

Almut Peters · Andrea Lippold · Max Hundeiker · Fachklinik Hornheide an der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster

Melanomerstmetastasen nach 10 und mehr Jahren Erscheinungsfreiheit

Zusammenfassung

Von 1015 mindestens 10 Jahre erscheinungsfreien Patienten, die wegen invasiver Melanome der Stadien I und II (UICC 1978) 1967–1984 behandelt wurden, haben 36 (=3,5%) nach einem mittleren Intervall von 12,5 Jahren Spätmetastasen entwickelt. Dieses Kollektiv ist mit einem Durchschnittsalter von 45,8 Jahren jünger als die Gesamtheit der Melanompatienten zum Zeitpunkt der Primärtherapie. Die Spätrezidivrate beträgt 2,8% bei Frauen (20/705) und 5% bei Männern (16/310). Rumpf- und Beinmelanome haben bei Männern eine um den Faktor 2 höhere Rezidivrate als die Melanome der entsprechenden Lokalisation bei Frauen (6 vs. 3% bzw. 5 vs. 2,6%). Der Median der Tumordicke liegt für Patienten mit später Progression bei 1,5 mm und für die erscheinungsfrei gebliebenen Patienten bei 1,2 mm. Die bekannte Assoziation zwischen steigender Tumordicke und Metastasierungstendenz ist spätestens nach 10 Jahren erscheinungsfreiem Intervall aufgehoben: die Metastasenrate von 3,5% weist in den einzelnen Tumordickklassen ab 0,76 mm bis 3 mm und größer keinen Unterschied mehr auf; lediglich Melanome mit Tumordicken bis 0,75 mm haben ein geringeres Metastasenrisiko von 1,4%. 23 Patienten (64%) zeigen eine Fernmetastasierung und 13 Patienten (36%) eine regionäre Metastasierung als erste Spätmanifestation. Die Prognose wird nicht durch die lange erscheinungsfreie Zeit bestimmt; auch Geschlecht und Primärtumorsitz sind nicht entscheidend für den weiteren Verlauf, sondern die Art der Metastasierung. 83% der Patienten mit Fernmetastasen erreichen eine mediane Restüberlebenszeit von nur 14 Monaten. Patienten mit regionärer Metastasierung überleben in 69% mehr als 7 Jahre. Risikofaktoren, die einen späten Rückfall vorhersagen lassen, sind bisher nicht zu definieren.

Schlüsselwörter

Malignes Melanom · Spätmetastasen

Die Nachsorge nach Behandlung maligner Melanome erstreckt sich üblicherweise über 10 Jahre. Daß auch nach dieser Zeit bei bis dahin erscheinungsfrei gebliebenen Patienten ein geringes Restrückfallrisiko besteht, ist aus Einzelbeobachtungen und einigen früheren Untersuchungen bekannt [4, 7, 9, 16, 22, 36, 40]. Im folgenden soll versucht werden, dieses Risiko anhand eines relativ großen einheitlich untersuchten Materials weiter einzugrenzen.

Material und Methode

In der Dokumentation der Fachklinik Hornheide sind bis Oktober 1995 8123 Patienten mit malignen Melanomen erfaßt. 2257 davon sind 1967 bis 1984 untersucht und behandelt worden. Aus diesem Kollektiv wurden alle Patienten bestimmt, die nach Behandlung invasiver Melanome der Stadien I und II, UICC 1978 bzw. T1-4 No/1 Mo mindestens 10 Jahre erscheinungsfrei geblieben und weiter nachbeobachtet sind. Das Nachsorgeschema basiert auf einer nach Tumordicke abgestuften Vorgehensweise, die von Peters et al. [29] eingehend begründet wurde. Alle Verteilungsunterschiede untersuchter Parameter in verschiedenen Vergleichsgruppen wurden mit dem χ^2 -Test auf Signifikanz überprüft. Unterschiede in Überlebenskurven wurden mit dem Log-Rank-Test geprüft.

Ergebnisse

Von 1015 Patienten mit invasiven malignen Melanomen, mindestens 10jähri-

ger Erscheinungsfreiheit nach Behandlung und Nachbeobachtung zwischen 120 und 304 Monaten (Mittelwert 144 Monate) haben noch 36 (3,5%) später Metastasen entwickelt. Darunter sind 2 Patienten mit Spätmetastasen nach 20 Jahren. 28 dieser Kranken waren bereits primär in Hornheide behandelt worden. 8 sind erst mit Metastasen zur Behandlung gekommen, nachdem andernorts vor 10 und mehr Jahren die Primärtumoren exzidiert worden waren. In all diesen Fällen standen auch die ursprünglichen Histologiebefunde zur Verfügung. Die mittlere erscheinungsfreie Zeit beträgt 12,5 Jahre bzw. 147 Monate (Median 11,5 Jahre bzw. 136 Monate).

Nach Geschlechtern getrennt beträgt die Spätmetastasenhäufigkeit bei Männern 5%, bei Frauen 2,8%. Das Verhältnis von Männern zu Frauen gleicht sich von 1:2,3 im Gesamtkollektiv auf 1:1,3 in der Gruppe der Patienten mit Metastasen an. Die vergleichende Analyse nach Patientenkriterien (Geschlecht, Alter, Lokalisation) und Tumorkriterien (Breslow-Dicke, Stadium, Typ) ergibt im übrigen für die erscheinungsfrei gebliebenen wie für die 36 Patienten mit später Progression keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1).

