

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

**Wirksamkeit von systemischen Therapien mit Immuncheckpointinhibitoren  
bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom in Abhängigkeit von  
der Höhe der Serum-Laktatdehydrogenase zu Beginn der Therapie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes  
2020

Vorgelegt von: Nina Franziska Seibert  
Geboren am 18.01.1994 in Wien

Tag der Promotion:	10.12.2020
Dekan:	Prof. Dr. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. Claudia Pföhler
	Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	1
1.1. Zusammenfassung .....	1
1.2. Abstract .....	4
2. Einleitung und Fragestellung .....	7
2.1. Definition und Pathogenese des malignen Melanoms .....	7
2.2. Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner Melanome .....	11
2.3. Diagnostik in fortgeschrittenen Krankheitsstadien .....	14
2.4. Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien .....	15
2.5. Prognose des kutanen Melanoms .....	20
2.6. Bedeutung der Serum-Laktatdehydrogenase .....	24
2.7. Prädiktive Biomarker einer Checkpointinhibitortherapie .....	26
2.8. Fragestellung der Arbeit .....	28
3. Material und Methoden .....	29
3.1. Patientenkollektiv .....	29
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
3.3. Beobachtungszeitraum .....	30
3.4. Stadium-IV-Diagnosezeitpunkt .....	30
3.5. Therapiebeginn und -ende .....	30
3.6. Progressionsfreies und Gesamtüberleben .....	30
3.7. Staginguntersuchungen und Therapieansprechen .....	31
3.8. Bestimmung der Serum-Laktatdehydrogenase .....	32
3.9. Dosierung verabreichter Erstlinientherapeutika .....	32
3.10. Datenerfassung .....	33
3.11. Statistische Auswertung .....	37
4. Ergebnisse .....	38
4.1. Ausgangsmerkmale .....	39
4.1.1. Erstdiagnosezeitpunkt .....	39
4.1.2. Primärtumorlokalisation .....	41
4.1.3. BRAF-Genotyp .....	42
4.2. Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren .....	43

4.2.1. Therapiebeginn .....	43
4.2.2. Bedingungen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns .....	43
4.2.2.1. Tumorstadium .....	43
4.2.2.2. Vorhandensein von Hirnmetastasen .....	44
4.2.2.3. Anzahl involvierter Organlokalisationen .....	45
4.2.2.4. Serum-Laktatdehydrogenase .....	46
4.2.3. Therapieansprechen .....	48
4.2.4. Therapiefortführung trotz Progress .....	53
4.2.5. Progress .....	55
4.2.5.1. Lokalisation des Progresses .....	56
4.2.5.2. Progressionsfreie Überlebenszeit .....	57
4.2.6. Grund für Beendigung der Therapie .....	59
4.2.7. Therapiedauer .....	61
4.2.8. Begleitende Therapie .....	65
4.2.8.1. Bestrahlung von Metastasen .....	65
4.3. Systemische Zweitlinientherapie .....	66
4.3.1. Therapiebeginn .....	66
4.3.2. Wirkstoffe .....	66
4.3.2.1. Chemotherapeutika .....	67
4.3.2.2. Checkpointinhibitoren .....	68
4.3.2.3. Signaltransduktionsinhibitoren .....	68
4.3.3. Therapieansprechen .....	68
4.3.4. Progress .....	70
4.3.5. Grund für Beendigung der Therapie .....	71
4.3.6. Begleitende Therapie .....	73
4.3.6.1. Bestrahlung von Metastasen .....	73
4.4. Todesdaten .....	75
4.5. Gesamtüberlebenszeit .....	77
4.5.1. Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-Laktatdehydrogenase .....	78
4.5.2. Gesamtüberlebenszeit je nach Therapieansprechen .....	80
4.5.3. Gesamtüberlebenszeit je nach Tumorstadium .....	83
4.5.4. Gesamtüberlebenszeit je nach Vorhandensein von Hirnmetastasen .....	84
4.5.5. Gesamtüberlebenszeit je nach Anzahl involvierter Organlokalisationen .....	85
4.6. Dauerhaftes Ansprechen auf die Checkpointinhibitortherapie .....	87
4.7. Zusammenfassende Auflistung statistisch signifikanter Ergebnisse .....	89

5. Diskussion .....	91
6. Abkürzungsverzeichnis .....	112
7. Abbildungsverzeichnis .....	114
8. Tabellenverzeichnis .....	117
9. Literaturverzeichnis .....	118
10. Danksagung .....	127
11. Lebenslauf .....	128

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt das Thema der Wirksamkeit von systemischen Therapien mit Checkpointinhibitoren bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom in Abhängigkeit von der Höhe der Serum-Laktatdehydrogenase (Serum-LDH) zu Beginn der Therapie auf Basis einer retrospektiven Datenerhebung. Sie beinhaltet eine deskriptive Zusammenfassung der Ergebnisse und resümiert qualitative und quantitative Zusammenhänge. Die Untersuchung erfolgte am ambulant behandelten Patientenkollektiv der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, welches im Rahmen der fachdermatologischen Behandlung einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung eine systemische Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren ab 01.05.2016 erhalten hatte. Etwaige systemische Zweitlinientherapien wurden anhand deskriptiver Statistik dargestellt.

Fortschritte im Verständnis der Interaktionen zwischen Tumor und Immunsystem und der Mechanismen der T-Zell-Regulation führten zur Entwicklung von Checkpointinhibitoren. Der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab wurde im Jahr 2011 und die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab im Jahr 2014 durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Dies veränderte die systemische Behandlung des metastasierten Melanoms und führte für Subgruppen von Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose. Aktuell aber bleibt das Melanom für etwa 90 Prozent der Mortalität von Hautkrebs verantwortlich (Gellrich, Schmitz, Beissert, & Meier, 2020; Roesch & Berking, 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurde betrachtet, ob sich aus der Analyse des Laborparameters Serum-LDH, der routinemäßig im klinischen Alltag vor Start einer Systemtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom bestimmt wird, ein statistischer Zusammenhang mit anderen erhobenen Patientenmerkmalen ergibt. Vorrangig wurden Zusammenhänge zwischen prätherapeutisch gemessener Serum-LDH und Parametern, die die Wirksamkeit einer Therapie beschreiben können, untersucht. So wurden Zusammenhänge bewertet, die

sich auf Therapieansprechen und Überlebensmuster beziehen, um Einblicke in mögliche Strategien zur Patientenstratifizierung zu erhalten.

Insgesamt umfasste das hier vorgestellte Kollektiv 51 Patienten mit inoperabel metastasiertem kutanem Melanom in Tumorstadium III oder IV nach AJCC 2017 ohne systemische Vorbehandlung, mit oder ohne Nachweis einer BRAF-Mutation. Verwendete Wirkstoffe in der Erstlinie waren Nivolumab, Pembrolizumab oder die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab. Der mittlere Beobachtungszeitraum aller 51 Patienten lag bei 12,1 Monaten.

Das primäre Ziel war es, die Wirksamkeit einer Checkpointinhibitortherapie in der Erstlinie in Bezug auf progressionsfreies, Gesamtüberleben und Therapieansprechen zwischen Patienten mit normwertiger und erhöhter Baseline-LDH zu vergleichen.

Das progressionsfreie und Gesamtüberleben wurden zwischen den beiden Gruppen unter Verwendung eines Log-Rank-Tests verglichen. Eine normwertige Serum-LDH im Vergleich zu einer erhöhten war sowohl mit einem signifikant längeren progressionsfreien als auch mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert. So hatten Patienten mit normwertiger Baseline-LDH eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 105 Tagen und eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 14,1 Monaten verglichen mit 55 Tagen und 9,8 Monaten bei jenen mit zu Therapiebeginn erhöhter Serum-LDH.

Die Bedeutung einer erhöhten Serum-LDH als unabhängiger Prognoseparameter (Balch et al., 2001, 2009; Gershenwald, Scoyler, et al., 2017) konnte also auch in unserem Kollektiv bestätigt werden.

Für die 51 untersuchten Erstlinien-Checkpointinhibitortherapien zeigte sich eine Disease control rate von 41,18% mit einer Komplettremissionsrate von 13,73%. Außerdem blieben 15,69% der Patienten, zurückzuführen auf die Erstlinientherapie, über einen medianen Beobachtungszeitraum von 20,0 Monaten in Komplettremission. Weiters sprach kein Patient mit einer Serum-LDH >561 U/l auf die Erstlinientherapie mit checkpointinhibierenden Antikörpern an.

Die Inzidenz therapiebedingter Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch geführt hatten, lag bei 13,73%.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Baseline-LDH und Therapieansprechen eruiert werden. Für einen Teil der Patienten zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapiedauer.

In der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Serum-LDH und anderen erhobenen Baselinecharakteristika zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Serum-LDH-Status je nach Anzahl der involvierten Organlokalisationen (<3 versus  $\geq 3$ ).

Zusammenfassend lässt sich für das hier untersuchte Kollektiv sagen, dass die vor Therapiebeginn gemessene Serum-LDH keinen unabhängigen prädiktiven Parameter für die Wirksamkeit einer Therapie im Sinne eines Ansprechens auf eine systemische Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren darstellt. Alle Auswertungen in diese Richtung zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

In Anbetracht dieses Fazits gilt die Serum-LDH im Rahmen einer Therapie mit Checkpointinhibitoren als einflussreicher Faktor für die Überlebensprognose, bei nicht vorhandener prädiktiver Aussagekraft in Bezug auf Therapieansprechen kann anhand der Höhe der Serum-LDH zum Zeitpunkt des Therapiestarts ein diagnostischer oder auch therapeutischer Leitfaden für den klinisch tätigen Kollegen im Umgang mit Patienten mit metastasiertem malignem Melanom jedoch nicht erstellt werden.



## 1.2. Abstract

The presented paper discusses the subject of the effectiveness of systemic therapy with immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic malignant melanoma depending on the level of serum lactate dehydrogenase (serum LDH) at the beginning of therapy based on a retrospective data collection. It contains a descriptive summary of the results and sums up qualitative and quantitative relationships. The examined patient cohort got outpatient treatment at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology of the Saarland University Hospital, receiving systemic first-line therapy with immune checkpoint inhibitors as part of the specialist dermatological treatment of advanced melanoma as of 1<sup>st</sup> of May 2016. Any systemic second-line therapies were presented by means of descriptive statistics.

Advances in the understanding of interactions between tumor and immune system and the mechanisms of T cell regulation led to the development of immune checkpoint inhibitors, followed by the approval of the CTLA-4 inhibitor ipilimumab in 2011 and the PD-1 inhibitors nivolumab and pembrolizumab in 2014 by the US-American Food and Drug Administration (FDA). This revolutionised the systemic treatment of metastatic melanoma and significantly improved prognosis for subgroups of patients (Gellrich et al., 2020; Roesch & Berking, 2017).

In the presented work, it was considered whether the analysis of the laboratory parameter serum LDH, which is routinely determined in everyday clinical practice before starting system therapy in patients with advanced melanoma, results in a statistical connection with other patient characteristics. This study investigated the relationships between serum LDH measured before therapy and parameters that can describe the effectiveness of a therapy. Relationships that relate to treatment response and survival patterns in order to gain insight into possible strategies for patient stratification were evaluated.

In total, this collective included 51 patients with inoperable metastatic cutaneous melanoma in tumor stage III or IV according to AJCC 2017 without systemic pretreatment, with or without evidence of a BRAF mutation. The active substances used in the first line were nivolumab, pembrolizumab or the combination of ipilimumab with nivolumab. The observation period of all 51 patients was 12.1 months on average.

The main aim of this examination was to investigate the effectiveness of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in terms of progression-free survival, overall survival, and therapy response in patients with normal and elevated baseline LDH.

The progression-free survival and overall survival were compared between the two groups using a log rank test. A normal serum LDH compared to an elevated one was associated with a significantly longer progression-free survival as well as with a significantly longer overall survival. Patients with a baseline LDH of normal values had a mean progression-free survival of 105 days and a mean overall survival of 14.1 months compared to 55 days and 9.8 months in those with elevated serum LDH at the start of therapy.

The importance of an elevated serum LDH as an independent prognostic parameter (Balch et al., 2001, 2009; Gershenwald, Scoyler, et al., 2017) was therefore confirmed in our collective.

For the 51 examined firstline immune checkpoint inhibitor therapies, a disease control rate of 41.18% was shown with a complete remission rate of 13.73%. In addition, 15.69% of the patients remained in complete remission due to the first-line therapy over a median observation period of 20.0 months. Furthermore, no patient with a serum LDH >561 u/L responded to first-line therapy with immune checkpoint-inhibiting antibodies.

The incidence of therapy-related side effects that had led to the discontinuation of therapy was 13.73%.

No significant correlation between baseline LDH and therapy response could be determined. For some of the patients, however, there was a connection between serum LDH and duration of therapy.

When examining the relationships between serum LDH and other baseline characteristics, a significant difference in serum LDH status was shown depending on the number of organ locations involved (<3 versus ≥3).

In summary, it can be said for the collective examined here that the serum LDH measured before the start of therapy does not represent an independent predictive parameter for the effectiveness of a therapy in terms of a response to systemic first-line therapy with immune

checkpoint inhibitors. All evaluations in this direction did not show any statistically significant results.

In view of this conclusion, serum LDH is considered an influential factor for survival prognosis in the context of therapy with immune checkpoint inhibitors. If the predictive value for therapy response is not available, the level of serum LDH at the time of starting therapy cannot be used to provide diagnostic or therapeutic guidance for a doctor in clinical practice dealing with patients with metastatic malignant melanoma.

## **2. Einleitung und Fragestellung**

### **2.1. Definition und Pathogenese des malignen Melanoms**

Das Melanom als ein bösartiger, vom melanozytären Zellsystem ausgehender Tumor manifestiert sich überwiegend an der Haut, seltener an Auge, Meningen oder Schleimhäuten. Die meisten kutanen Melanome haben ihren Ursprung in Melanozyten an der dermoepidermalen Junktionszone. Nach einer variablen Zeitspanne der Proliferation der Melanomzellen innerhalb der Epidermis dringen diese in die darunterliegende Dermis und tiefere Gewebe ein, wo sie Anschluss zu Lymph- und Blutgefäßen erlangen können und so Metastasierungspotential akquirieren. Die Gefährlichkeit des Melanoms liegt nicht so sehr in der örtlichen Aggressivität begründet als vielmehr in der ausgeprägten und oft frühzeitigen Neigung zu lymphogener und hämatogener Metastasierung (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017; Roesch & Berking, 2017).

Die Genese kutaner Melanome ist multifaktoriell, sie stellt das Ergebnis der Interaktion zwischen umweltbedingten, genetischen und Wirtsfaktoren dar (Lens & Dawes, 2004).

Als wichtigster exogener Risikofaktor des kutanen Melanoms ist die Sonnenlichtexposition anzuerkennen (Marks, 2000). Dies gilt vor allem in Korrelation mit der individuellen Sonnenempfindlichkeit, also dem Pigmentierungstyp (Roesch & Berking, 2017). So nimmt die Melanominzidenz von hellhäutigen Personen mit der Nähe des Wohnorts zum Äquator und der damit verbundenen höheren UV-Exposition zu (Crombie, 1979). Epidemiologische Studien zeigten, dass es vor allem die Sonnenbrände in der Kindheit sind, die mit einem besonders hohen Melanomrisiko im späteren Leben einhergehen (Whiteman, Whiteman, & Green, 2001).

