

Birgit Durach

Dr. med.

## **Das Maligne Melanom im Stadium IV**

### **eine Analyse der Krankheitsverläufe von 313 Patienten der Universitätsklinik Heidelberg**

Geboren am 05.06.1980 in Wangen

(Staats-)Examen am 15.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Näher

In der vorliegenden Arbeit wurden Krankheitsverläufe und Prognosefaktoren von Patienten mit Malignem Melanom im Stadium IV analysiert. Hierzu wurden Angaben aus Patientenakten der Universitätsklinik Heidelberg ausgewertet und diejenigen Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.02.1995 und dem 01.02.2005 ins Stadium IV übertraten. Es wurden insgesamt 1957 Melanompatienten im Erfassungszeitraum behandelt, wovon 313 Patienten mit Fernmetastasen therapiert wurden, was einem Anteil von 15,9 % entspricht.

Untersucht wurde unter Anwendung des Kaplan–Meier–Verfahrens, des Log–Rank–Tests bzw. der logistischen Regressionsanalyse, ob sich die mediane Überlebenszeit der Patienten bei Vorliegen bestimmter in der Literatur beschriebener Prognoseparameter bzw. Therapiemodalitäten unterscheidet. Hierbei ergaben sich folgende Resultate: Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs belief sich auf 9 Monate, was den höheren Angaben in der Literatur entspricht, dort wird von Überlebenszeiten zwischen 6 und 9 Monaten berichtet. Das durchschnittliche Alter der Patienten beim Wechsel zum Stadium IV betrug bei beiden Geschlechtern zusammen 55 Jahre. Der Median lag bei 57 Jahren. Patienten unter 57 Jahren wiesen im Gegensatz zu den älteren Patienten ein signifikant verlängertes Überleben auf ( $p=0,001$ ).

Die mediane Überlebenszeit belief sich bei den Männern auf 9 Monate [7; 10], bei den Frauen ergab die Analyse ebenfalls einen Median von 9 Monaten [7; 12].

Die mediane Überlebenszeit betrug bei einer Metastase 12 Monate [9; 14], bei 2 Metastasen ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten [8; 13], bei drei oder mehr Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose eines Stadiums IV von 7 Monaten [6; 9]. Patienten mit solitärer Metastase hatten demnach eine längere mediane Überlebenszeit als Patienten mit mehr als zwei Filiae ( $p=0,004$ ).

Bei der Analyse der Metastasenlokalisation ergab sich eine günstigere mediane Überlebenszeit für Patienten im Stadium M1a im Gegensatz zum Stadium M1c ( $p=0,003$ ). Alle operierten Patienten zusammen, hatten eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten [13; 21]. Diejenigen Patienten, die mit der Zielsetzung einer vollständigen Metastasenexzision operiert worden waren, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten [11; 32]. Patienten, die einer Operation mit R0-Intention unterzogen worden waren, wiesen folglich eine signifikant längere Überlebenszeit auf als Patienten, bei welchen eine R1- bzw. R2-Situation vorlag ( $p=0,0009$ ).

Unter Monotherapie mit DTIC bzw. DTIC und INF- $\alpha$  ergab sich hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied ( $p=0,15$ ). Es fand sich in der erstgenannten Gruppe eine

mediane Überlebenszeit von 6 Monaten [3; 9], in der letztgenannten Gruppe von 7 Monaten [6; 8]. Auch der Vergleich zwischen einer Behandlung mit DTIC und Polychemotherapie war im Hinblick auf die mediane Überlebenszeit nicht signifikant ( $p=0,16$ ), was mit den Daten in der Literatur übereinstimmt. Zwischen der stereotaktischen Einzeitkonvergenzbestrahlung und Operation am Zentralen Nervensystem bei einer oder wenigen Metastasen war im Hinblick auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $p=0,206$ ). In der Gruppe der 36 Patienten (11,5 % des Gesamtkollektivs), die länger als zwei Jahre im Stadium der Fernmetastasierung überlebt hatten, waren 35 Patienten (97 %) mindestens einmal operiert worden. Somit zeigte sich auch bei den Heidelberger Langzeitüberlebenden ein Vorteil durch operatives Vorgehen bei ausgewählten Patienten. Zudem war diese Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren im Mittel jünger als die gesamte Kohorte (Median 57 Jahre).

Dass sich kein signifikanter Unterschied bei den angewandten Chemotherapien im Hinblick auf das Überleben feststellen ließ, entspricht den Angaben in der Literatur. Patienten, die mit R0-Intention operiert werden können, profitieren hinsichtlich der Überlebenszeiten von dieser Therapie, was mit den Ergebnissen aus der Literatur korrespondiert. Somit zeigt auch die vorliegende Untersuchung, dass bei einer R0-Situation ein aktives Vorgehen zu einer Verlängerung des Überlebens beitragen kann und demnach durchgeführt werden sollte.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, und die Fallzahlen einzelner Kategorien zum Teil recht klein waren, ist die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings begrenzt. Da noch nicht abschließend geklärt ist, welche Patienten von einer bestimmten Therapie am ehesten profitieren, sind randomisierte Studien zu dieser Thematik indiziert.

Nachdem die unter alleiniger Chemotherapie beobachteten Überlebenszeiten sich seit Jahren nicht wesentlich verändert haben, bleibt zu hoffen, dass neuere Ansätze wie die Kombination von Chemotherapeutika mit der Modifizierung molekularer Zielstrukturen oder Vakzinationsstrategien in Zukunft die Prognose der Patienten mit metastasierendem Melanom verbessern können. Womöglich könnte auch eine stärker individualisierte, maßgeschneiderte Therapie in Anbetracht genetisch bedingter tumorbiologischer Varianten zu einer nachhaltigeren Behandlungsstrategie beitragen.