Für ein Patientenkollektiv mit Metastasierung innerhalb der ersten 10 Jahre aus dem gleichen Untersuchungszeitraum beträgt die mittlere Tumordicke 4,12 mm (range 0,16–45,0 mm, Median 3,0 mm, $n=563$). Die mittlere Tumordicke aller Patienten mit mehr als 10jährigem erscheinungsfreiem Ver-

Dr. A. Peters
Fachklinik Hornheide,
Dorbaumstraße 300, D-48157 Münster

First metastasis of malignant melanoma 10 or more years after treatment

Summary

36 (3,5%) of 1015 patients who had ten or more years of follow up after treatment of invasive malignant melanomas (stage I and II, UICC 1978) in Hornheide 1967–1984 developed late metastases. The mean disease-free interval was 12.5 years. These patients were younger (mean age of 45.8 years) compared to the age of all melanoma patients at the time of primary therapy. The rate of late relapses was 2,8% in women (20/705) and 5% in men (16/310). In melanomas located on the trunk or on the legs in male individuals, the relapse was twice as high as in females. The median tumor thickness in patients with late progression was 1,5 mm; in patients without relapse, 1.2 mm. The well known association of tumor thickness with the risk of metastases disappeared after a 10 years disease-free interval. The frequency of metastases (3.5%) did not vary in different thickness classes from 0.76 mm to 3 mm or more. Melanomas with a Breslow thickness < 0,75 mm had a risk of only 1.4%. 23 patients (64%) developed distant, only 13 (36%) regional late metastases as first evidence of recurrent disease. The survival of these patients correlated neither to the duration of previous relapse-free follow up, nor to site of the primary lesion nor to sex. It correlated only to the site of metastases: 83% of all patients with distant late metastases had a remaining life time of 14 months or less, but patients with regional metastases survived more than 7 years in 69% of the cases. We have been unable to define risk factors for late metastases.

Key words

Malignant melanoma · Late metastases

Originalien

Tabelle 1

Patienten- und Tumorcharakteristika	Spätmetastasen		10 Jahre erscheinungsfrei		Gesamt	
	n=36 n (%)	n=979 n (%)	n=1015 n (%)			
Männer	16	44	294	30	310	30
Frauen	20	56	685	70	705	70
Alter: Mittelwert	45,8 J.		49,8 J.		49,6 J.	
Median	45,5 J.		50,0 J.		50,0 J.	
<50 J.	22	61	471	48	493	49
≥50 J.	14	39	508	52	522	51
Kopf-Hals	8	22	180	18	188	18
Rumpf	12	33	245	25	257	25
Ob. Extremität	5	14	194	20	199	20
Unt. Extremität	11	31	354	36	365	36
PT unbek., nicht an der Haut			6	1	6	1
Stadium I	32	88	919	94	951	94
Stadium II	4	12	60	6	64	6
Tumordicke: Mittelwert	1,78 mm n=26		1,75 mm n=911		1,75 mm n=937	
Median	1,45 mm		1,16 mm		1,2 mm	
0–0,75 mm	4	15	290	32	294	31
0,76–1,5 mm	10	38	276	30	286	31
1,51–3 mm	7	27	201	22	208	22
>3 mm	5	20	144	16	149	16
Typ: LMM	5	14	67	7	72	7
SSM	17	47	587	60	604	60
NM	5	14	150	15	155	15
Andere Typen	2	5	118	12	120	12
Keine Angabe	7	20	57	6	64	6

lauf ist hingegen mit 1,8 mm (n=937) deutlich geringer. Der Median der Patienten mit später Progression von 1,45 mm (Range 0,13–4,6 mm) ist mit dem der erscheinungsfrei gebliebenen Patienten von 1,16 mm (Range 0,14–18 mm) vergleichbar.

Das mittlere Alter der mindestens 10 Jahre erscheinungsfreien Patienten liegt bei 49,6 Jahren. 49% sind jünger als 50 Jahre. Der Prozentsatz der unter 50jährigen ist höher (61%) in der Metastasengruppe. Insgesamt sind, unabhängig vom Geschlecht, signifikant mehr jüngere Patienten im untersuchten Kollektiv im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl des oben genannten Zeitraums ($p < 0,05$). Auch im Vergleich von früher mit später Metastasierung ist das Überwiegen der jüngeren Patienten signifikant ($p < 0,05$). Alle anderen Parameter wurden ebenfalls geprüft, lassen jedoch keinen statistisch gesicherten Unterschied erkennen. Bei der ungünstigen Lokalisation des Primärtumors am Rumpf haben Patienten eine späte

Metastasierungsrate von 4,6%, bei Kopf-Hals-Lokalisation von 4,3%, bei Sitz an der unteren Extremität von 3% und an der oberen Extremität von 2,8%. Rumpf- und Beinmelanome sind in der Metastasengruppe insgesamt etwa gleich stark vertreten. Die bevorzugte Lokalisation am Rumpf bei Männern und an der unteren Extremität bei Frauen wird anteilmäßig bestätigt. Aber Männer mit Rumpf- und Beinmelanomen haben eine um den Faktor 2 höhere Rezidivrate als die Frauen (Tabelle 2).

Die Unterteilung der Patienten mit bekannter Tumordicke nach Tumordickengruppen läßt bezüglich der Rezidivrate einen deutlich kleineren Anteil von 1,4% nur bei den Melanomen mit <0,75 mm Dicke erkennen, während sich die Tumordicken 0,76–1,5 mm, 1,51–3 mm und >3 mm in der Rezidivrate von ca. 3,5% je Gruppe nicht mehr unterscheiden und damit die Gesamtrezidivrate repräsentieren (Tabelle 3).