Melanome auf Körperregionen mit intermittierend sonnenexponierter Haut wie dem Rumpf entstehen früher, während sich Melanome an Lokalisationen mit hoher kumulativer Exposition wie Gesicht oder Ohren ungefähr zwei Dekaden später (Inzidenzmaximum bei 77 Jahren) entwickeln (Lachiewicz, Berwick, Wiggins, & Thomas, 2008).

Ein weiteres bedeutendes Merkmal, welches das Risiko für die Entstehung eines kutanen Melanoms erhöht, ist das Vorhandensein von melanozytären Nävi (Lens & Dawes, 2004). Hierbei weisen Personen mit >50 gewöhnlichen melanozytären Nävi am gesamten Integument ein 4,8fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Personen mit einer Anzahl von <10 auf. Auch Personen mit  $\geq 5$  dysplastischen Nävi haben ein erhöhtes Melanomrisiko (Roesch & Berking, 2017). Anzumerken ist, dass die Mehrzahl der Primärmelanome allerdings nicht ausgehend von solch einem benignen Vorläuferväus entsteht (Bastian, 2014). Nur 30-40% stehen in Assoziation mit einem klinisch präexistenten melanozytären Nävus, die meisten Melanome entstehen *de novo* auf zuvor klinisch unauffälliger Haut (Roesch & Berking, 2017).

Personen mit positiver Familienanamnese haben ebenfalls ein erhöhtes Melanomrisiko (Lens & Dawes, 2004). Dabei treten 5-12% der kutanen Melanome familiär auf, definitionsgemäß bei positiver Familienanamnese bei  $\geq 1$  Verwandtem ersten Grades (Goldstein & Tucker, 2001). Eine große Rolle beim hereditären Melanom spielen Keimbahnmutationen wie beispielsweise im p16-Gen, das für ein wichtiges zellzyklusregulatorisches Protein, nämlich den zyklinabhängigen Kinaseinhibitor 2A (CDKN2A), kodiert (Hussussian et al., 1994).

Genetische Veränderungen sporadischer Melanome hingegen betreffen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die mitogenaktivierte Proteinkinasekaskade (MAPK). Typisch für kutane Melanome sind BRAF- und NRAS-Mutationen. KIT-Mutationen treten vorwiegend bei mukosalen und akralen Melanomen auf, GNAQ- und GNA11-Mutationen bei uvealen Melanomen (Schadendorf et al., 2015).

Meistens entstehen Mutationen im BRAF-Gen durch Austausch von Thymin gegen Adenin in Nukleotid 1799, was einen Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) in Kodon 600 des BRAF-Gens zur Folge hat (Bradish & Cheng, 2014). Bei dieser BRAF-V600E-Mutation handelt es sich somit nicht um eine klassische Mutation mit UV-Signatur (Bastian, 2014). BRAF kodiert für eine zytoplasmatische Serin-Threonin-Kinase. Die Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges, der zelluläre Reaktionen auf Wachstumssignale vermittelt (H. Davies et al., 2002).

Zudem sind BRAF-Mutationen häufiger in Melanomen auf Haut ohne chronischem Sonnenschaden zu finden (Curtin et al., 2005).

Viele der Mutationen wurden in Verbindung mit spezifischen klinischen oder histopathologischen Untergruppen von Läsionen gefunden, was die Vorstellung von biologisch unterschiedlichen Arten des Melanoms stark unterstützt. Boris C. Bastian hat 2014 den damaligen Wissensstand in Bezug auf pathogenetische, klinische, histologische und genetische Merkmale primärer melanozytärer Neoplasien überprüft und versucht, sie in einen taxonomischen Rahmen zu integrieren (Bastian, 2014).

Der bei Kaukasiern häufigste Melanomsubtyp ist das Melanom auf sonnenexponierter Haut ohne kumulativen sonneninduzierten Schaden (sog. Non-CSD-Melanome). Dieses Melanom in Regionen mit hoher intermittierender (und niedriger kumulativer) UV-Dosis tritt vorrangig bei jüngeren Patienten, vor allem an Stamm und proximalen Extremitäten, häufiger mit BRAF-Mutationen vergesellschaftet sowie mit einer höheren Anzahl erworbener Nävi assoziiert auf. Klinisch und histologisch präsentiert es sich am häufigsten als superfiziell spreitendes (SSM) oder noduläres Melanom (NM). Demgegenüber steht der zweithäufigste Subtyp, das sog. CSD-Melanom, das bevorzugt an Körperlokalisationen auftritt, die chronisch der Sonne ausgesetzt sind (Kopf, Hals, distale Extremitäten). Diese Melanome auf Haut mit hoher kumulativer UV-Dosis sind seltener mit BRAF-Mutationen assoziiert und haben erhöhte Mutationshäufigkeiten beispielsweise im Tumorsuppressor-Gen TP53, das für das Tumorprotein p53 kodiert. Ihre somatische Mutationslast ist sehr hoch. Deren häufigste klinisch-histologische Präsentation besteht in einem Lentigo maligna Melanom (LMM) oder nodulären Melanom (Bastian, 2014).

Die Tumorgenese betreffend ist überdies relevant, dass Melanomzellen das umgebende Mikromilieu inklusive des Immunsystems modulieren. Sie instrumentalisieren Fibroblasten und Makrophagen, um tumorigene Funktionen durch Sekretion von Wachstums- und angiogenen Faktoren einzunehmen, oder kooptieren Immuncheckpointmechanismen. Außerdem können sie immunsuppressorische Zelltypen (beispielsweise myeloide Suppressorzellen oder T<sub>Reg</sub>-Zellen) durch Sezernierung chemotaktisch aktiver Substanzen wie Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) oder CXC motif chemokine 5 (CXCL5) in das Tumorbett rekrutieren, um dort die Immunabwehr zu unterbinden (Roesch & Berking, 2017).

Während bei über 90 Prozent aller Melanome der Primärtumor in der Haut lokalisiert ist, treten ungefähr 2 Prozent erstmalig als Lymphknoten- oder Fernmetastasen ohne erkennbaren Primarius in Erscheinung (Chang, Karnell, & Menck, 1998). Gelegentlich ergeben sich anamnestisch Hinweise auf spontane und vollständige Regression eines kutanen Melanoms, eine sorgfältige Untersuchung der Haut im Wood-Licht kann Hinweise auf hypopigmentierte Areale ergeben (Kopf, Salopek, Slade, Marghoob, & Bart, 1995). In seltenen Fällen ist die primäre Entstehung von Melanomen in Lymphknoten oder inneren Organen, beispielsweise in Urogenitaltrakt, Magen-Darm-Trakt oder ZNS, möglich (Roesch & Berking, 2017). Bei einem sog. Melanom mit unbekanntem Primärtumor (Melanoma of Unknown Primary, MUP) kann der Primärtumor somit in einer nicht kutanen Lokalisation verborgen sein, jedoch ist es bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich, dass der Primärtumor durch das Immunsystem des Wirtes zerstört wurde (Eigentler, Mühlenbein, Garbe, & Schadendorf, 2016). Man geht davon aus, dass spontane Tumorregression immunvermittelt abläuft, da regressive Melanome mit einer höheren Anzahl an aktivierten T-Zellen, vorrangig CD4+, infiltriert sind als nicht-regressive Melanome (Lowe, Bishop, Crotty, Barnetson, & Halliday, 1997; Tefany, Barnetson, Halliday, McCarthy, & McCarthy, 1991).

Generell werden die meisten Melanommetastasen einige Jahre nach Primärtumordiagnose detektiert, gelegentlich präsentieren sich Fernmetastasen mehrere Jahrzehnte später. Ein Vorliegen von Fernmetastasen zum Erstdiagnosezeitpunkt ist ungewöhnlich (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017).

## 2.2. Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner Melanome

Die Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner Melanome erfolgt gemäß den Vorgaben des American Joint Committee on Cancer (AJCC), dessen aktuelle Einteilung anhand von Daten von über 50.000 Melanompatienten sowie Beobachtungen aus rezenter klinischer Studien erfolgte (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017). Die achte Fassung der AJCC-Tumorklassifikation ist nachstehend in tabellarischer Form dargestellt (siehe Tabellen 1 und 2). Sie bildet die Grundlage für Bestimmung der Prognose und klinische Entscheidungsfindung (Diagnostik, Therapie, Nachsorge).

Das T-Stadium wird bestimmt durch histopathologische Untersuchung des Primärtumors und ist primär definiert durch die Tumordicke nach Breslow und weiters durch den Ulzerationsstatus.

Das N-Stadium beschreibt den lokoregionären Metastasierungsstatus. Mikrosatelliten-Metastasen sind mikroskopisch festgestellte Herde metastatischer Tumorzellen in Haut oder Subkutis in der Primärtumorumgebung (meist auf dem histologischen Präparat einer weiten Exzisionsprobe festgestellt), Satelliten-Metastasen klinisch nachweisbare kutane und/oder subkutane Metastasen in der Umgebung des Primärtumors ( $\leq 2$ cm von der Primärtumorlokalisation entfernt). In-Transit-Metastasen hingegen sind definiert als klinisch nachweisbare kutane und/oder subkutane Metastasen  $> 2$ cm vom Primärtumor entfernt auf der Strecke zwischen Primärtumor und regionaler Lymphknotenstation.

Nachgewiesene Fernmetastasen (M1) ordnen einen Patienten dem Stadium IV zu. Außerdem wird der Serum-LDH-Status zur genaueren Beschreibung des M-Stadiums mit dem Suffix 0 oder 1 angegeben.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach AJCC 2017

<b><i>T-Klassifikation</i></b>	<b><i>Tumordicke</i></b>	<b><i>Ulzerationsstatus</i></b>
T0 (kein Nachweis eines Primärtumors)	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
Tis (Melanoma in situ)	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
T1a	<0,8 mm	Ohne Ulzeration
T1b	<0,8 mm 0,8-1,0 mm	Mit Ulzeration Mit oder ohne Ulzeration



T2a	>1,0 – 2,0 mm	Ohne Ulzeration
T2b	>1,0 – 2,0 mm	Mit Ulzeration
T3a	>2,0 – 4,0 mm	Ohne Ulzeration
T3b	>2,0 – 4,0 mm	Mit Ulzeration
T4a	>4,0 mm	Ohne Ulzeration
T4b	>4,0 mm	Mit Ulzeration
<b>N-Klassifikation</b>	<b>Anzahl befallener regionaler Lymphknoten</b>	<b>Vorhandensein von In-Transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen</b>
N0	0	Nein
N1a	1 (klinisch okkult*)	Nein
N1b	1 (klinisch feststellbar**)	Nein
N1c	0	Ja
N2a	2 – 3 (klinisch okkult)	Nein
N2b	2 – 3 (mind. 1 klinisch feststellbar)	Nein
N2c	1 (klinisch okkult oder feststellbar)	Ja
N3a	≥4 (klinisch okkult)	Nein
N3b	≥4 (mind. 1 klinisch feststellbar oder Vorhandensein von verbackenen Lymphknoten)	Nein
N3c	≥2 (klinisch okkult oder feststellbar und/oder Vorhandensein von verbackenen Lymphknoten)	Ja
<b>M-Klassifikation</b>	<b>Lokalisation der Fernmetastasen</b>	<b>Serum-LDH</b>
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen	Nicht anwendbar
M1a	Haut, Weichteile (inkl. Muskel) und/oder nicht-regionale Lymphknoten	M1a(0): Nicht erhöht M1a(1): Erhöht
M1b	Lunge (mit oder ohne M1a Lokalisationen)	M1b(0): Nicht erhöht M1b(1): Erhöht
M1c	Andere viszerale Lokalisationen ohne ZNS-Beteiligung (mit oder ohne M1a oder M1b Lokalisationen)	M1c(0): Nicht erhöht M1c(1): Erhöht
M1d	ZNS (mit oder ohne M1a, M1b oder M1c Lokalisationen)	M1d(0): Nicht erhöht M1d(1): Erhöht

\*detektiert durch Sentinellymphknotenbiopsie oder in Folge durch komplette Lymphadenektomie

\*\*klinisch, radiologisch oder durch Ultraschall identifiziert

Tab. 1: TNM-Klassifikation nach AJCC 2017, in Anlehnung an Gershenwald, Scoyler, et al. (2017)

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach AJCC 2017

Stadium	Klinisches Staging (cTNM)			Pathologisches Staging (pTNM)		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
				T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T2a	N0	M0
	T2a	N0	M0			
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Jedes T, Tis	≥N1	M0			
IIIA				T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
IIIB				T0	N1b/c	M0
				T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
				T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
IIIC				T0	N2b/c, N3b/c	M0
				T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
				T3b, T4a	≥N1	M0
				T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
IIID				T4b	N3a/b/c	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T, Tis	Jedes N	M1

Tab. 2: Stadieneinteilung nach AJCC 2017, in Anlehnung an Gershenwald, Scoyler, et al. (2017)

### 2.3. Diagnostik in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Nachstehende Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden im fortgeschrittenen Krankheitsstadium beziehen sich auf die zum Zeitpunkt der Erstellung der Doktorarbeit gültigen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Eigentler et al., 2016). Neben der in Tabelle 3 aufgeführten Ausbreitungsdiagnostik in Stadium III und IV erfolgt ab Stadium IIIB außerdem die molekularpathologische Diagnostik auf BRAF-Mutationen unter anderen.

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

	<b>Stadium III nach AJCC 2017</b>	<b>Stadium IV nach AJCC 2017</b>
Komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute	X	X
Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen	X	X
Kranielles MRT	X	X
Ganzkörper-Schnittbildgebung (PET/CT, CT, MRT)	X	X
Abdomensonographie		X
Lymphknotensonographie	X	X
Skelettszintigraphie		X
Tumormarker S100B	X	X
Tumormarker LDH	X	X

Tab. 3: Ausbreitungsdiagnostik in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, in Anlehnung an Eigentler et al. (2016)

Die Ausbreitungsdiagnostik beim metastasierten okkulten Melanom folgt den genannten Standards. Die Suche nach einem extrakutanen Primärmelanom wird nicht mehr empfohlen, da sie in der Regel keinen Tumornachweis ergibt (Schlagenhauff et al., 1997).

## **2.4. Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien**

Die nachfolgend genannten Therapieempfehlungen beziehen sich auch an dieser Stelle auf die aktuelle S3-Leitlinie (Eigentler et al., 2016).

Im kurativen Setting wird die chirurgische Resektion lokoregionärer Metastasen (Stadium III) vorgenommen, wenn dadurch ihre makroskopische und mikroskopische vollständige Entfernung möglich ist.

Auch beim Vorliegen von Fernmetastasen (Stadium IV) besteht allgemeiner Konsens, dass die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist, wenn sie technisch als R0-Resektion durchführbar ist und bestimmte weitere Bedingungen erfüllt sind.

In den letzten zehn Jahren haben ein verbessertes biologisches Verständnis und der Zugang zu innovativen therapeutischen Substanzen das fortgeschrittene Melanom in ein neues onkologisches Modell zur Behandlung von soliden Krebsarten verwandelt (Schadendorf et al., 2018). Bei Irresektabilität oder Fernmetastasierung kann unter anderem eine Therapie mit Checkpointinhibitoren durchgeführt werden. Im folgenden Teil der Arbeit wird auf zur Verfügung stehende systemtherapeutische Optionen für fernmetastasierte (Stadium IV) sowie lokoregionär metastasierte, nicht in sano operable Melanome (inoperables Stadium III) eingegangen.

