. Stutzer, and I. Kruger, *[Clinical results of extremity perfusion in malignant melanoma]*. *Zentralbl Chir*, 1996. **121**(3): p. 234-42.
120. Martijn, H., *et al.*, *Indications for elective groin dissection in clinical stage I patients with malignant melanoma of the lower extremity treated by hyperthermic regional perfusion*. *Cancer*, 1983. **52**(8): p. 1526-34.
121. Tonak, J., W. Hohenberger, and J. Gohl, *[Hyperthermic isolation perfusion of the extremities in malignant melanomas and soft tissue sarcomas]*. *Chirurg*, 1984. **55**(8): p. 499-504.
122. Truchetet, F., *et al.*, *[Surgical treatment of malignant melanoma of the limbs combined with thermochemotherapy under extracorporeal circulation]*. *Ann Dermatol Venereol*, 1988. **115**(5): p. 573-85.
123. Fenn, N.J., *et al.*, *A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb*. *Eur J Surg Oncol*, 1997. **23**(1): p. 6-9.
124. Wieberdink, J., *et al.*, *Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1982. **18**(10): p. 905-10.

125. Hansson, J., *et al.*, *Formation and removal of DNA cross-links induced by melphalan and nitrogen mustard in relation to drug-induced cytotoxicity in human melanoma cells*. *Cancer Res*, 1987. **47**(10): p. 2631-7.
126. Schraffordt Koops, H., *et al.*, *Isolated regional perfusion in malignant melanoma of the extremities*. *World J Surg*, 1987. **11**(4): p. 527-33.
127. Drzewiecki, K.T., *et al.*, *Malignant Melanoma. Changing trends in factors influencing metastasis - free survival from 1964 to 1982*. *Cancer*, 1990. **65**(362).
128. Fletcher, J.R., C.R. White, Jr., and W.S. Fletcher, *Improved survival rates of patients with acral lentiginous melanoma treated with hyperthermic isolation perfusion, wide excision, and regional lymphadenectomy*. *Am J Surg*, 1986. **151**(5): p. 593-8.
129. Kremenz, E.T., *et al.*, *Recent Results in Cancer Research*. Vol. 86. 1983, Berlin, Heidelberg. 193 - 203.
130. Balch, C.M., *The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies*. *J Clin Oncol*, 1988. **6**(163).
131. McNeer, G., *et al.*, *Amputations for melanoma of the extremity*. *Surgery*, 1963. **54**: p. 426 - 431.
132. Turnbull, A., J. Shah, and J. Fortner, *Recurrent melanoma of an extremity treated by major amputation*. *Arch Surg*, 1973. **106**: p. 496 - 498.
133. Tilgen, W., *Adjuvante und palliative Therapie des Melanoms*. *Chirurg*, 1994. **65**: p. 153 - 163.
134. Schraffordt Koops, H., C. Garbe, and P. Hohenberger, *Current controversies in cancer*. *European Journal of Cancer*, 1996. **32A**(10): p. 1633 - 1640.
135. Ariel, I.M., *Malignant Melanoma of the lower extremity: Evaluation of 453 patients*. *J Surg Oncol*, 1980. **15**(147).
136. Weidner, F., *8-year-survival in malignant melanoma related to sex and tumor location*. *Dermatologica*, 1981. **162**(1): p. 51-60.

137. Tonak, J., *Die hypertherme Zytostatikaperfusion beim malignen Melanom*, in *Aktuelle Onkologie*, G.A. Nagel, R. Sauer, and H.W. Schreiber, Editors. 1981, Zuckerschwerdt: München.
138. Veronesi, U., *et al.*, *Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities*. *Cancer*, 1982. **49**: p. 2420.
139. Cumberlin, R., *et al.*, *Isolated perfusion for malignant melanoma of the extremity: a review*. *J Clin Oncol*, 1985. **3**(7): p. 1022-31.
140. Krige, J.E., H.S. King, and R.M. Strover, *Prophylactic hyperthermic limb perfusion in stage I melanoma*. *Eur J Surg Oncol*, 1988. **14**(4): p. 321-6.
141. Ghussen, F., *et al.*, *[Randomized melanoma study of perfusion of the extremities. Results of treatment 2 1/2 years after premature discontinuation]*. *Chirurg*, 1986. **57**(10): p. 619-23.
142. Edwards, M.J., *et al.*, *Isolated limb perfusion for localized melanoma of the extremity. A matched comparison of wide local excision with isolated limb perfusion and wide local excision alone*. *Arch Surg*, 1990. **125**(3): p. 317-21.
143. Eggermont, A.M., *Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping*. *Recent Results Cancer Res*, 2000. **157**: p. 178-89.

## **8 Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die mir beim Erstellen dieser Promotionsarbeit geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Zimmermann für die Vergabe des Themas und für die gute Betreuung.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Scheibelhut des Instituts für medizinische Informatik der JLU Gießen bedanken. Ohne ihre unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Auswertungen wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.

Juni 2004

Ursula von Mengershausen

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Ursula von Mengershausen  
Geburtstag und -ort: 14. April 1977 in München  
Familienstand: verheiratet

### Schulbildung

1983-1987: Grundschule Bayrischzell  
1987-1996: Gymnasium Miesbach  
1993/1994: High-School-Jahr in den USA  
1996: Abitur

### Zusatzbildung/Praktikum

11-12/1996: Ausbildung zur Schwesternhelferin, Maltheser  
Hilfswerk, München  
12/1996-03/1997: Pflegepraktikum im Dr. von Haunerschen  
Kinderspital, München

## Hochschulausbildung - Studium der Humanmedizin

|                  |   |
|------------------|---|
| 1997-2002:       | An der JLU Gießen   |
| 04/1999:         | Physikum  |
| 04/2000:         | 1. Staatsexamen   |
| 04/2002:         | 2. Staatsexamen   |
| 2002/2003.       | Praktisches Jahr an der LMU München                       |
| 09/2002-01/2003: | Chirurgie, Limmattal Spital, Zürich/Schweiz               |
| 02/2003-05/2003: | Innere Medizin, Med. Klinik-Innenstadt der<br>LMU München |
| 06/2003- 8/2003: | Pädiatrie, Kinderklinik Dritter Orden, München            |
| 10/2003:         | 3. Staatsexamen   |

## Berufliche Weiterbildung

|               |  |
|---------------|--|
| Seit 02/2004: | Ärztin im Praktikum an der Kinderklinik Dritter<br>Orden, Abteilung für Kinderchirurgie, München |
|---------------|--|