Tabelle 2

>10 J erscheinungsfrei	Männer		Frauen		gesamt	
	Rez/n	%	Rez/n	%	Rez/n	%
Kopf-Hals	3/66	(4,6)	5/122	(2,6)	8/188	(4,3)
Rumpf	8/133	(6,0)	4/124	(3,0)	12/257	(4,6)
ob. Extremität	2/47	(4,3)	3/152	(2,0)	5/199	(2,5)
untere Extremität	3/60	(5,0)	8/305	(2,6)	11/365	(3,0)
total	16/306	(5,0)	20/703	(2,8)	36/1009 ^a	(3,5)

^a 6 Patienten mit unbekanntem Primärtumor (T0; 4 m. und 2 w.)

Tabelle 3

>10 J erscheinungsfrei	Rez/n	[%]
0–0,75 mm	4/294	1,4
0,76–1,5 mm	10/286	3,5
1,51–3 mm	7/208	3,4
>3 mm	5/149	3,4
Alle TD zusammen	26/937	2,8
Unbekannte TD	10/78	13,0
Total	36/1015	3,5
Stadium I	32/951	3,4
Stadium II	4/64	6,2

Unter den Patienten mit Spätmetastasen haben 23 Patienten Fernmetastasen und 13 Patienten einen regionären Befall als erste Manifestation. Etwa gleich viele Männer und Frauen haben Fernmetastasen entwickelt. Die Rezidivrate der männlichen Patienten von 3,5% läßt jedoch im Vergleich zu 1,7% bei weiblichen Patienten einen Unterschied erkennen. Vergleichbar hingegen sind die Raten für regionäre Spätmetastasen von 1,6% der Männer und 1,1% der Frauen, obwohl Frauen hier mit 62% relativ häufiger vertreten sind (Tabelle 4, 5).

Primärtumoren von Patienten mit Fernmetastasen sind häufiger axial lo-

kalisiert (Rumpf und Kopf-Hals 61%). Darunter sind 3 von 4 Stadium-II-Patienten. Die systemische Ausbreitung ist überwiegend in der Lunge isoliert oder kombiniert mit anderen Metastasen diagnostiziert worden. Bei regionären Metastasen ist die untere Extremität mit 54% der häufigste Sitz des Primärtumors; darunter eine Stadium-II-Patientin.

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, sind 83% der Patienten mit Fernmetastasen innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Progression gestorben (Median 14 Monate) 4 Patienten haben zum Zeitpunkt der Auswertung 7–43 Monate überlebt. 69% der Patienten mit regionären Metastasen überleben mehr als 7 Jahre (2–112 Monate Nachbeobachtung). Zwei Patientinnen sind erneut mehr als 10 Jahre erscheinungsfrei geblieben, ehe bei einer Patientin nach 13 Jahren weitere Metastasen aufgetreten sind; sie ist 7 Jahre nach dem 2. Spätrezidiv gestorben (Abb. 3).

Besprechung

Über 90% aller Rückfälle nach Behandlung primärer Melanome ereignen sich während der ersten 10 Jahre. Erstmetastasen nach diesem Zeitraum sind selten [10, 22–24, 28, 29, 31, 38, 40]. Immer-

hin haben Kofler et al. (1994) in der Literatur seit 1931 schon mehr als 250 publizierte Patienten mit Spätmetastasen gefunden [18].

Die Wahrscheinlichkeit einer späten Progression nach 10 und mehr Jahren erscheinungsfreiem Intervall wird je nach Größe und Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs und der Dauer der Nachbeobachtung mit 0,84–7% angegeben [4, 7, 15, 19, 24, 36, 42]. Aus der Reihe fällt der sehr hohe Anteil von 25% bei Crowley et al. (1990). Diese Autoren haben 168 Patienten mit Spätmetastasen aus einem nicht repräsentativen Kollektiv von 651 Patienten untersucht – bei längster Nachbeobachtung bis zu 49 Jahren [9]. Bei den von uns untersuchten 1015 Patienten mit mehr als 10 Jahren Erscheinungsfreiheit ist in 3,5% ($n=36$) eine späte Metastasierung erfolgt. Dieses Ergebnis ist gut vergleichbar mit den Angaben von Shaw et al. [38]: 3,1% ($n=94$) bei 3008 Patienten. Crowley et al. [10] berichten von 2,4–5% und Landthaler et al. [19] von ca. 2%. Die Autoren beschreiben übereinstimmend, daß sich keine definierte Patientengruppe für die Vorhersage eines späten Rückfalls identifizieren läßt.

Wie die Survivalkurven in Abb. 1 und 2 veranschaulichen, verschwindet der Einfluß der Tumordicke ab dem 6.–8. Jahr, spätestens nach Erreichen einer mehr als 10 Jahre erscheinungsfreien Zeit. Die Assoziation zwischen Tumordicke und Metastasierungstendenz [3, 6, 8, 16, 23, 25, 26] besteht nicht mehr. Das Restrisiko in den verschiedenen Tumordickeklassen gleicht sich an [12, 17, 20, 24, 27, 32, 34, 38, 40, 42].