### **Immunonkologische Therapie mit Checkpointinhibitoren**

Das Immunsystem kann unter optimalen Bedingungen jahrelang maligne Tumoren kontrollieren oder am Wachstum hindern. Durch zunehmende genetische Instabilität der malignen Zelle kann es im Verlauf dazu kommen, dass eine vollständige Tumorelimination nicht aufrechterhalten werden kann. Ein sog. „immune escape“ gelingt Tumorzellen durch verschiedene Mechanismen, indem sie entweder ihre eigene Immunogenität verringern (Down-Regulation von HLA-1) oder aktiv das Immunsystem supprimieren, beispielsweise durch die Aktivierung von Immuncheckpoints. Letztgenannte sind Rezeptoren, die die T-Zell-Immunantwort regulieren. Klinisch von besonderer Bedeutung sind die beiden koinhibitorischen Rezeptoren cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) und programmed cell death 1 (PD-1). In der Phase der frühen T-Zell-Aktivierung kann die Immunantwort durch die Interaktion von CTLA-4, das auf T-Zellen exprimiert ist, mit auf antigenpräsentierenden

Zellen exprimiertem CD80 oder CD86 unterdrückt werden. In der Effektorphase der T-Zell-Antwort können Tumorzellen der Immunantwort durch die Expression von programmed cell death ligand 1 (PD-L1) entgehen. Mithilfe des PD-1-Rezeptors erkennen T-Zellen PD-L1 und werden dadurch inaktiviert. Nun verhindern die therapeutisch eingesetzten Checkpointinhibitoren die CTLA-4- oder PD-1-vermittelte Deaktivierung von T-Zellen, was Autoimmunität verursachen und die Antitumor-Immunität augmentieren kann. Zu den in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassenen Checkpointinhibitoren gehören neben dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab. Alle genannten sind humane monoklonale Antikörper der Klasse IgG. Die evidenzbasierte Empfehlung nach Leitlinie lautet, dass bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen die Option einer immunonkologischen Therapie mit Checkpointinhibitoren geprüft werden sollte (Eigentler et al., 2016; Ferris, 2015; Füreder, 2017).

Die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen wurde in zahlreichen Studien an Patienten mit metastasiertem Melanom im inoperablen Stadium III und IV untersucht.

Eine Studie von Hodi et al. an bereits vorbehandelten Patienten konnte die Wirksamkeit von Ipilimumab nachweisen und zeigte für mit dem CTLA-4-Inhibitor therapierte Patienten ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu mit einer Vakzine (gp100) behandelten (Hodi et al., 2010).

Ein verbessertes Überleben und Therapieansprechen durch die Checkpointblockade mit Nivolumab verglichen mit der Behandlung mit einem Chemotherapeutikum bestätigte eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie an 418 therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation. Nivolumab (3mg/kg alle 2 Wochen) war der Vergleichssubstanz Dacarbazin (1000mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) in Bezug auf Gesamtüberleben (nach 1 Jahr: 72,9% versus 42,1%), progressionsfreies Überleben (medianes progressionsfreies Überleben: 5,1 Monate versus 2,2 Monate) und Ansprechrate (40,0% versus 13,9%) überlegen (Robert, Long, et al., 2015).

Die Überlegenheit in progressionsfreiem und Gesamtüberleben von PD-1-Inhibitoren in der Monotherapie gegenüber Ipilimumab wurde durch eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie an 834 Ipilimumab-naiven Patienten mit maximal einer Vorbehandlung gezeigt. In dieser dreiarmligen Untersuchung wurde Pembrolizumab 10mg/kg alle 2 oder 3 Wochen mit

vier Gaben von Ipilimumab 3mg/kg alle 3 Wochen verglichen. Die 6-monatigen progressionsfreien Überlebensraten zeigten ein längeres progressionsfreies Überleben in den beiden Pembrolizumab-Armen (47,3% und 46,4% versus 26,5%). Genauso verhielten sich die Ergebnisse in Gesamtüberleben (nach 1 Jahr: 74,1% und 68,4% versus 58,2%) und Ansprechrate (33,7% und 32,9% versus 11,9%). Außerdem trat unter Pembrolizumab seltener als unter Ipilimumab hochgradige Toxizität (13,3% und 10,1% versus 19,9%) auf (Robert, Schachter, et al., 2015).

Eine erste prospektive, randomisierte Phase-III-Studie (CheckMate 67) untersuchte die duale Checkpointblockade mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Ipilimumab 3mg/kg plus Nivolumab 1mg/kg für vier Gaben alle 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab 3mg/kg alle 2 Wochen) und die Monotherapie mit Nivolumab (3mg/kg alle 2 Wochen) im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab (vier Zyklen 3mg/kg alle 3 Wochen) bei 945 therapienaiven Patienten mit oder ohne Nachweis einer BRAF-Mutation. In Hinblick auf das mediane progressionsfreie Überleben zeigte sich eine Verlängerung in der Kombinationstherapiegruppe (11,5 Monate) verglichen mit 6,9 Monaten in der Nivolumab- und 2,9 Monaten in der Ipilimumab-Monotherapiegruppe. In der Subgruppenanalyse ergab sich für Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren für beide Nivolumab-Arme ein medianes progressionsfreies Überleben von 14,0 Monaten. Bei PD-L1-negativen hingegen war dieses für die Kombinationstherapie länger als für Nivolumab alleine (11,2 Monate versus 5,3 Monate). Schwere therapiebedingte Nebenwirkungen (CTC Grad 3 und 4) zeigten sich mit 55,0% deutlich häufiger in der Kombinationsgruppe als in den Monotherapiearmen (16,3% der Patienten der Nivolumab- versus 27,3% der Patienten der Ipilimumab-Gruppe). Daten zum Gesamtüberleben wurden nicht berichtet. Aus dieser Studie geht also hervor, dass bei therapienaiven Patienten PD-1-Inhibitoren allein oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (bei jedoch häufigerem Auftreten von schweren Nebenwirkungen im Falle der Kombinationstherapie) überlegen sind. Die Therapie mit der Kombination im Vergleich zu beiden Wirkstoffen alleine deuten auf eine komplementäre Aktivität zwischen PD-1- und CTLA-4-Blockade hin, insbesondere bei Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (Larkin, Chiarion-Sileni, Gonzalez, Grob, Cowey, Lao, Schadendorf, et al., 2015).

## **Zielgerichtete Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren**

Bei ungefähr der Hälfte der fortgeschrittenen Melanome wird eine Mutation im BRAF-Gen detektiert (Cheng, Lopez-Beltran, Massari, Maclennan, & Montironi, 2018). Für diese steht derzeit eine zielgerichtete Therapie mit BRAF-Inhibitoren (beispielsweise Dabrafenib) zur Verfügung. Die Therapie erfolgt in Kombination mit einem MEK-Inhibitor wie zum Beispiel Trametinib, MEK ist eine BRAF nachgeschaltete Kinase. Die evidenzbasierte Empfehlung gemäß Leitlinie lautet, dass bei nicht resezierbarem Melanom mit BRAF-V600-Mutation eine Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder mit Checkpointinhibitoren (PD-1-Monotherapie oder PD-1/CTLA-4-Kombinationstherapie) durchgeführt werden soll (Eigentler et al., 2016).

In einer randomisierten Phase-III-Studie von Long et al. wurden 423 therapienaive Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom mit Dabrafenib (150mg 2x täglich) in Kombination mit Trametinib (2mg 1x täglich) oder mit Dabrafenib (150mg 2x täglich) kombiniert mit einem Placebopräparat behandelt. Die Therapie mit Dabrafenib/Trametinib war der Monotherapie (Dabrafenib/Placebo) hinsichtlich Ansprechrate (69% versus 53%), medianen Gesamtüberlebens (25,1 Monate versus 18,7 Monate) und medianen progressionsfreien Überlebens (11,0 Monate versus 8,8 Monate) überlegen. Die Gesamtüberlebensraten nach 1 und 2 Jahren betragen 74% und 51% verglichen mit 68% und 42%. Schwere Toxizitäten (CTC Grad 3 und 4) traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig (32% versus 31%) auf (Long et al., 2015).

Dass die gleichzeitige Hemmung von BRAF und MEK die wirksamere therapeutische Modalität im Vergleich zur einzelnen BRAF- oder MEK-Inhibition ist, bestätigte auch eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien (n=5976). Die Kombinationstherapie war einer Monotherapie in beiden Endpunkten der Studie (progressionsfreies und Gesamtüberleben) überlegen. Ebenso zeigte sich die Überlegenheit in der Ansprechrate (Mai et al., 2015).

## **Chemotherapie**

Die klassische Chemotherapie als Standard in der Erstlinienbehandlung wurde durch eben erläuterte neuere Substanzen abgelöst. Eine Überlegenheit hinsichtlich des Ansprechens, des progressionsfreien und Gesamtüberlebens von BRAF- und MEK-Inhibitoren gegenüber einer Therapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Dacarbazin (DTIC), das ehemals als Standardtherapeutikum in der Therapie fernmetastasierter Melanome galt, wurde durch

verschiedene Studien gezeigt (Flaherty et al., 2012; Hauschild et al., 2012; McArthur et al., 2014). Die Überlegenheit von Nivolumab in der Therapie von Tumoren mit BRAF-Wildtyp gegenüber der Chemotherapie mit DTIC zeigte die weiter vorne zitierte Studie von Robert et al. (Robert, Long, et al., 2015).

In der Indikation einer Zweitlinien- oder Mehrlinienbehandlung findet die Chemotherapie in der heutigen Therapie fortgeschrittener Melanome noch Einzug.



## **2.5. Prognose des kutanen Melanoms**

Generell haben dünne Primärmelanome in lokalisierten Tumorstadien insgesamt eine recht günstige Prognose, im Gegensatz zu weiter fortgeschrittenen Melanomen, die historisch gesehen mit einem sehr schlechten Überleben assoziiert sind (Balch et al., 2009). Besonders die Prognose für Patienten mit inoperabler oder fernmetastasierter Erkrankung zeigte sich über lange Zeit unverändert schlecht (Barth, Wanek, & Morton, 1995). Fortschritte im Verständnis der molekularen Pathogenese des Melanoms und der Rolle des Immunsystems in der Entstehung von malignen Neoplasien ermöglichten die Etablierung neuer wirksamer zielgerichteter und immunonkologischer Therapien (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017).

Im Folgenden werden verschiedene Prognosefaktoren des kutanen Melanoms näher betrachtet. Definitionsgemäß besitzen sie prädiktive Aussagekraft in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeit und/oder Metastasierungsrisiko.

### **Prognosefaktoren in lokalisierten Tumorstadien (Stadium I und II nach AJCC 2017)**

Als in lokalisierten Tumorstadien wichtigster prognostischer Parameter gilt die vertikale Tiefe der Ausdehnung des Primärtumors, terminiert als Tumordicke nach Breslow (Breslow, 1970). Sie wird gemessen zwischen der Oberseite des Stratum granulosum der Epidermis und der tiefsten nachweisbaren Tumorzelle.

Für T1-Primärmelanome mit klinisch negativen regionären Lymphknoten ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von okkultem regionalem Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose sehr gering. Dieses Risiko steigt mit steigender Tumordicke und anderen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren auf bis zu 35-50% für Patienten in Tumorstadium T4b cN0 (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017).

Das Vorhandensein einer Ulzeration gilt ebenfalls als nachteiliger Prognosefaktor und ist definiert durch das Fehlen einer intakten Epidermis über einem beliebigen Teil des Primärtumors. Die prognostizierte Überlebenszeit eines Patienten mit ulzeriertem Primärtumor ist vergleichbar mit der eines Patienten mit nicht-ulzeriertem Primärtumor der nächsthöheren Tumordickenkategorie (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017).

Darüber hinaus erwies sich eine höhere Anzahl an Mitosen im invasiven Bereich des Primärtumors als nachteiliger Prognosefaktor in lokalisierten Krankheitsstadien (Azzola et al., 2003; Francken et al., 2004; Thompson et al., 2011). Auch in der Datenbank der achten AJCC-Fassung war eine erhöhte Mitoserate ( $\geq 1$  Mitosen pro Quadratmillimeter) bei Patienten ohne klinischen Nodalbefall (cN0) mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert und stellt einen wichtigen Prognoseparameter für Primärmelanome jeglicher Tumordicke dar (Gershenwald, Scolyer, et al., 2017).

Lymphovaskuläre Invasion von Melanomzellen als weiteres Primärtumorcharakteristikum wirkt sich ebenfalls nachteilig auf die Prognose aus (Kashani-Sabet, Sagebiel, Ferreira, Nosrati, & Miller, 2001; Nagore et al., 2005; Xu et al., 2012).

### **Prognosefaktoren im lokoregionär metastasierten Tumorstadium (Stadium III nach AJCC 2017)**

Okkulte Lymphknotenmetastasen werden in der Regel durch Biopsie des Wächterlymphknotens detektiert und deren Nachweis gilt als nachteiliger Prognosefaktor verglichen mit Primärmelanomen ohne Nachweis jeglicher Metastasierung (Gershenwald, Scolyer, et al., 2017).

Außerdem ist im Falle einer Wächterlymphknotenpositivität dessen mikroskopische Tumorlast sowie die histologische Lokalisation der Melanomzellen innerhalb des Wächterlymphknotens prognostisch bedeutsam. Eine Korrelation eben genannter Parameter einerseits mit dem Vorhandensein von Tumorzellen in regionären Lymphknoten außerhalb des Wächterlymphknotens, detektiert nach kompletter Lymphadenektomie, und andererseits mit dem Überleben wurde unter anderem in einer multizentrischen Studie bestätigt (Van Der Ploeg et al., 2014). Beispielsweise ist bei Patienten mit nur subkapsulären Absiedelungen von Tumorzellen eine Beteiligung von Lymphknoten außerhalb des Wächterlymphknotens mehr als unwahrscheinlich (Dewar et al., 2004).

Klinisch okkulter hat eine bessere Prognose als klinisch evidenter regionaler Lymphknotenbefall. Als weiterer nachteiliger Prognosefaktor gilt das Vorhandensein von nicht-nodalen lokoregionären Metastasen (Gershenwald, Scolyer, et al., 2017). Dabei ist die Präsenz von Mikrosatellitenmetastasen mit einer vergleichbar schlechten Prognose

verbunden wie die von klinisch detektierten Satelliten- oder In-Transit-Metastasen (Bartlett et al., 2014).

Prognostische Bedeutung haben außerdem sowohl im Stadium von nodalen Mikro- als auch Makrometastasen die Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten sowie der Ulzerationsstatus des Primärtumors (Balch et al., 2010).

### **Prognosefaktoren im fernmetastasierten Tumorstadium (Stadium IV nach AJCC 2017)**

Erstens hat die anatomische Lokalisation der Fernmetastasen Einfluss auf die Überlebensprognose (Barth et al., 1995; Garrison & Nathanson, 1996). Patienten mit Fernmetastasen in Haut, subkutanem Gewebe, Muskulatur oder Lymphknoten haben eine bessere Prognose als Patienten mit Fernmetastasen in anderen Körperregionen. Dabei haben jene mit Lungenmetastasen eine intermediäre, mit Metastasen an anderen viszeralen Lokalisationen eine schlechte und mit ZNS-Metastasen die schlechteste Prognose (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017).

