

Christoph Klose

Dr. med.

**Die systemische Therapie des fernmetastasierten malignen Melanoms
an der Universitätshautklinik Heidelberg -
retrospektive Auswertung eines 10-Jahres-Zeitraums (1991-2000)**

Geboren am 25.07.1967 in Kassel

Staatsexamen am 30.05.1996 an der Philipps-Universität Marburg

Promotionsfach: Dermatologie

Doktorvater: Priv-Doz. Dr. med. V. Waldmann

Ziel der Studie war es, eine retrospektive Untersuchung der systemischen Therapien des fernmetastasierten malignen Melanoms vorzunehmen, die an der Universitätshautklinik Heidelberg in einem Zeitraum von 10 Jahren (1991-2000) durchgeführt wurden.

In die Auswertung gingen die Daten von 113 Patienten ein (71 Männer, 42 Frauen), die beim Eintritt in das Tumorstadium IV durchschnittlich $53,2 \pm 13,8$ (18-85) Jahre alt waren. Das noduläre maligne Melanom (40,8%) stellte den häufigsten histologischen Tumortyp dar, gefolgt von dem superfiziell spreitenden Melanom (25,0%), dem amelanotischen Melanom (10,5%), dem akral-lentiginösen Melanom (7,9%) sowie dem Schleimhaut- und dem Aderhautmelanom (je 5,3%). Zu den sehr seltenen Melanomen zählten das spitzoide maligne Melanom (3,9%) und das Lentigo-maligna-Melanom (1,3%). Die Primärtumorlokalisationen verteilten sich folgendermaßen: Oberkörper 31,0%, Beine 18,6%, Arme 11,5%, Rumpf 11,5%, Kopf 9,7%, Aderhaut 3,5%, Schleimhaut 3,5%. 10,6% der Patienten im Stadium IV hatten einen okkulten Primärtumor. Jeder Patient hatte durchschnittlich $3,3 \pm 1,2$ verschiedene Metastasenlokalisationen (Thorax 75,2%, Abdomen 73,5%, Lymphknotenmetastasen 66,4%, Haut 45,1%, Schädel 42,5%, Knochenmetastasen 31,9%).

Bei den 113 Patienten wurden insgesamt 267 medikamentöse Therapiezyklen durchgeführt, wobei in 34,1% der Fälle um eine Monochemotherapie, in 31,5% um eine Polychemotherapie, in 7,9% um eine alleinige Immuntherapie und in 26,6% um eine Chemoimmuntherapie handelte. Eine Immuntherapie führte mit einer Häufigkeit von 52,4% zu einem Therapieerfolg (CR, PR, MR, SD) und war den anderen Therapieformen (Monochemotherapie 13,2%, Polychemotherapie 33,4% und Chemoimmuntherapie 36,6%) statistisch signifikant überlegen. Die gute Ansprechrate der Immuntherapie war auch mit einem Überlebensvorteil der Patienten verbunden. Die mittlere Überlebenszeit von $25,9 \pm 16,2$ Monaten bei der Immuntherapie lag deutlich über den mit den anderen Therapieformen erreichten Werten (Monochemotherapie $14,9 \pm 11,2$ Monate, Polychemotherapie $14,7 \pm 9,8$ Monate, Chemoimmuntherapie $19,6 \pm 21,1$ Monate).

In einer univariaten Analyse wurde untersucht, welche patientenbezogenen (Geschlecht, Patientenalter bei Eintritt in das Tumorstadium IV, Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Eintritt in das Tumorstadium IV), tumorbezogenen (vertikale Tumordicke nach Breslow, Tumorlevel nach Clark, Tumortyp, Lokalisation des Primärtumors, Metastasenlokalisation, Anzahl der Metastasenlokalisationen, Fernmetastasen bei Erstdiagnose des malignen Melanoms) und therapiebezogenen Faktoren (Therapieform) einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Sowohl in der univariaten Auswertung als auch in der zusätzlich durchgeführten multiplen Cox-Regression ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Tumorlevel nach Clark und die Immuntherapie. Der nachgewiesene unabhängige Einfluss der Immuntherapie auf die Überlebenszeit lässt vermuten, dass durch eine Immuntherapie bei allen Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IV eine Verlängerung der Überlebenszeit möglich ist. Aufgrund der methodischen Einschränkungen des retrospektiven Studiendesigns muss die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse im Rahmen einer prospektiven Studie überprüft werden.