Die Metastasenrate von 3,5% ist in den Tumordickeklassen 0,76–1,5 mm, 1,51–3 mm und >3 mm nicht mehr unterschiedlich (Tabelle 3). Lediglich die Metastasenrate in der Tumordickenklasse < 0,75 mm liegt mit 1,4% niedri-

Tabelle 4

>10 Jahre erscheinungsfrei	Männer	Frauen	Kopf-Hals	Rumpf	Obere Extremität	Untere Extremität	Gesamt
Regionäre Metastasen	5 (38%)	8 (62%)	2	4	0	7	13 (36%)
Distale Metastasen	11 (48%)	12 (52%)	6	8	5	4	23 (64%)
Gesamt	16	20	8	12	5	11	36(100%)
[%]	(44,4)	(55,6)	(22,2)	(33,3)	(13,9)	(30,6)	

Tabelle 5

>10 J erscheinungsfrei	Männer Rez/n	%	Frauen Rez/n	%
Regionäre Metastasen	5/310	(1,6)	8/705	(1,1)
Distale Metastasen	11/310	(3,5)	12/705	(1,7)

ger als im übrigen Kollektiv. Sie ist im 2. Jahrzehnt vergleichbar dem Metastasenrisiko, das für „dünne“ Melanome bereits in den ersten Jahren besteht und auch noch nach 10 Jahren konstant bleibt [22, 37, 39, 40].

Auffällig ist der hohe Anteil von Spätmetastasen bei Patienten mit Melanomen ohne bekannte Tumordicke (10 von 78 Patienten). Dabei ist zu berücksichtigen,

daß 7 dieser Kranken zu den spätmetastasierten Fällen zählen, bei denen die Primärbehandlung vor mehr als 10 Jahren andernorts durchgeführt worden war. Dieser Anteil ist nicht repräsentativ (vgl. Tabelle 3).

Bei 26 von 36 Patienten (73%) ist die Tumordicke bekannt. Sie verteilt sich überwiegend auf die niedrigen und mittleren Klassen mit einer Spann-

weite von 0,13–4,6 mm. Der Median von 1,5 mm reicht dicht an den Mittelwert von 1,8 mm heran. Crowley et al. [9], Shaw et al. [36, 38] und Landthaler et al. [19] haben an größeren und kleineren Patientenkollektiven Tumordicken zwischen 0,34–6,3 mm, 0,2–7,4 mm und 0,9–3,4 mm mit vergleichbaren Mittelwerten von 1,6 mm, 2,0 mm und 1,8 mm gefunden.

Der mittlere Tumordickenbereich ist für Patienten mit spätmanifesten Progression also offenbar eine gemeinsame Besonderheit, wenn auch ohne prognostischen Aussagewert [20]. Alle mehr als 10 Jahre erscheinungsfrei gebliebenen Patienten haben ebenfalls einen mittleren Tumordickenwert von 1,8 mm bei einer Spannweite von 0,14–18 mm und einen Median von 1,2 mm.

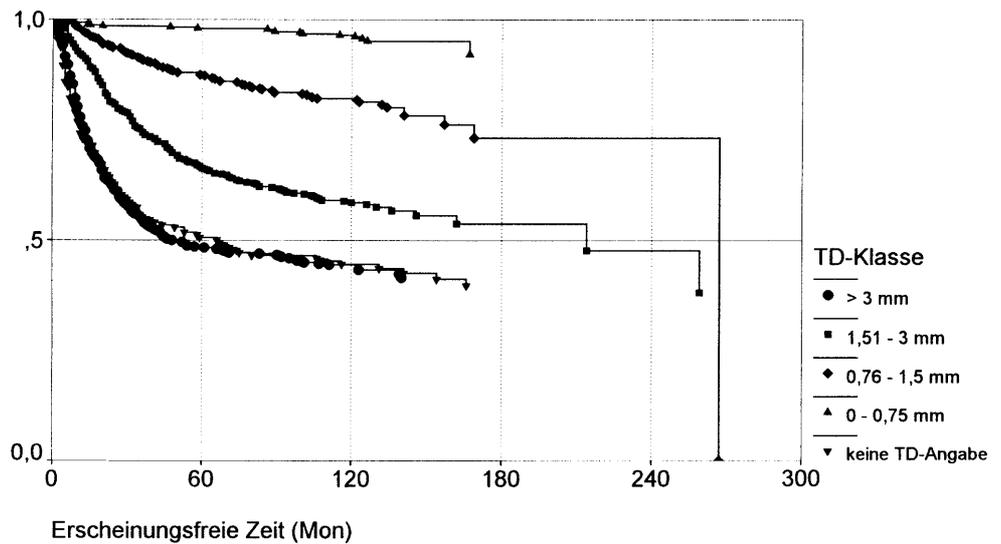


Abb. 1 ► Primär erfaßte Patienten 1967–1984 (n=2138)