Des Weiteren wurde die Anzahl der Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Stadium-IV-Diagnose als Parameter der Überlebensprognose bestätigt (Neuman et al., 2008). Aufgrund nicht genügend standardisierter diagnostischer Methoden ist dieser Parameter nicht Bestandteil des aktuellen Stagings (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017).

Die Höhe der Serum-LDH als bedeutender Prognoseparameter im fernmetastasierten Tumorstadium wird gesondert in 2.6. besprochen.

### **Prognostizierte Überlebenszeiten je nach Tumorstadium**

Zusammenfassend sollen die Tabellen 4 bis 6 einen Überblick über die prognostizierten Überlebenszeiten je nach Tumorstadium geben.

Tabelle 4: 5- und 10-Jahresüberlebensrate in den Stadien I bis III nach AJCC 2017

<b>Tumorstadium</b>	<b>5-Jahresüberlebensrate</b>	<b>10-Jahresüberlebensrate</b>
IA	99%	98%
IB	97%	94%
IIA	94%	88%
IIB	87%	82%
IIC	82%	75%
IIIA	93%	88%
IIIB	83%	77%
IIIC	69%	60%
IIIID	32%	24%

Tab. 4: 5- und 10-Jahresüberlebensrate in den Stadien I bis III nach AJCC 2017, in Anlehnung an Gershenwald, Scoyler, et al. (2017)

Tabelle 5: 1-Jahresüberlebensrate im Stadium IV nach AJCC 2009

<b>Tumorstadium</b>	<b>M-Kategorie</b>	<b>1-Jahresüberlebensrate</b>
IV	M1a (Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten)	62%
	M1b (Fernmetastasen in der Lunge)	53%
	M1c (jegliche andere Fernmetastasenlokalisation oder Vorliegen einer erhöhten Serum-LDH)	33%

Tab. 5: 1-Jahresüberlebensrate im Stadium IV nach AJCC 2009, in Anlehnung an Balch et al. (2009)

Je nachdem, ob die Serum-LDH zum Zeitpunkt der erstmaligen Stadium-IV-Diagnose normwertig oder erhöht war, berechneten sich aus der AJCC-Datenbank 2008 folgende Überlebensraten:

Tabelle 6: 1- und 2-Jahresüberlebensrate im Stadium IV nach AJCC 2009

<b>Tumorstadium</b>	<b>Serum-LDH</b>	<b>1-Jahresüberlebensrate</b>	<b>2-Jahresüberlebensrate</b>
IV	Normwertig	65%	40%
	Erhöht	32%	18%

Tab. 6: 1- und 2-Jahresüberlebensrate im Stadium IV nach AJCC 2009, in Anlehnung an Balch et al. (2009)

## 2.6. Bedeutung der Serum-Laktatdehydrogenase

Die Serum-LDH gilt als unabhängiger Faktor für die Überlebensprognose von Patienten mit fernmetastasiertem Melanom (Keilholz et al., 2002). So wurde der Parameter erstmalig zu Stagingzwecken nach AJCC in dessen sechste Ausgabe zur genaueren Beschreibung des Stadium IV integriert (Balch et al., 2001). Selbst wenn die Serum-LDH bei fortgeschrittener Melanomerkrankung im Normbereich lag, konnte ein Zusammenhang zwischen ansteigenden Leveln und schlechterem Überleben festgestellt werden (Agarwala et al., 2009). Leitliniengerecht ist die Serum-LDH regelhaft bei Eintritt in das Stadium IV zu bestimmen (Eigentler et al., 2016).

In lokalisierten Krankheitsstadien hingegen wurde für die Serum-LDH eine prognostische Aussagekraft ausgeschlossen (Wang et al., 2004). Bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis von lokoregionaler Metastasierung kann sie als zusätzlicher prognostischer Marker herangezogen werden (Eigentler et al., 2016). Diese Kann-Empfehlung beruht auf einer Studie an Melanompatienten im Stadium III vor Lymphknotendisektion, die zeigte, dass präoperativ erhöhte Serum-LDH-Spiegel bei Patienten mit Makrometastasen mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergingen. Für Mikrometastasen hingegen zeigte sich die Serum-LDH nicht als unabhängiger Faktor für das Überleben (Nowecki, Rutkowski, Kulik, Siedlecki, & Ruka, 2008).

Abgesehen vom eben erläuterten prognostischen Wert der Serum-LDH hat diese weitere Relevanz im klinischen Kontext. In einer Studie an Stadium-IV-Melanompatienten wurden Serumspiegel verschiedener Tumormarker hinsichtlich ihres Potenzials, zwischen progressiver und nicht progressiver Erkrankung zu unterscheiden, untersucht. Es konnte eine signifikante Erhöhung der LDH (und auch der beiden anderen getesteten Tumormarker S100B und MIA) bei Krankheitsprogress gezeigt werden. Für die Serum-LDH ergab sich für die Anzeige eines Progresses eine Sensitivität von 79% (S100B 91%, MIA 88%). Die höchste Spezifität hatte hingegen die LDH mit 92% (S100B 76%). In der Regressionsanalyse zeigte sie sich als einziger statistisch signifikanter Marker für eine progressive Erkrankung (Deichmann et al., 1999).

Grundsätzlich erklärt sich die Erhöhung der Serum-LDH durch die Verschiebung des Metabolismus neoplastischer Zellen in Richtung einer hohen Glukoseaufnahme und einer erhöhten Laktatproduktion. Die LDH als Schlüsselenzym der Glykolyse, die aus zwei

Hauptuntereinheiten, LDH-A und LDH-B, besteht, katalysiert reversibel die Umwandlung von Pyruvat zu Laktat und umgekehrt. Eine erhöhte Serum-LDH ist ein nachteiliger prognostischer Parameter nicht nur, weil es als Schlüsselenzym am Stoffwechsel maligner Zellen beteiligt ist, sondern auch, weil es neoplastischen Zellen ermöglicht, das Immunsystem zu supprimieren und ihm durch Veränderung der Tumormikroumgebung zu entgehen. Die LDH verändert das Mikromilieu dabei durch eine erhöhte Laktatproduktion. Dies führt zur Rekrutierung von immunsuppressiven Zelltypen wie myeloiden Suppressorzellen, Tumor-assoziierten Makrophagen und dendritischen Zellen, und Suppression von zytolytischen Zellen wie natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten. Somit wird der LDH eine Rolle sowohl im Stoffwechsel als auch in der Immunüberwachung zugeschrieben (Ding, Karp, & Emadi, 2017).

## 2.7. Prädiktive Biomarker einer Checkpointinhibitortherapie

Solch ein Marker ist *per definitionem* prädiktiv in Hinblick auf Therapieansprechen. Ein klinisch valider prädiktiver Biomarker zeichnet sich sowohl durch positiv prädiktive als auch durch negativ prädiktive Aussagekraft aus und soll dazu dienen, Patienten für eine Therapie mit Checkpointinhibitoren auswählen zu können.

Die Mehrzahl der Patienten, die diese Therapien erhalten, ist entweder – zu einem geringeren Teil – intrinsisch resistent oder erwirbt im Verlauf der Therapie Resistenz gegen verwendete Wirkstoffe. Das Fehlen eines Therapieansprechens kann durch Mutationen oder nicht-mutative Ereignisse in den Tumorzellen wie auch durch Veränderungen im tumorumgebenden Mikromilieu verursacht werden (Winder & Virós, 2018). Melanomzellen sind auch in der Lage, ihren molekularen und zellulären Phänotyp schnell zu ändern, was das Auftreten von Resistenzen begünstigen kann (Mourah, Louveau, & Dumaz, 2020). Studien zum klinischen Ansprechen und zur Resistenz gegen Checkpointinhibitoren können von der Integration von Exom- und Transkriptom-Sequenzierungsdaten profitieren, um die relativen Beiträge der Tumorummunogenität und der Immuninfiltration des Wirts zur Bestimmung des klinischen Nutzens zu ermitteln (Van Allen et al., 2015).

Im Folgenden werden bereits untersuchte potenzielle Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Checkpointblockade angegeben.

Die Dichte an präexistierenden CD8-positiven T-Zellen im invasiven Randbereich des Tumors haben prädiktiven Wert für das Ansprechen auf Pembrolizumab (Tumeh et al., 2014).

Weitere Faktoren können die Wirksamkeit einer Therapie mit CTLA-4-Inhibitoren beeinflussen, beispielsweise der Grad der zytotoxischen T-Zell-Infiltration (Van Allen et al., 2015) sowie die Mutations- oder Neoantigenlast (Snyder et al., 2014).

Retrospektive Analysen klinischer Daten von Melanompatienten deuten darauf hin, dass ein vorheriges Versagen einer MAPK-gezielten Therapie ein negativer Faktor für das nachfolgende Ansprechen auf eine Therapie mit PD-1-Inhibitoren ist. Die erworbene Resistenz gegen eine MAPK-gezielte Therapie wurde in diesem Zusammenhang mit der Depletion intratumoraler T-Zellen, dem Aufbrauchen von CD8-positiven T-Zellen und dem

Verlust der Antigenpräsentation korreliert (Hugo et al., 2015, 2016). Der Einfluss von Antigenpräsentationsdefekten wurde auch in einer anderen Studie bestätigt (Zaretsky et al., 2016).

Unter anderen bauten Auslander et al. ein System zur Vorhersage des Ansprechens auf eine Therapie mit Checkpointinhibitoren auf. Dieses umfasst 15 paarweise Transkriptomik-Beziehungen zwischen Immuncheckpointgenen. Es wurde an 9 veröffentlichten Datensätzen und an einem selbst generierten Datensatz validiert (insgesamt 297 Stichproben) und erreichte eine Gesamtgenauigkeit von 0,83. Es erfasste fast alle Responder und klassifizierte weniger als die Hälfte der Non-Responder falsch (Auslander et al., 2018).

Tietze et al. untersuchte einen prädiktiven Serummarker für eine Therapie mit Ipilimumab. Die Baseline-Level von CD45RO<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-T-Zellen waren signifikant niedriger in der Gruppe der Non-Responder, verglichen mit denen, die auf die Therapie angesprochen hatten (Tietze et al., 2017).

Die PD-L1-Expression ist derzeit der einzige verfügbare Biomarker, der in der klinischen Routine Anwendung findet (Füreder, 2017). Dabei identifiziert eine PD-L1-Überexpression Patienten, die wahrscheinlicher von einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren profitieren. Jedoch ziehen auch einige Patienten mit PD-L1-negativem Melanom einen dauerhaften klinischen Nutzen aus der PD-1-Blockade. Daher kann die PD-L1-Expression nicht alleine für die Auswahl von Patienten für eine Therapie verwendet werden, da sich eine negative Patientenselektion durch die immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expressionslevel nicht erzielen lässt (Daud et al., 2016).

Keiner der genannten Faktoren reicht aus, um eine genaue Vorhersage des Therapieansprechens zu erzielen (Nishino, Ramaiya, Hatabu, & Hodi, 2017), und die Identifizierung von Biomarkern und Resistenzregulatoren für das Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpointinhibitoren bleibt eine wichtige Herausforderung auf diesem Gebiet (Jiang et al., 2018).

Zurzeit steht also kein prädiktiver Biomarker im Sinne eines klinisch validen Faktors für die Patientenselektion für eine Therapie zur Verfügung. Kein klinischer oder biologischer Marker wurde bis dato als solcher in die Praxis implementiert.



## 2.8. Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Höhe der vor Therapiebeginn bestimmten Serum-LDH im Rahmen einer Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren in unserem Kollektiv als prädiktiv in Hinblick auf folgende Sachverhalte, die die Wirksamkeit einer Therapie beschreiben können, identifiziert werden kann:

- Gilt die Serum-LDH auch in unserem Kollektiv als Prognoseparameter und besitzt demnach prädiktive Aussagekraft in Hinblick auf das Gesamtüberleben?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serum-LDH und progressionsfreiem Überleben?
- Besitzt die Serum-LDH positiv oder negativ prädiktive Aussagekraft in Hinblick auf das Therapieansprechen?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serum-LDH und einem dauerhaften Therapieansprechen?

Ergäben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Baseline-Wert der Serum-LDH und dem Ansprechen auf die Therapie, könnte die Serum-LDH als einfach und kostengünstig zu erhebender Parameter als prädiktiver Biomarker einer Checkpointinhibitortherapie dienen. Anhand solch eines Biomarkers könnte man Patienten prätherapeutisch ausfindig machen, die wahrscheinlicher von einer Therapie mit Checkpointinhibitoren profitieren oder die eher keinen Nutzen von einer derartigen Therapie zu erwarten haben. Würde für die Baseline-LDH sowohl positiv als auch negativ prädiktive Aussagekraft für das Therapieansprechen nachgewiesen werden können, könnte sie als klinisch valider prädiktiver Biomarker dienen und dazu herangezogen werden, einen Patienten alleine durch den Serum-LDH-Wert für eine Checkpointinhibitortherapie auswählen zu können.

Außerdem wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und weiteren erhobenen Patientenmerkmalen gibt.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patientenkollektiv**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive statistische Datenerhebung. Diese erfolgte am ambulant behandelten Patientenkollektiv der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, welches im Rahmen der fachdermatologischen Behandlung bei fortgeschrittener Melanomerkrankung eine systemische Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren erhielt. Der Untersuchungszeitraum umfasst genannte Therapien ab dem 01.05.2016. Letzter Tag der Datenerhebung war der 22.12.2018. Insgesamt umfasst das Kollektiv 51 Patienten (Fallzahl n=51).

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Bei den in die Untersuchung aufgenommenen Patienten handelt es sich um Patienten mit kutanem malignem Melanom im inoperablen Stadium III oder im Stadium IV nach AJCC 2017 ohne systemische Vorbehandlung. Explizit sei darauf hingewiesen, dass Patienten mit Hirnmetastasen nicht aus der Studie ausgeschlossen wurden (n=15). Es wurden zunächst alle Patienten selektiert, bei denen ab dem 01.05.2016 eine Therapie mit Checkpointinhibitoren eingeleitet wurde. In die Untersuchung eingeschlossen wurden von den eben genannten all jene, bei denen die Checkpointblockade als systemische Erstlinientherapie erfolgte. Einige dieser Patienten erhielten im untersuchten Zeitraum im weiteren Verlauf noch eine zweite Checkpointinhibitortherapie mit einem anderen Wirkstoff als sog. Zweitlinientherapie. Diese findet sich, wenn vorhanden, bei den systemischen Zweitlinientherapien (siehe 4.3.). Folglich entspricht die Patientenanzahl der Fallzahl.

Patienten mit malignem Melanom, deren Primärtumor in der Schleimhaut oder Aderhaut lokalisiert war, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

### **3.3. Beobachtungszeitraum**

Beginn des beobachteten Zeitraums stellt für alle Patienten der Zeitpunkt der Messung der Baseline-LDH dar. Die Serumentnahmen fanden zwischen 20.05.2016 und 03.04.2018 statt. Ende des beobachteten Zeitraums ist das Sterbedatum bzw. der letzte Tag der Datenerhebung für diejenigen Patienten, die zu dem damaligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 12,1 Monaten (Median 11,0 Monate, Standardabweichung 7,7 Monate, Minimum 0,0 Monate, Maximum 29,0 Monate).