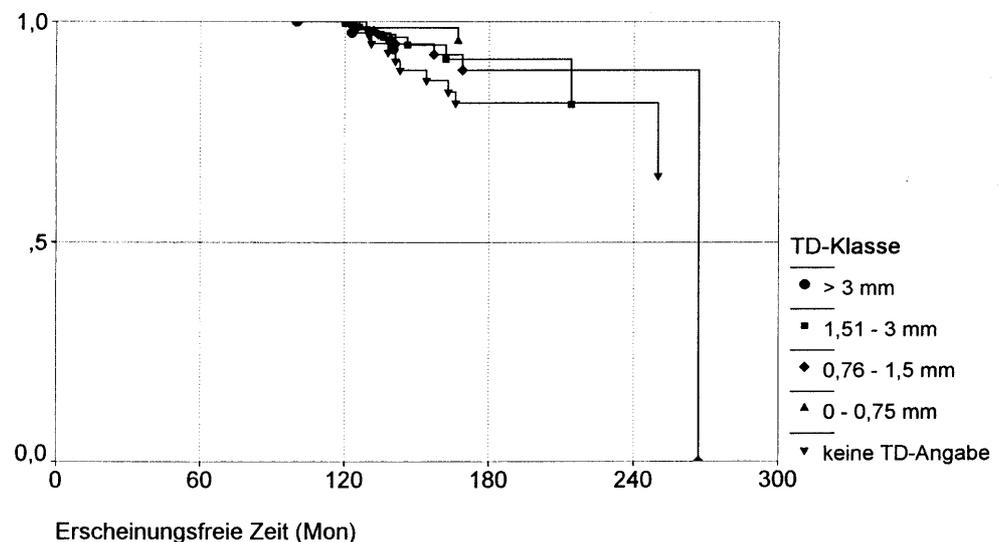


Abb. 2 ► Patienten mit >10 J. erscheinungsfreiem Intervall (n=1015)

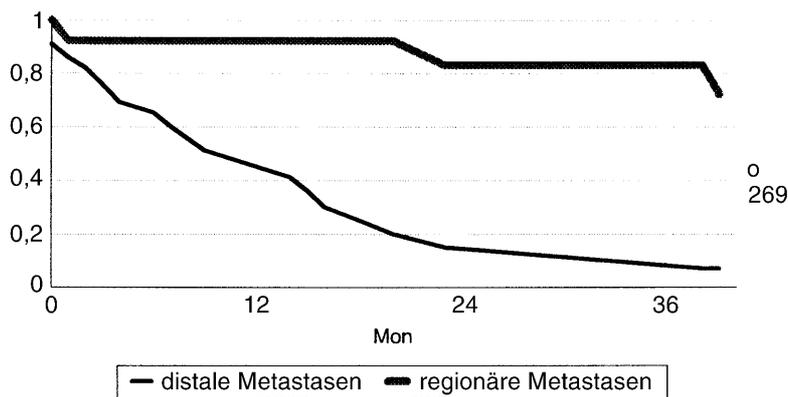


Abb.3 ▲ Restüberlebenszeit nach Spätrezidiv (n=36)

Als weitere gemeinsame Besonderheit der Patienten mit Spätmetastasen könnte das insgesamt jüngere Alter von im Mittel 45,8 Jahren gegenüber 53 Jahren im Ausgangskollektiv zum Zeit-

punkt der Primärbehandlung angesehen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit der Annahme einer von Tumordicke und Patientenalter abhängigen Wachstumsdynamik. Der statisti-

sche Zusammenhang zwischen steigender Tumordicke und steigendem Alter [21] erklärt die Linksverschiebung in der Altersverteilung bei Patienten mit durchschnittlicher Tumordicke von nur 1,5–2 mm. Der Anteil der unter 50-jährigen Patienten ist mit 60–70% höher als in der Gesamtheit der Melanompatienten [9, 19, 36].

Einige Autoren vermuten, meist auf Grund von Einzelfallinterpretationen [4, 7, 20, 30], daß Frauen häufiger Spätmetastasen entwickeln als Männer. Als zusätzlicher Einflußfaktor wurde die Prämenopause diskutiert [4, 30]. Größere Studien und auch unsere Ergebnisse können beides nicht bestätigen [8, 9, 36]. Der Anteil der Männer mit Spätmetastasen ist zwar zahlenmäßig geringer im Vergleich zu den Frauen (44:56%). Das trifft aber auch auf die

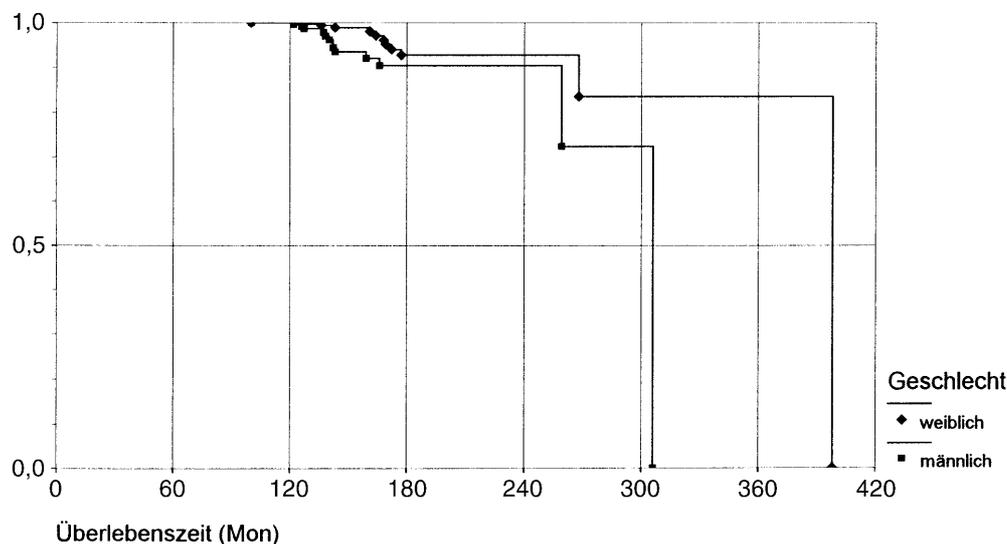
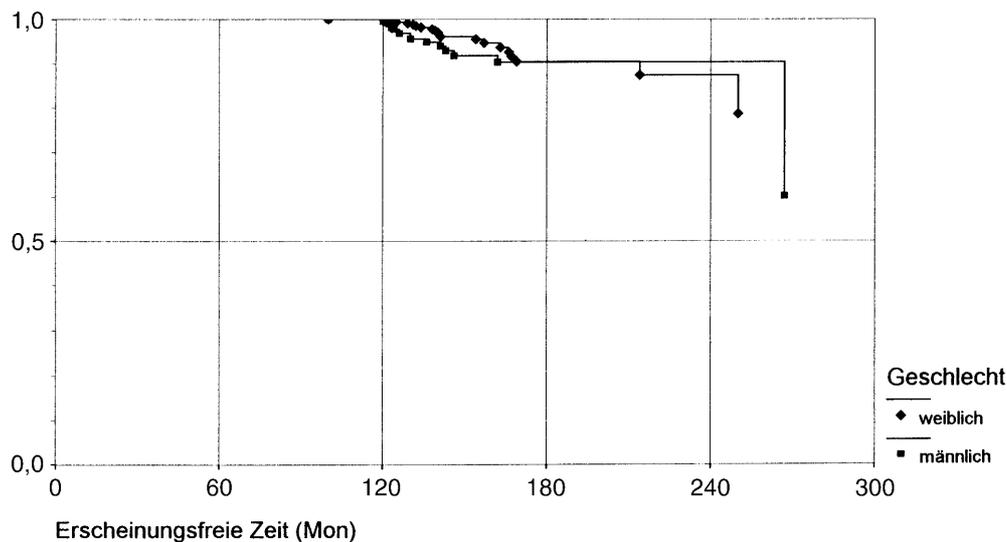


Abb.4 ▶ a Patienten mit >10 J. er-scheinungsfreiem Intervall (n=1015); b Patienten mit >10 J. erscheinungs-freiem Intervall (n=1015)

Bezugskollektive zu; gemeint sind alle Patienten mit mehr als 10 Jahre erscheinungsfreiem Verlauf. Erst die Bestimmung der Rezidivraten nach Geschlechtern getrennt läßt den bereits aus der 1. Dekade bekannten Unterschied zuungunsten der Männer [2, 14, 43] auch jetzt wieder erkennen (Tabelle 2). Der Nachweis der Signifikanz ist bei den kleinen Fallzahlen nicht zu erbringen. Auch bei Langzeitbeobachtung bis zu 35 Jahren sinkt der noch risikobelastete Anteil der Patienten nach Mitte der Nachbeobachtungszeit rasch ab [24, 36]. Die mittlere erscheinungsfreie Zeit wird in der Literatur relativ einheitlich zwischen 12 und 14 Jahren angegeben [9, 36]. Dem entsprechen auch unsere Befunde.

Die Aussage, daß Spätmetastasen bevorzugt bei Primärtumorsitz an den unteren Extremitäten auftreten [4, 7, 20, 30], beruht wiederum nur auf Einzelfallbeobachtungen. An größeren Kollektiven zeigt sich, daß Rumpf- und Beinmelanome in der Metastasengruppe gleich stark vertreten, allerdings geschlechtsspezifisch unterschiedlich verteilt sind [9, 19, 36].

Nach Reintgen et al. [31] und Balch et al. [2] beeinflusst sehr frühe Metastasierung innerhalb des 1. postoperativen Jahres eindeutig die Prognose. Crowley et al. [10], die den Zusammenhang zwischen erscheinungsfreiem Intervall und Überleben an 2468 Patienten mit metastasierendem Verlauf analysierten, fanden sehr geringe Überlebenszeiten bei extrem früher Metastasierung (<1 Jahr) und verbesserte Überlebenszeiten für die kleine Gruppe mit Spätmetastasen (>10 Jahre), jedoch keine prognostischen Unterschiede für Patienten mit Rückfall zwischen 1. und 10. Nachbeobachtungsjahr. Landthaler et al. [19] konnten in ihrer Studie über erste Progression nach mehr als 5 Jahren ebenfalls keine Korrelation zwischen erscheinungsfreier Zeit und nachfolgendem Überleben feststellen. Die Annahme von Seifert [35]: je später Metastasen auftreten, desto besser die Prognose, kann nicht aufrechterhalten bleiben [44].

Auch Geschlecht und Primärtumorsitz sind nicht entscheidend für den Verlauf, sondern die Art der Metastasen [1, 4, 7, 9, 15, 18, 23, 38]. Fernmetastasen haben gegenüber regionalen Metastasen eine signifikant schlechtere Pro-

gnose: 83% der Patienten sterben innerhalb von 3 Jahren mit einem Median von 14 Monaten. Für regionär begrenzte Metastasen besteht in 69% erneut die Chance langen Überlebens, mehr als 7 Jahre, vereinzelt mehr als 10 Jahre. Ähnliche Beobachtungen sind auch von Shaw et al. [36] sowie von Crowley et al. [9, 10] mitgeteilt worden.

Die bekannt ungünstigere Prognose der Männer ist für die erscheinungsfreie Zeit jenseits des 10. Jahres nicht erkennbar (Abb. 4a) trotz einer auch dann um den Faktor 2 höheren Rezidivrate im Vergleich zu Frauen (Tabelle 2, vgl. oben). Erst die Überlebenszeiten (Abb. 4b) bestätigen den signifikanten Unterschied, den andere Autoren und wir bereits bei einer früheren Untersuchung innerhalb der ersten postoperativen 10 Jahre festgestellt haben [8, 29, 43]. Eine Erklärung bietet der höhere Anteil an Fernmetastasen in der männlichen Gruppe (Tabelle 5). Dem entsprechen auch die Ergebnisse von Shaw et al. [36] und Crowley et al. [9].