### **3.4. Stadium-IV-Diagnosezeitpunkt**

Der erstmalige Zeitpunkt einer Stadium-IV-Diagnose ist definiert durch den erstmaligen Nachweis von Fernmetastasen und ergab sich entweder aus klinischer (cM) oder histologischer Diagnosestellung (pM). Vor allem bei Patienten mit in einer kraniellen Bildgebung nachgewiesenen ZNS-Metastasen erfolgte in der Regel keine weitere bioptische Diagnosesicherung (cM1d).

### **3.5. Therapiebeginn und -ende**

Therapiebeginn der Erstlinientherapie ist Zeitpunkt der ersten ambulanten Infusionsgabe, Therapieende der letzten. Im Falle zu Beobachtungsende noch laufender Therapien markiert der 22.12.2018 das Ende der Therapie.

### **3.6. Progressionsfreies und Gesamtüberleben**

Die progressionsfreie Überlebenszeit (engl. progression-free survival, PFS) in Tagen wurde berechnet vom Beginn der Erstlinientherapie bis zum Nachweis eines Progresses in der Bildgebung.

Die Gesamtüberlebenszeit (engl. overall survival, OS) in Monaten wurde berechnet vom Beginn der Erstlinientherapie bis zum Tod oder bis zum Ende des beobachteten Zeitraums.

### 3.7. Staginguntersuchungen und Therapieansprechen

Die Klassifikation sowie Stadieneinteilung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Melanome erfolgte gemäß den Vorgaben der achten Fassung des AJCC (2017).

Das Ansprechen auf die Checkpointinhibitortherapie wurde durch regelmäßige Staginguntersuchungen geprüft, je nach Therapeutikum alle 6 bis 12 Wochen. Das Staging umfasste schnittbildgebende Untersuchungen von Thorax, Abdomen, Gehirn und gegebenenfalls Achsenskelett. In indizierten Fällen erfolgte eine Skelettszintigraphie. Die Untersuchungen wurden von verschiedenen Ärzten in verschiedenen radiologischen Praxen oder an der radiologischen Universitätsklinik in domo durchgeführt und anhand der Kriterien für das Ansprechen bei soliden Tumoren bewertet. Folgende Befunde wurden dabei voneinander unterschieden:

- Komplettemission (engl. complete remission, CR)
- Teilweise Remission (engl. partial remission, PR)
- Stabile Erkrankung (engl. stable disease, SD)
- Progressive Erkrankung (engl. progressive disease, PD)

In der Auswertung des besten Ansprechens wurden diejenigen Untersuchungen berücksichtigt, die während der Therapie erfolgten. In dem Falle, dass unter einer Therapie ein Ergebnis mehr als einmal als bestes Ansprechen auftrat, wurde das früher durchgeführte Staging in die Datenerfassung aufgenommen. Diejenigen Patienten mit den radiologischen Stagingbefunden CR, PR und SD wurden als diejenigen betrachtet, die auf die Therapie angesprochen hatten (sog. Responder). Jene mit den Befunden PD und Patienten, bei denen während der Therapie kein Staging erfolgt war, wurden als Non-Responder gewertet. Demnach wurden Disease control rates (DCR) berechnet, die komplette Remissionen, partielle Remissionen und stabile Krankheitszustände miteinschließen.

In einigen Fällen erfolgte die Fortführung der Erstlinientherapie trotz des Nachweises eines Krankheitsprogresses in der Bildgebung, es wurde ein sog. Treatment beyond progression (kurz TBP) realisiert. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens unter TBP wurden die Staginguntersuchungen berücksichtigt, die zwischen Nachweis des Progresses und Therapieende erfolgten.

Als Progress (PD) wurden in der Bildgebung neuaufgetretene Metastasen oder deren Größenzunahme um >25% gewertet. Der Nachweis eines Progresses wurde über den Zeitraum von Therapiebeginn bis Beobachtungsende berücksichtigt. In allen Fällen, in denen eine systemische Zweitlinientherapie eingeleitet wurde, ereignete sich ein Krankheitsprogress vor dessen Beginn. In Fällen, in denen das Staging mehr als einmal im untersuchten Zeitraum einen Krankheitsprogress verzeichnet hatte, wurde das zeitlich gesehen erste Ereignis berücksichtigt.

### **3.8. Bestimmung der Serum-Laktatdehydrogenase**

Unmittelbar vor Start der Erstlinientherapie wurde eine Blutentnahme vorgenommen, um den Serum-LDH-Wert zu bestimmen. Diese sog. Baseline-LDH wurde im Mittel 1 Tag vor Therapiebeginn bestimmt (Median 0 Tage, Standardabweichung 3 Tage, Minimum 0 Tage, Maximum 16 Tage).

Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die gemessene Konzentration wird in Units pro Liter (U/l) angegeben. Die Zuordnung der Patienten zur entsprechenden Referenzwertkategorie erfolgte standardgemäß alters- und geschlechtsabhängig. Folgende Referenzwerte wurden verwendet: für Patienten <65 Jahre 0-262 U/l und für ≥65 Jährige 0-289 U/l.

### **3.9. Dosierung verabreichter Erstlinientherapeutika**

Die Gabe der Checkpointinhibitoren erfolgte intravenös in nachstehend angegebener zugelassener Dosierung im ambulanten Setting. Die Dosisangabe erfolgt in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht.

- Nivolumab 3mg/kg alle 2 Wochen
- Pembrolizumab 2mg/kg alle 3 Wochen
- 4 Zyklen Ipilimumab 3mg/kg und Nivolumab 1mg/kg alle 3 Wochen kombiniert, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab 3mg/kg alle 2 Wochen

Von den 51 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten erhielten 27,5% (14/51) Nivolumab, 54,9% (28/51) Pembrolizumab und 17,6% (9/51) die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab.

### **3.10. Datenerfassung**

Die zu erhebenden Daten wurden zu Beginn der Studie festgelegt. Im folgenden Abschnitt der Arbeit werden die untersuchten Parameter angeführt sowie im gegebenen Falle deren Kodierung angegeben.

Aus den Patientenakten wurden verfügbare Daten in einer Tabelle zusammengefasst:

- Allgemeine Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Erstdiagnosezeitpunkt der Melanomerkrankung, erstmaliger Zeitpunkt der Diagnose „Stadium IV“ bzw. „inoperables Stadium III“, Primärtumorlokalisation, BRAF-Genotyp, CR zu Beobachtungsende, Todesdatum
- Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren: Startdatum, Enddatum, Anzahl erfolgter Zyklen, Wirkstoffe, Dosierung, M-Stadium nach AJCC 2017 bei Therapiestart, Vorhandensein von Hirnmetastasen bei Therapiestart, Anzahl involvierter Organlokalisationen bei Therapiestart, Serum-LDH bei Therapiestart, Datum der Serum-LDH-Messung, Serum-LDH-Referenzwert, Vorliegen einer erhöhten Serum-LDH bei Therapiestart, bestes Therapieansprechen, Datum des besten Therapieansprechens, Progress, Datum des Progresses, anatomische Lokalisation des Progresses, Progress neuer oder bestehender Läsionen, Therapiefortführung trotz Progress, bestes Therapieansprechen unter Therapiefortführung trotz Progress, Datum des besten Therapieansprechens unter Therapiefortführung trotz Progress, Grund für Beendigung der Therapie, begleitende Therapie zur Erstlinientherapie (Startdatum, Enddatum, Art der Therapie, bestrahlte Lokalisationen)
- Systemische Zweitlinientherapie: Startdatum, Enddatum, Anzahl erfolgter Zyklen (im Falle von Infusionstherapien), Art der Therapie, Wirkstoffe, bestes Therapieansprechen, Datum des besten Therapieansprechens, Progress, Datum des Progresses, Grund für Beendigung der Therapie, begleitende Therapie zur Zweitlinientherapie (Startdatum, Enddatum, Art der Therapie, bestrahlte Lokalisationen)

Der Laborparameter Serum-LDH zu Beginn der Erstlinientherapie wurde in zweifacher Form in die Tabelle aufgenommen, sowohl als gemessener Wert für quantitative Vergleiche als auch als Vorliegen einer erhöhten Serum-LDH (ja/nein) als qualitatives Vergleichsmerkmal.

Zur Aufnahme von Daten in die Tabelle sowie zur Auswertung der in Tabellenform vorliegenden Daten wurde folgende Kodierung vorgenommen:

- Geschlecht
  - Männlich (m)
  - Weiblich (f)
- Primärtumorlokalisation
  - Haut (Kodierungszahl 1)
  - Schleimhaut (Kodierungszahl 2)
  - Uvea (Kodierungszahl 3)
  - Unbekannter Primärtumor (Kodierungszahl 4)
- BRAF-Genotyp
  - Wildtyp (Kodierungszahl 0)
  - BRAF-Mutation V600E (Kodierungszahl 1)
  - Nicht untersucht (Kodierungszahl 2)
- Wirkstoffe (Erstlinientherapie)
  - Nivolumab (Kodierungszahl 1)
  - Pembrolizumab (Kodierungszahl 2)
  - Ipilimumab/Nivolumab (Kodierungszahl 3)
- Dosierung (Erstlinientherapie)
  - 2 mg/kg (Kodierungszahl 1)
  - 3 mg/kg (Kodierungszahl 2)
  - 3 mg/kg / 1mg/kg (Kodierungszahl 3)
- M-Stadium nach AJCC 2017 bei Therapiestart (Erstlinientherapie)
  - M0 (Kodierungszahl 0)
  - M1a (Kodierungszahl 1)
  - M1b (Kodierungszahl 2)
  - M1c (Kodierungszahl 3)
  - M1d (Kodierungszahl 4)
- Vorhandensein von Hirnmetastasen bei Therapiestart (Erstlinientherapie)
  - Nein (Kodierungszahl 0)
  - Ja (Kodierungszahl 1)

- Anzahl involvierter Organlokalisationen bei Therapiestart (Erstlinientherapie)
  - <3 (Kodierungszahl 0)
  - ≥3 (Kodierungszahl 1)
- Vorliegen einer erhöhten Serum-LDH bei Therapiestart (Erstlinientherapie)
  - Nein (Kodierungszahl 0)
  - Ja (Kodierungszahl 1)
- Bestes Therapieansprechen
  - CR (Kodierungszahl 1)
  - PR (Kodierungszahl 2)
  - SD (Kodierungszahl 3)
  - PD (Kodierungszahl 4)
  - Kein Staging erfolgt (Kodierungszahl 5)
- Progress
  - Ja (Kodierungszahl 1)
  - Nein (Kodierungszahl 2)
  - Kein Staging erfolgt (Kodierungszahl 3)
- Anatomische Lokalisation des Progresses (Erstlinientherapie)
  - Gehirnmetastasen (Kodierungszahl 1)
  - Extrakranielle Metastasen (Kodierungszahl 2)
  - Gehirn- und extrakranielle Metastasen (Kodierungszahl 3)
- Progress neuer oder bestehender Läsionen (Erstlinientherapie)
  - Neue Läsion (Kodierungszahl 1)
  - Bestehende Läsion (Kodierungszahl 2)
  - Neue und bestehende Läsion (Kodierungszahl 3)
- Therapiefortführung trotz Progress (Erstlinientherapie)
  - Nein (Kodierungszahl 0)
  - Ja (Kodierungszahl 1)
- Grund für Beendigung der Therapie
  - Nebenwirkungen (Kodierungszahl 1)
  - AZ-Verschlechterung (Kodierungszahl 2)
  - PD (Kodierungszahl 3)
  - CR (Kodierungszahl 4)
  - PR (Kodierungszahl 5)
  - SD (Kodierungszahl 6)
  - Therapie noch nicht beendet (Kodierungszahl 7)



- Nicht dokumentiert (Kodierungszahl 8)
- Erfolgen einer systemischen Zweitlinientherapie
  - Nein (Kodierungszahl 0)
  - Ja (Kodierungszahl 1)
- Art der Zweitlinientherapie
  - Chemotherapie (Kodierungszahl 1)
  - Immunonkologische Therapie (Kodierungszahl 2)
  - Zielgerichtete Therapie (Kodierungszahl 3)
- Wirkstoffe (Zweitlinientherapie)
  - Dacarbazin (Kodierungszahl 1)
  - Carboplatin/Paclitaxel (Kodierungszahl 2)
  - Trofosamid (Kodierungszahl 3)
  - Ipilimumab (Kodierungszahl 4)
  - Nivolumab (Kodierungszahl 5)
  - Dabrafenib/Trametinib (Kodierungszahl 6)
  - Vemurafenib/Cobimetinib (Kodierungszahl 7)
- Begleitende Therapie zur Erst- oder Zweitlinientherapie
  - Nein (Kodierungszahl 0)
  - Ja (Kodierungszahl 1)
- Art der begleitenden Therapie
  - Chirurgische Resektion (Kodierungszahl 1)
  - Bestrahlung (Kodierungszahl 2)
  - Chirurgische Resektion und Bestrahlung (Kodierungszahl 3)
- Bestrahlte Lokalisationen
  - Gehirn (Kodierungszahl 1)
  - Knochen (Kodierungszahl 2)
  - Haut (Kodierungszahl 3)
  - Weichteile (Kodierungszahl 4)
  - Lymphknoten (Kodierungszahl 5)
  - Parotis (Kodierungszahl 6)
  - Magenfundus (Kodierungszahl 7)
- CR zu Beobachtungsende
  - Nein (Kodierungszahl 0)
  - Ja (Kodierungszahl 1)

### 3.11. Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenerfassung und -auswertung wurden die Programme Excel® von Microsoft® und SPSS® Version 25 verwendet. Die Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Unterstützung des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte pseudonymisiert. Es erfolgte zuerst die systematische Beschreibung der erhobenen Daten anhand von deskriptiver Statistik, gefolgt von der Durchführung von statistischen Tests.

Für qualitative Merkmale wurden relative und absolute Häufigkeiten berechnet. Die statistische Beschreibung quantitativer Merkmale erfolgte anhand der Lagemaße Median und Mittelwert sowie anhand des Streuungsmaßes der Standardabweichung.

Die Überprüfung statistischer Hypothesen erfolgte mit Hilfe von Kreuztabellen (Chi-Quadrat-Tests) und nichtparametrischen Tests (beispielsweise Mann-Whitney-Tests). Um die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Größen zu beurteilen, wurden Korrelationskoeffizienten berechnet. Der Koeffizient nach Spearman wurde für die Beschreibung von Abhängigkeiten mindestens ordinalskaliertter Merkmale herangezogen. Zur Einstufung der Bedeutsamkeit eines Zusammenhangs bei signifikanter Korrelation erfolgte die Interpretation des Korrelationskoeffizienten anhand der Einteilung von Cohen aus dem Jahre 1992 (Cohen, 1992). Zur statistischen Analyse von Überlebensdaten wurden der Log-Rank-Test sowie Kaplan-Meier-Kurven verwendet.

Die Baseline-LDH wurde analysiert in Hinblick auf Zusammenhänge mit anderen erhobenen Parametern. Dabei wurde die Serum-LDH sowohl als qualitatives als auch als quantitatives Merkmal in die statistische Testung miteinbezogen. Bei übereinstimmenden Ergebnissen in beiden Analysearmen wird nur das Ergebnis der Untersuchung mit der Serum-LDH als normwertig versus erhöht angegeben.

$P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Streu-, Balken-, Kreisdiagrammen und Box-Plots.

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der Datenauswertung vorgestellt. In dem Zeitraum vom 01.05.2016 bis zum 22.12.2018 wurde bei 51 Patienten mit inoperabel metastasiertem malignem Melanom im Stadium III oder IV nach AJCC 2017 eine systemische Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes eingeleitet. Unter den 51 untersuchten Patienten fanden sich 29 männliche (56,9%) sowie 22 weibliche (43,1%) Patienten.

## 4.1. Ausgangsmerkmale

### 4.1.1. Erstdiagnosezeitpunkt

Das Alter bei Erstdiagnose des malignen Melanoms (ED) lag im Mittel bei 64 Jahren (Median = 66) mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Der jüngste Patient des Kollektivs war zum Erstdiagnosezeitpunkt 37 Jahre alt, der älteste 87. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose der Melanomerkrankung

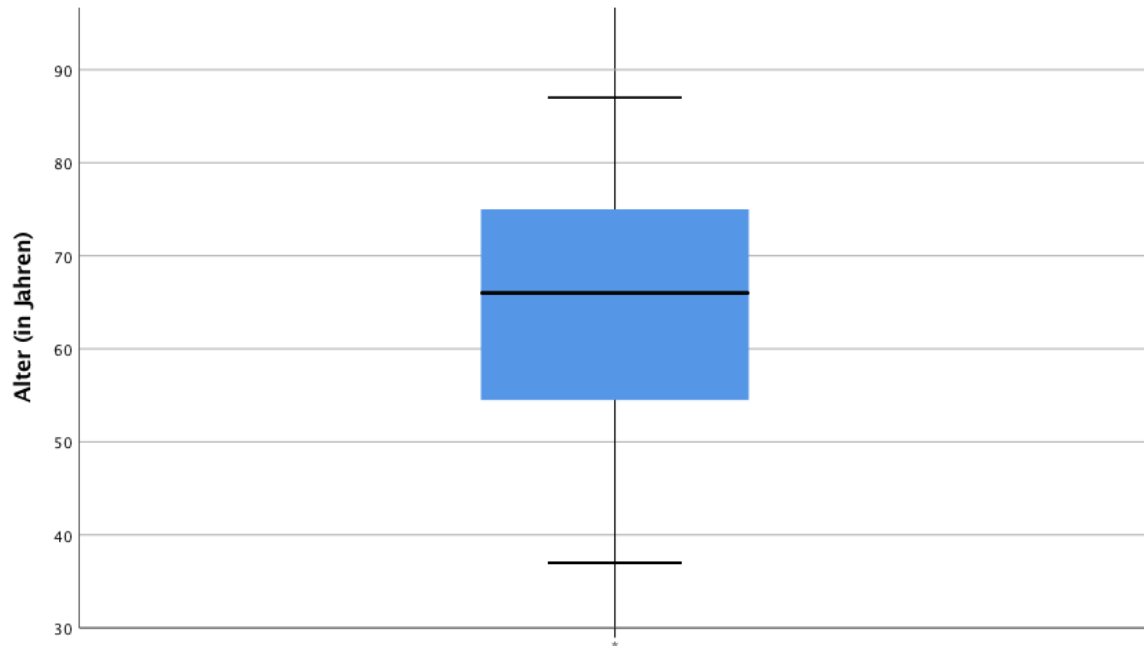


Abb. 1: Boxplot, Alter bei Erstdiagnose der Melanomerkrankung

Das Alter bei Erstdiagnose „Stadium IV“ bzw. „inoperables Stadium III“ lag im Mittel bei 67 Jahren (Median = 69) mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Der jüngste Patient war zum genannten Zeitpunkt 38 Jahre alt, der älteste 87. Diese Altersverteilung zeigt Abbildung 2.

Abbildung 2: Alter bei Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung

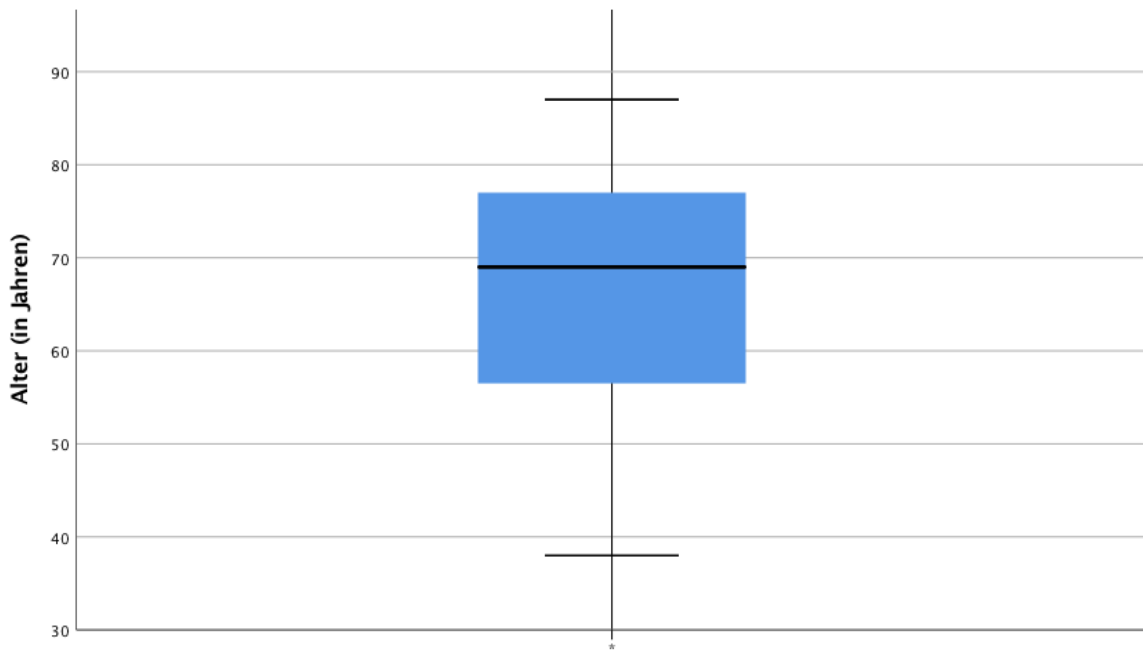


Abb. 2: Boxplot, Alter bei Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Erstdiagnose der Melanomerkrankung und erstmaliger Diagnose „Stadium IV“ bzw. „inoperables Stadium III“ betrug 2,9 Jahre (Median = 1,0) mit einer Standardabweichung von 3,9 Jahren. Der längste Zeitraum hatte eine Dauer von 19,0 Jahren. In 5 Fällen bestand die Erstdiagnose des Melanoms in der Erstdiagnose einer fernmetastasierten Erkrankung (Stadium IV). Die Verteilung der Zeiträume zwischen ED und Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung gibt Abbildung 3 wieder.

Abbildung 3: Zeitraum zwischen ED und Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung

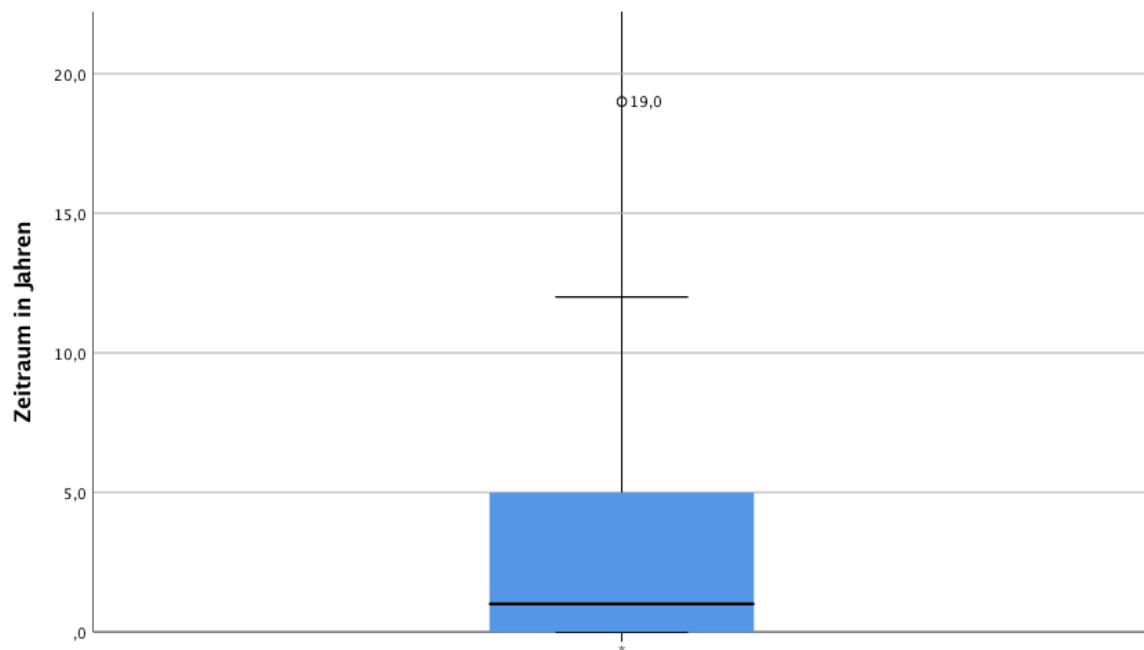


Abb. 3: Boxplot, Zeitraum in Jahren zwischen ED und Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung

#### 4.1.2. Primärtumorlokalisation

Die Verteilung der Lokalisation des Primärtumors der 51 untersuchten Patienten ist in Abbildung 4 dargestellt und ist wie folgt: Zu 80,4% (41/51) fand sich der Primärtumor in der Haut. Bei den übrigen 19,6% (10/51) der Patienten war der Primarius unbekannt, in diesen Fällen ist am ehesten von komplett regressiven kutanen Primärmelanomen auszugehen.

Abbildung 4: Verteilung der Primärtumorlokalisation

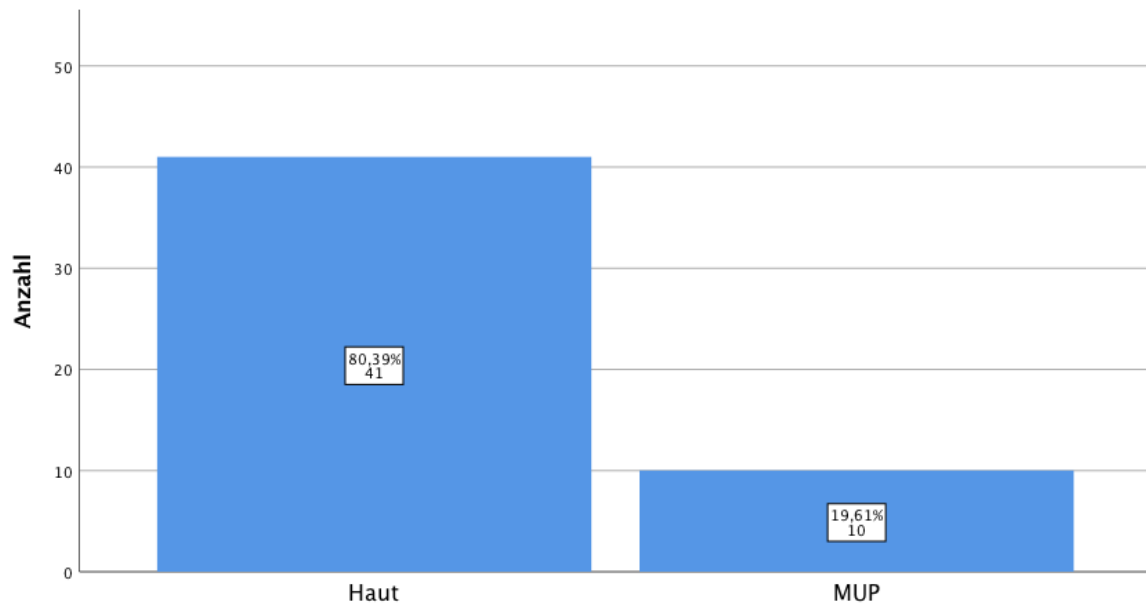


Abb. 4: Balkendiagramm, Verteilung der Primärtumorlokalisation, Angaben in Anzahl und Prozent

#### 4.1.3. BRAF-Genotyp

Das untersuchte Kollektiv zeigte folgende Verteilung des BRAF-Genotyps: Die BRAF-Mutationsanalyse ergab bei 82,4% (42/51) der Patienten das Vorliegen einer Wildtyp-Sequenz in BRAF (BRAF wt) und bei 15,7% (8/51) einer BRAF-Mutation V600E. In einem Fall wurde der BRAF-Mutationsstatus nicht untersucht (2,0%, 1/51).

## **4.2. Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren**

### **4.2.1. Therapiebeginn**

Durchschnittlich vergingen zwischen Erstdiagnose „Stadium IV“ bzw. „inoperables Stadium III“ und Beginn der Therapie 148 Tage (Median = 41). Die Standardabweichung lag bei 402, der kürzeste Zeitraum bei 6 und der längste bei 2669 Tagen.

### **4.2.2. Bedingungen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns**

#### **4.2.2.1. Tumorstadium**

15,7% (8/51) der untersuchten Patienten befanden sich zu Beginn der Therapie in einem inoperablen Stadium III und damit in Tumorstadium M0. Bei den übrigen 43 Patienten lag zu jenem Zeitpunkt ein Stadium IV vor – zu 3,9% (2/51) M-Stadium M1a, zu 21,6% (11/51) M1b und zu jeweils 29,4% (15/51) M1c und M1d. Die Verteilung des M-Stadiums ist auch in Abbildung 5 wiedergegeben.



Abbildung 5: Verteilung des M-Stadiums nach AJCC 2017 bei Therapiestart

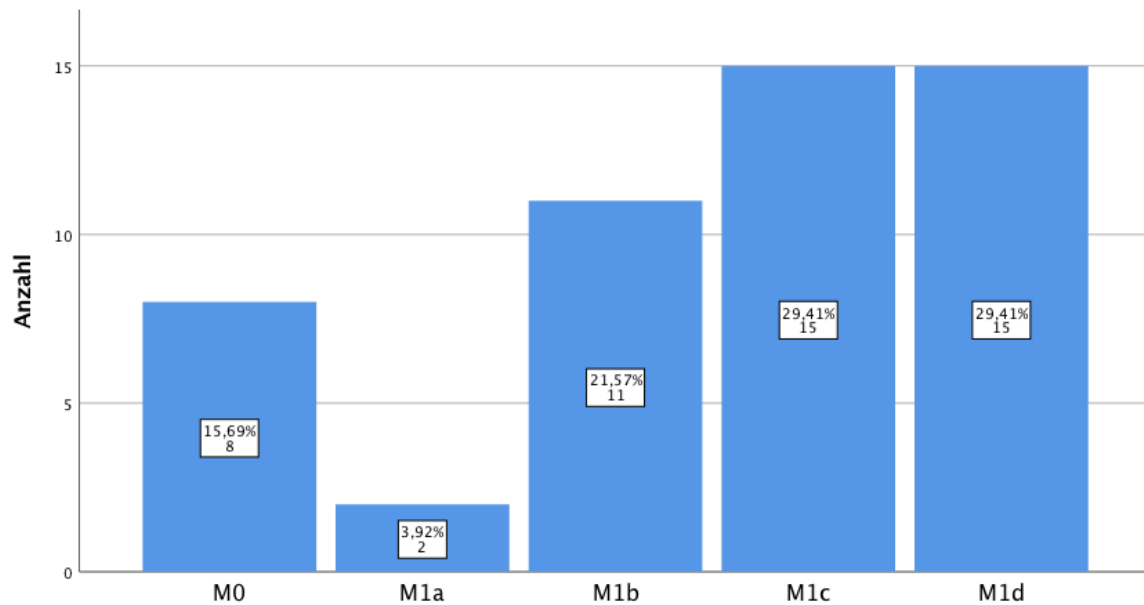


Abb. 5: Balkendiagramm, Verteilung des M-Stadiums nach AJCC 2017 bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Die Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und M-Stadium waren nicht signifikant ( $p=0,006$ , exakter Test nach Fisher).