Thörn et al. [43] beschreiben in ihrer Langzeitanalyse bereits ein Verschwinden des geschlechtsbedingten prognostischen Unterschieds nach 8 Jahren. Die Überlebenskurven für einen Zeitraum von insgesamt 18–20 Jahren weisen keinen signifikanten Unterschied mehr auf. Da dabei jedoch nicht wie bei uns ausschließlich Patienten mit mehr als 10 Jahren erscheinungsfreiem Intervall untersucht wurden, ist diese Studie nicht mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Zu erwähnen ist noch, daß 27% der Patienten mit mehr als 10 Jahren erscheinungsfreiem Verlauf nach Primärtherapie eine adjuvante unspezifische Immunstimulation durch BCG-Impfung erhalten haben. Bezüglich Rezidivrate und Überleben ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den nicht BCG-behandelten Patienten, vorbehaltlich der hierzu ungezielten Auswertung dieser Studie mit einem selektierten Kollektiv. Während eine frühere Untersuchung über die ersten 2–3 Nachbeobachtungsjahre von Patienten mit Immunoprophylaxe eine Verlängerung der erscheinungsfreien Zeit und der Überlebenszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ermitteln konnte [33], können wir jetzt rückschließen, daß langfristig keine weitere prognostische Verbesserung anzunehmen ist. Eine rando-

misierete EORTC-Studie zur Langzeitbeobachtung nach BCG-Therapie konnte ebenfalls kein Benefit nachweisen [11]. Nach neueren Erkenntnissen über die sehr spezifischen Vorgänge beim Melanom [5] kann auch hierfür unspezifische Beeinflussung der Immunsituation nicht ausreichen [vgl. 8, 14].

Späte Tumorprogression ist eine Facette der immunologischen Interaktionen von Tumor und Organismus. Diese werden zunehmend immunhistochemisch und molekularbiologisch aufgeklärt. Die bisher gewonnenen Erkenntnisse [5, 8, 13, 14, 35, 41] genügen aber noch nicht für eine Erklärung des Phänomens der Spätmetastasierung. Das Risiko der Spätmetastasierung – einige Autoren [17, 19] verstehen darunter bereits Metastasen nach mehr als 5 Jahren – ist an Hand des Ausgangsbefundes z.Z. der Primärtumorthherapie bisher nicht vorhersagbar.

Aus den dargestellten Befunden ergibt sich die Frage, ob grundsätzlich die Nachsorge über das 10. Jahr hinaus weitergeführt werden sollte. Aber: die Häufigkeit der Spätmetastasen ist gering im Verhältnis zum Untersuchungsaufwand. Darüber hinaus werden auch die Patienten im Laufe eines Jahrzehnts vertraut mit den wichtigsten Risikosymptomen. Deshalb erscheint eine Dauernachsorge nicht zweckmäßig.

Literatur

- Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA, Durant JA (1983) **A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III)**. J Clin Oncol 1: 126
- Balch CM, Soong SJ, Shaw HM (1985) **A comparison of worldwide melanoma data**. In: Balch CM, Milton GW (eds) Cutaneous melanoma. Clinical management and treatment results worldwide. Lippincott, Philadelphia, pp 507–518
- Breslow A (1970) **Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma**. Ann Surg 172: 902
- Briele HA, Beattie CW, Ronan SG, Chaudhuri PK, Das Guptas TK (1983) **Late recurrence of cutaneous melanoma**. Arch Surg 118: 800–803
- Bröcker E-B, Becker JC (1995) **Die Immunologie des Melanoms**. Hautarzt 46: 818–828
- Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, Peters A, Rassner G, Stadler R, Stroebel W (1995) **Primary cutaneous melanoma: optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification**. Cancer 75: 2499–2506