#### 4.2.2.2. Vorhandensein von Hirnmetastasen

Wie auch 4.2.2.1. sowie Abbildung 6 zu entnehmen, waren zu Therapiebeginn bei 29,4% (15/51) der untersuchten Patienten Hirnmetastasen diagnostiziert, bei 70,6% (36/51) hingegen nicht.

Abbildung 6: Vorliegen von Hirnmetastasen bei Therapiestart

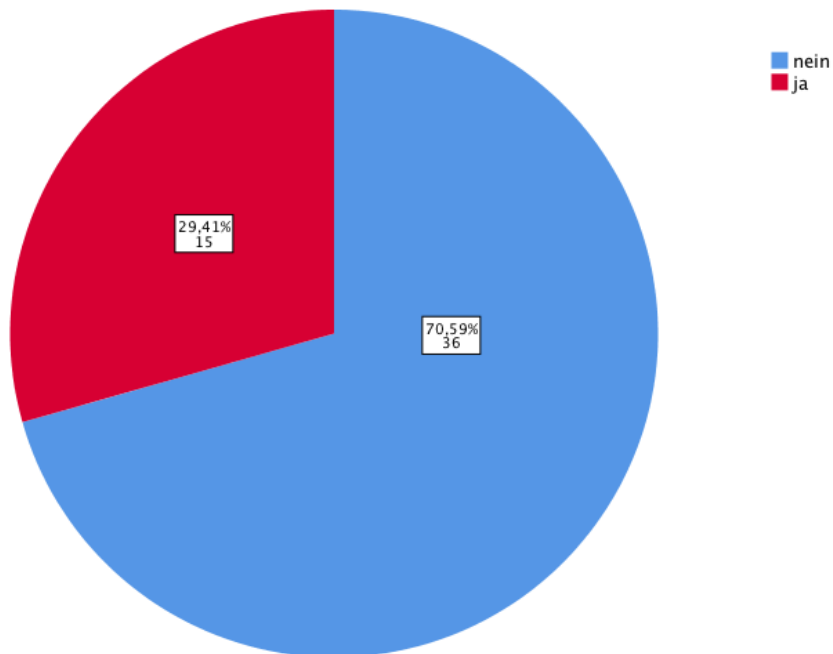


Abb. 6: Kreisdiagramm, Vorliegen von Hirnmetastasen bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Vorliegen von Hirnmetastasen festgestellt werden ( $p=0,356$ , Chi-Quadrat nach Pearson).

#### 4.2.2.3. Anzahl involvierter Organlokalisationen

Metastasen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren an folgenden Lokalisationen dokumentiert gewesen und wurden in Folge berücksichtigt:

- Haut
- Weichteilgewebe
- Lymphknoten
- Lunge
- Pleura
- Perikard
- Leber
- Nebenniere
- Knochen
- Magen

- Pankreas
- Ovar
- Gehirn

Bei 52,9% (27/51) der Patienten waren weniger als drei verschiedene Organlokalisationen von Metastasen des malignen Melanoms betroffen, bei 47,1% (24/51) waren es drei oder mehr als drei. Diese Verteilung gibt Abbildung 7 wieder.

Abbildung 7: Anzahl involvierter Organlokalisationen bei Therapiestart

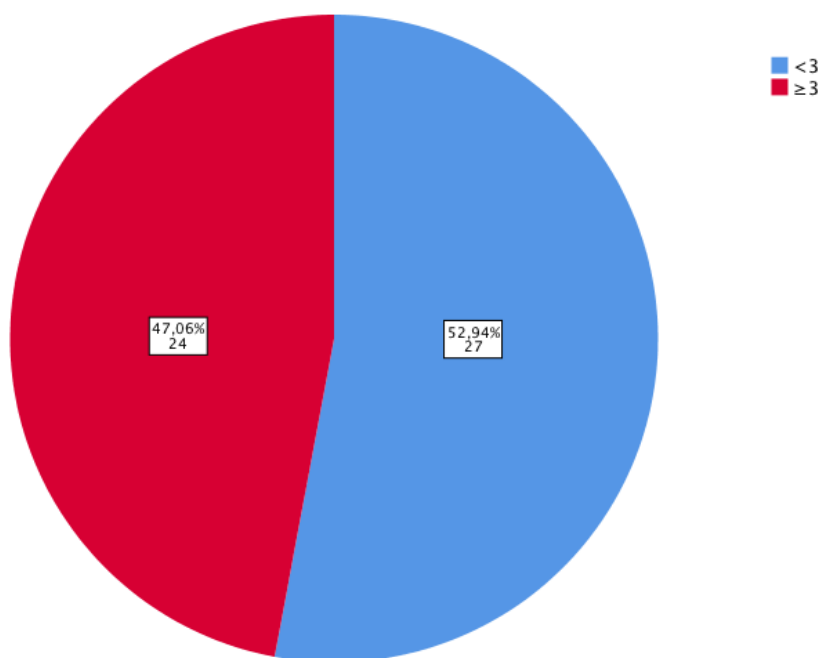


Abb. 7: Kreisdiagramm, Anzahl involvierter Organlokalisationen bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Serum-LDH je nach Anzahl involvierter Organlokalisationen ( $p=0,002$ , Chi-Quadrat nach Pearson).

#### 4.2.2.4. Serum-Laktatdehydrogenase

Die Serum-LDH lag im Mittel bei 339 U/l (Median = 277) mit einer Standardabweichung von 226 U/l. Der niedrigste gemessene Wert betrug 166, der höchste 1364 U/l. Die Verteilung der Werte zeigt Abbildung 8.

Abbildung 8: Serum-LDH bei Therapiestart

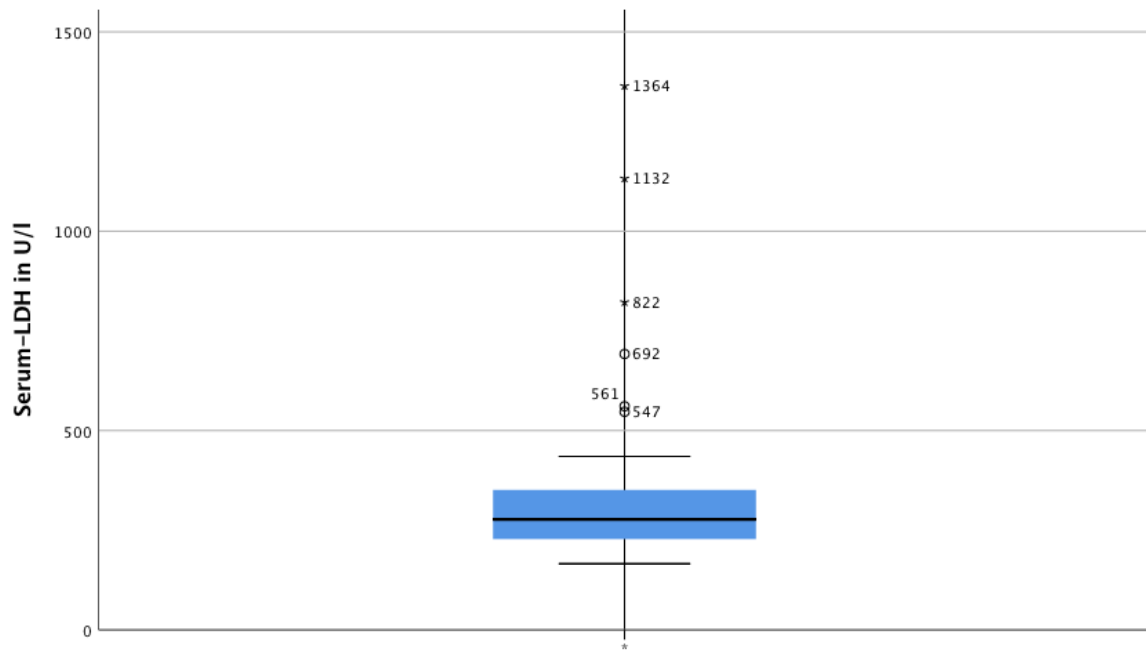


Abb. 8: Boxplot, Serum-LDH bei Therapiestart in U/l

Unter Berücksichtigung der jeweils geltenden Referenzwerte war die letzte gemessene Serum-LDH vor Therapiebeginn in 47,1% (24/51) der Fälle erhöht, in 52,9% (27/51) lag keine Erhöhung der Serum-LDH über den Referenzwert hinaus vor. Diese Verteilung ist in Abbildung 9 veranschaulicht.

Abbildung 9: Vorliegen einer normwertigen bzw. erhöhten Serum-LDH bei Therapiestart

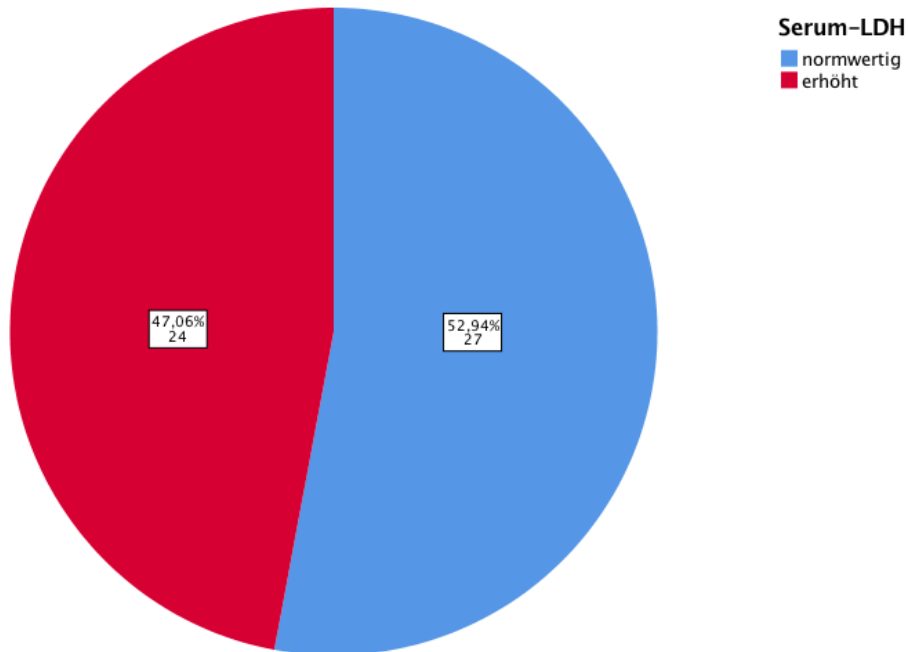


Abb. 9: Kreisdiagramm, Vorliegen einer normwertigen bzw. erhöhten Serum-LDH bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

#### 4.2.3. Therapieansprechen

Im Zuge des Stagings war das beste Ansprechen auf die Therapie zu 13,7% (7/51) CR, zu 17,6% (9/51) PR, zu 9,8% (5/51) SD und zu 33,3% (17/51) PD. Bei 25,5% (13/51) der Patienten erfolgte während der Therapie kein Staging. Die Verteilung des besten Therapieansprechens stellt Abbildung 10 dar.

In 13 Fällen erfolgte während der Therapie deswegen kein Staging, weil die jeweiligen Therapien noch vor den ersten geplanten bildgebenden Untersuchungen beendet wurden. 46,2% (6/13) dieser Therapien wurden aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, 23,1% (3/13) aufgrund des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen und 15,4% (2/13) aufgrund einer wenige Tage nach der letzten Gabe festgestellten PD terminiert. Bei 15,4% (2/13) dieser Patienten war der Grund für die Beendigung der Therapie nicht dokumentiert.

Für die 51 untersuchten Checkpointinhibitorthérapien in der Erstlinie berechnete sich eine DCR von 41,18% (21/51). Die Verteilung des Ansprechens ist in Abbildung 11 gezeigt.

Abbildung 10: Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Erstlinientherapie

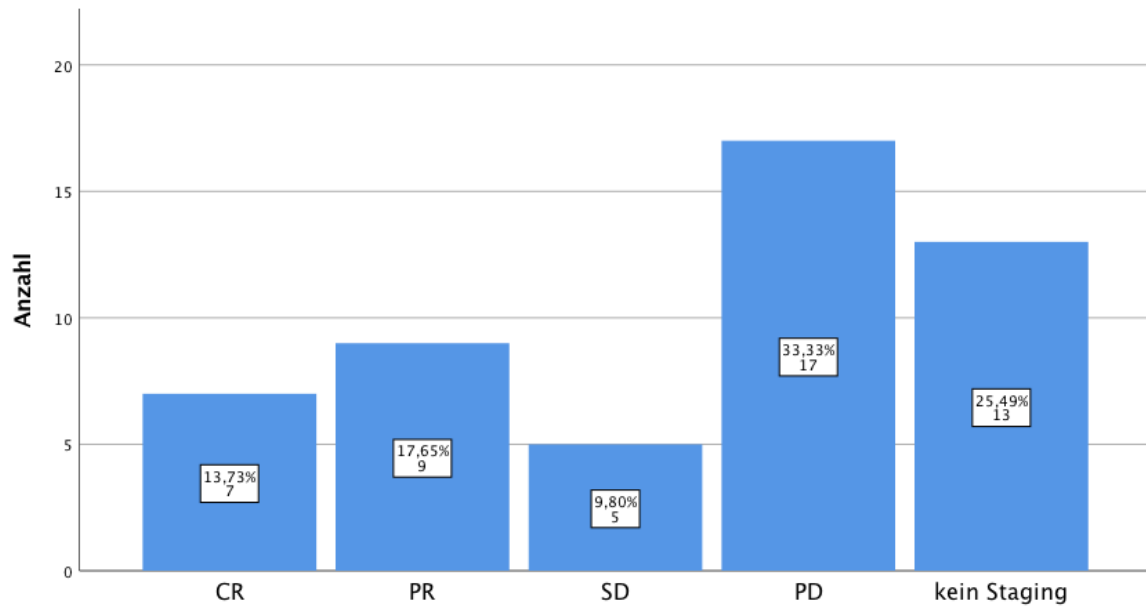


Abb. 10: Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Erstlinientherapie, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 11: Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie

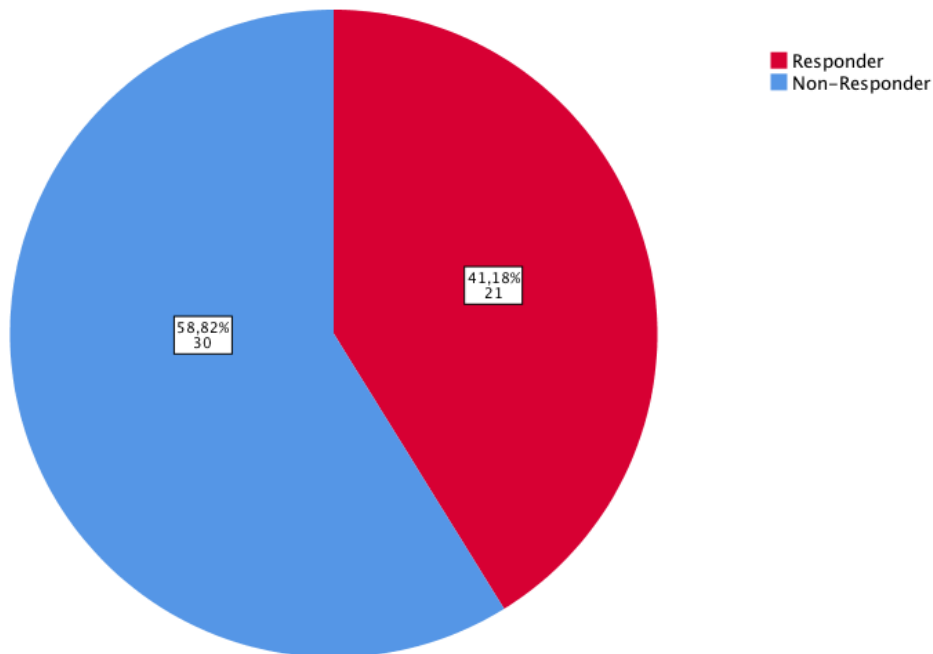


Abb. 11: Kreisdiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie, Angaben in Anzahl und Prozent

Die statistische Testung von n=51 ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapieansprechen ( $p=0,777$ , Chi-Quadrat nach Pearson). Ebenso lieferten die Hypothesenprüfungen nur der 39 Patienten mit zu Beobachtungsende beendeter Erstlinientherapie ( $p=0,745$ , exakter Test nach Fisher) und der 12 Patienten mit damals nicht beendeter Therapie keine signifikanten Ergebnisse (6 mit normwertiger und 6 mit erhöhter Serum-LDH, DCR 12/12).