7. Callaway MP, Briggs JC (1989) **The incidence of late recurrence (greater than 10 years); an analysis of 536 consecutive cases of cutaneous melanoma.** Br J Plast Surg 42: 46–49
8. Clark Jr WH, Elder DE, Guerry IV D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, Synnestvedt M, Halpern AC (1989) **Model predicting survival in stage I melanoma based in tumor progression.** J Natl Cancer Inst 81: 1893–1904
9. Crowley NJ, Seigler HF (1990) **Late recurrence of malignant melanoma: analysis of 168 patients.** Ann Surg 212: 173–177
10. Crowley NJ, Seigler HF (1992) **Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma.** Arch Surg 127: 1303–1308
11. Czarnetzki BM, Macher E, Suci S, Thomas D, Steerenberg PA, Rümke PH (1993) **Longterm adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomized multicentre study (EORTC protocol 18781).** Eur J Cancer 29A: 1237–1242
12. Day C, Mihm MC, Sober AJ, Harris MN, Kopf AW, Fitzpatrick TB, Lew RA, Harnist TJ, Golomb FM, Postel A, Hennessey P, Gumpert SL, Raker JW, Malt RA, Cosimi AB, Wood WC, Roses DF, Gostein F, Rigel D, Friedman RF, Mintzis MM (1983) **Predictors of late deaths among patients with clinical stage I melanoma who have not had bony or visceral metastases within the first five years after diagnosis.** J Am Acad Dermatol 8: 854
13. Fidler IJ (1988) **The biology of melanoma metastasis.** J Dermatol Surg Oncol 14: 875–881
14. Gamel JW, George SL, Stanley WE, Seigler HF (1993) **Skin melanoma. Cured fraction and survival time as functions of thickness, site, histologic type, age and sex.** Cancer 72: 1219–1223
15. Gutman M, Klausner JM, Inbar M, Rozin RR (1989) **Late recurrence of stage I malignant melanoma.** J Surg Oncol 42: 96–98
16. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW (1985) **Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma.** J Am Acad Dermatol 13: 756–760
17. Khanna AK, Laidler P, Hughes LE (1986) **Can late recurrence of melanoma be predicted at the time of primary treatment.** Eur J Surg Oncol 12: 9–12
18. Koffler R, Rieger E, Soyer HP, Smolle J, Kerl H (1994) **Spätmetastasierung kutaner maligner Melanome.** Hautarzt 45: 145–148
19. Landthaler M, Braun-Falco O, Schlamming F, Schubert-Fritschle G (1989) **Späte Metastasierung bei malignem Melanom der Haut.** Dtsch Med Wochenschr 114: 1149–1152
20. Levy E, Silverman MK, Vossaert KA, Kopf AW, Bart RS, Colomb FM, Levenstein MJ (1991) **Late recurrence of malignant melanoma: a report of five cases, a review of the literature and a study of associated factors.** Melanoma Res 1: 63–67
21. Lippold A, Hundeiker M (1991) **Alter und Tumordicke bei Melanopatienten.** Z Hautkr 66 (7): 639–640
22. Lippold A, Peters A, Gefeller O, Hundeiker M (1995) **Risikoadaptierte Nachsorgeplanung nach malignen Melanomen.** In: Trampisch HJ, Lange S (Hrsg) Medizinische Forschung – Ärztliches Handeln. 42–46 MMV München
23. McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW (1988) **Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I melanoma with guidelines for follow-up study.** Surg Gynecol Obstet 166: 497–502
24. McEwan L, Smith JG, Matthews JP (1990) **Late recurrence of localized cutaneous melanoma: its influence on follow-up policy.** Plast Reconstr Surg 86: 527–534
25. Milton GW, Shaw HM, Farago GA, McCarthy WH (1980) **Tumour thickness and the site and time of first recurrence in cutaneous malignant melanoma (stage I).** Br J Surg 67: 543–546
26. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ (1993) **Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness.** Cancer 71: 3737–3743
27. Pearlman NW, Takach TJ, Robinson WA, Ferguson J, Cohen AL (1992) **A case-control study of late recurrence of malignant melanoma.** Am J Surg 164: 458–461
28. Peters A, Schult F, Suter L (1984) **Nachsorge.** In: Petres J, Kunze L, Müller RPA (Hrsg) Onkologie der Haut. Grosse, Berlin, S 160–167
29. Peters A, Lippold A, Ernst K, Hundeiker M (1991) **Prinzipien rational begründeter Melanom-Nachsorge.** In: Meigel W, Lengen W, Schwenzler G (Hrsg) Diagnostik und Therapie maligner Melanome. Fortschritte der operativen Dermatologie, Bd 6. Diesbach, Berlin, S 215–227
30. Raderman D, Giler S, Rothen A, Ben-Bassat M (1986) **Late metastases (beyond ten years) of cutaneous malignant melanoma – literature review and case report.** J Am Acad Dermatol 15: 374–378
31. Reintgen DS, Vollmer R, Tso CY, Seigler HF (1987) **Prognosis for recurrent stage I malignant melanoma.** Arch Surg 122: 1338–1342
32. Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M, Bart RS (1986) **Hazard-rate analysis in stage I malignant melanoma.** Arch Dermatol 122: 999–1002
33. Schult C (1981) **BCG-Immunoprävention beim malignen Melanom. Erste Ergebnisse bei 129 Patienten Stadium I.** Diss., Münster
34. Schultz S, Kane M, Roush R, Miller V, Berd D, Goldman L, Mastrangelo M (1990) **Time to recurrence varies inversely with thickness in clinical stage I cutaneous melanoma.** Surg Gynecol Obstet 171: 393–397
35. Seifert G (1983) **Zur Pathomorphologie der hämatogenen Metastasierung.** Pathologie 4: 194–203
36. Shaw HM, Beattie CW, McCarthy WH, Milton GW (1985) **Late relapse from cutaneous stage I malignant melanoma.** Arch Surg 120: 1155–1159
37. Shaw HM, McCarthy WH, McCarthy SW, Milton GW (1987) **Thin malignant melanomas and recurrence potential.** Arch Surg 122: 1147–1150
38. Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH (1992) **Cutaneous melanomas exhibiting unusual biologic behavior.** World J Surg 16: 196–202
39. Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF (1988) **Lethal, „thin“ malignant melanoma; identifying patients at risk.** Ann Surg 208: 150–161
40. Slingluff CL, Dodge RK, Stanley WE, Seigler HF (1992) **The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure.** Cancer 70: 1917–1927
41. Smolle J (1992) **Biologische Grundlagen der Metastasierung.** Hautarzt 43: 55–64
42. Tahery DP, Moy RL (1992) **Lack of predictive factors in late recurrence of stage I melanoma.** Int J Dermatol 31: 629–631
43. Thörn M, Adami HO, Ringborg U, Bergström R, Krusemo UB (1987) **Long-term survival in malignant melanoma with special reference to age and sex as prognostic factors.** JNCI 79: 969–974
44. Yarnold JR, Cochrane JPS (1980) **Malignant melanoma: significance of disease-free interval.** Br J Radiol 53: 1068–1070

Eingegangen am 30. April 1996

Angenommen am 16. Oktober 1996