Zwischen Therapiebeginn und bestem Ansprechen (n=38) vergingen im Durchschnitt 104 Tage (Median = 75) mit einer Standardabweichung von 84 Tagen. Der kürzeste Zeitraum erstreckte sich über 25, der längste über 491 Tage. Der Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Zeitraum bis zum besten Ansprechen war nicht signifikant ( $p=0,399$ , Mann-Whitney-Test).

Überdies sprach kein Patient mit einer Serum-LDH >561 U/l auf die Erstlinientherapie mit checkpointinhibierenden Antikörpern an, siehe hierzu Abbildung 12.

Abbildung 12: Serum-LDH je nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie

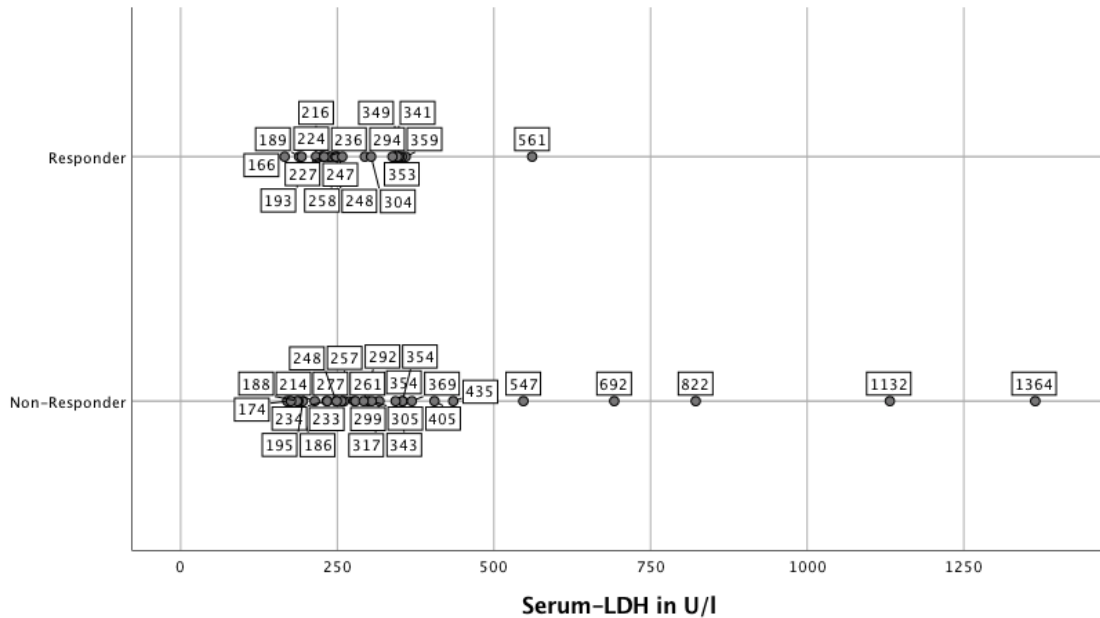


Abb. 12: Streudiagramm, Serum-LDH in U/l je nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie

Unter den 30 Respondern erhielten 7 Patienten Nivolumab, 11 Pembrolizumab und 3 Ipilimumab kombiniert mit Nivolumab. Die Anteile der einzelnen verwendeten Immuntherapeutika an den 21 Non-Respondern waren wie folgend: In 7 Fällen kam Nivolumab, in 17 Pembrolizumab und in 6 die Kombinationstherapie zum Einsatz. Die Verteilung des Ansprechens je nach eingesetzten Substanzen wird in einem Balkendiagramm in Abbildung 13 dargestellt. Auch die Hypothesenprüfung des Ansprechens in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe zeigte keine signifikanten Zusammenhänge ( $p=0,740$ , exakter Test nach Fisher).



Abbildung 13: Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie je nach Wirkstoffen

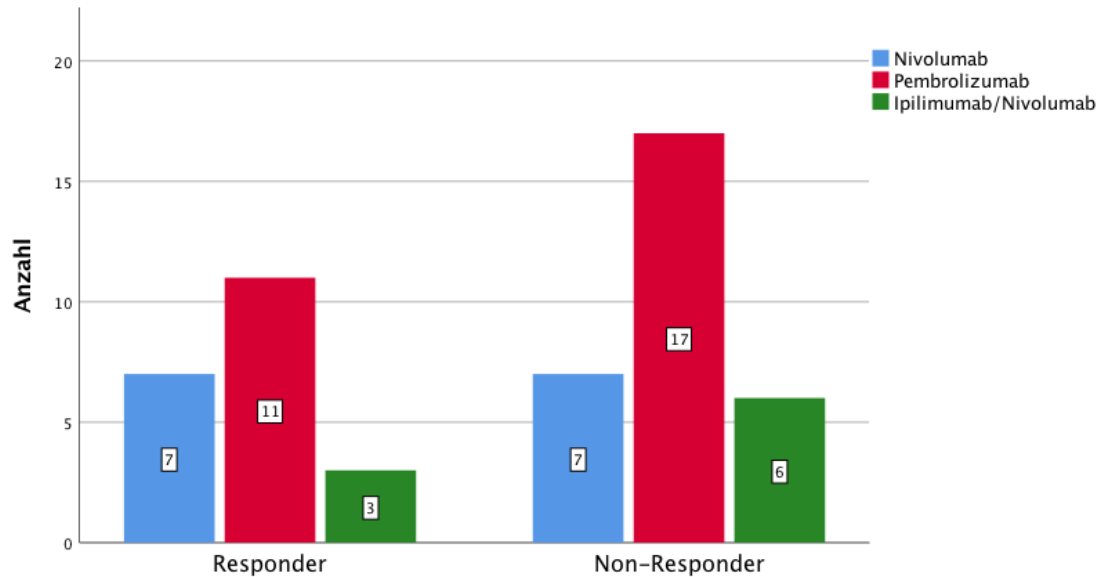


Abb. 13: Gruppiertes Balkendiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie je nach Wirkstoffen, Angaben in Anzahl

Gesondert für die 15 Patienten, deren Melanom zu Therapiebeginn zerebral metastasiert gewesen war, errechnete sich eine DCR von 40,00% (6/15). Im Vergleich dazu sprachen in den Fällen, bei denen zu Beginn der Erstlinientherapie keine Hirnmetastasen diagnostiziert gewesen waren, 41,67% (15/36) an.

Unter den 15 Patienten mit zu Beginn der Erstlinientherapie hirnmetastasiertem Melanom war die Verteilung des Ansprechens je nach verwendeten Wirkstoffen wie in Abbildung 14 gezeigt. Unter den 6 Respondern erhielten 4 Patienten Nivolumab (4/5, 80,0%) sowie 2 Patienten Pembrolizumab (2/6, 33,3%). Kein Patient, bei dem die Kombinationstherapie zum Einsatz kam, sprach auf die Therapie an (0/4, 0,0%). Es konnte kein signifikanter Unterschied im Ansprechen je nach eingesetzten Wirkstoffen (Nivolumab versus Pembrolizumab versus Kombinationstherapie) festgestellt werden ( $p=0,053$ , exakter Test nach Fisher).

Abbildung 14: Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie je nach Wirkstoffen für Patienten mit zu Therapiebeginn zerebral metastasiertem Melanom

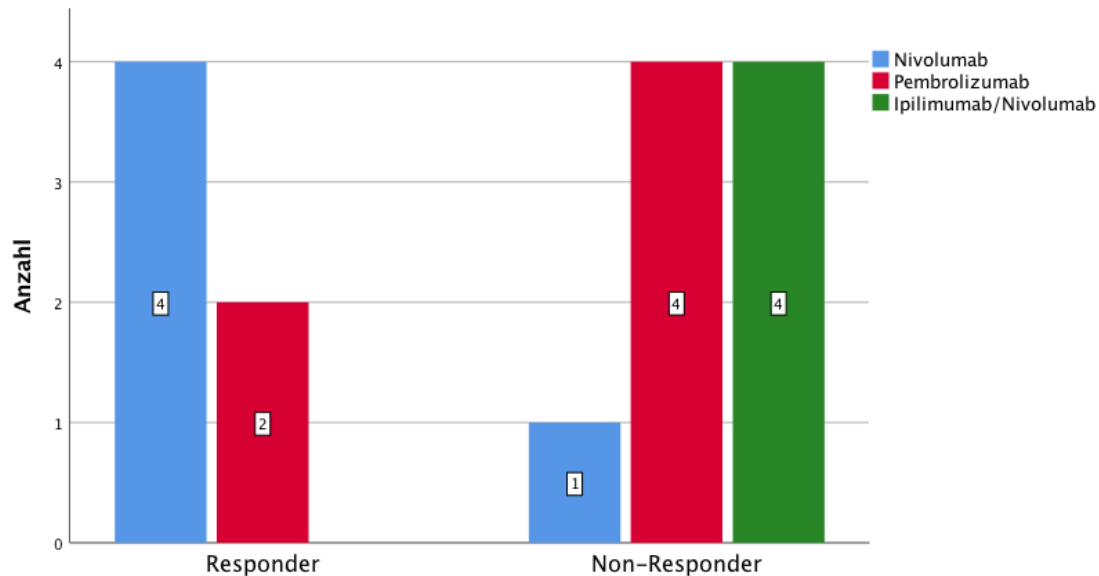


Abb. 14: Gruppieretes Balkendiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie je nach Wirkstoffen (n=15), Angaben in Anzahl

Die Hypothesenprüfung in Hinblick auf das Ansprechen je nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zeigte keinen Zusammenhang ( $p=1,000$ , Chi-Quadrat nach Pearson). Außerdem war der Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen, separat analysiert für  $n=15$ , nicht signifikant ( $p=0,136$ , exakter Test nach Fisher).

DCR je nach Therapiebeendigungsstatus zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes lagen bei 23,08% (9/39) für beendete und bei 100,00% (12/12) für nicht beendete Erstlinientherapien.

#### 4.2.4. Therapiefortführung trotz Progress

In 17 Fällen wurde eine Therapie trotz Nachweis eines Krankheitsprogresses in der Bildgebung im Sinne eines TBP fortgeführt.

Das beste Ansprechen auf das TBP ist in Abbildung 15 dargestellt und war am häufigsten, zu 35,3% (6/17), PD. Bei 17,6% (3/17) der Patienten war es PR, bei 11,8% (2/17) SD und

bei 5,9% (1/17) CR. In 29,4% (5/17) der Fälle erfolgte im Zeitraum von Therapiefortführung bis Therapieende kein Staging.

Abbildung 15: Verteilung des bestes Therapieansprechens auf die Therapiefortführung trotz Progress

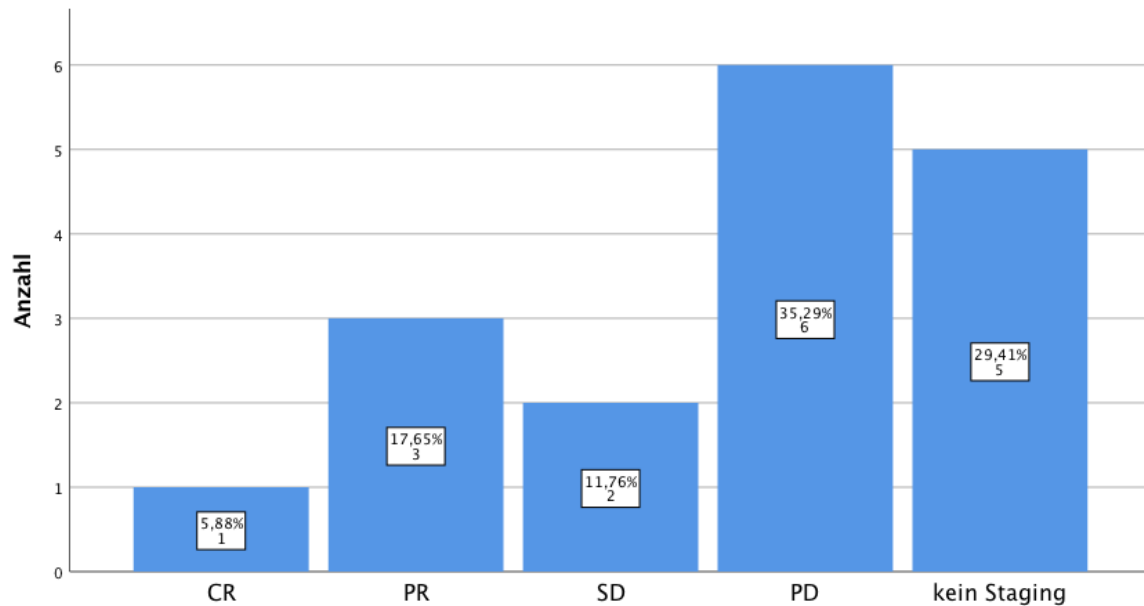


Abb. 15: Balkendiagramm, Verteilung des bestes Therapieansprechens auf die Therapiefortführung trotz Progress, Angaben in Anzahl und Prozent

Der Zeitraum zwischen Nachweis des Progresses und bestem Ansprechen (n=12) betrug im Mittel 87 Tage (Median = 76) mit einer Standardabweichung von 38 Tagen. Im kürzesten Fall vergingen 58, im längsten 181 Tage.

Das Ansprechen auf das TBP wird in einem Kreisdiagramm in Abbildung 16 veranschaulicht, die entsprechende DCR beläuft sich auf 35,29% (6/17).

Abbildung 16: Verteilung des Ansprechens auf die Therapiefortführung trotz Progress

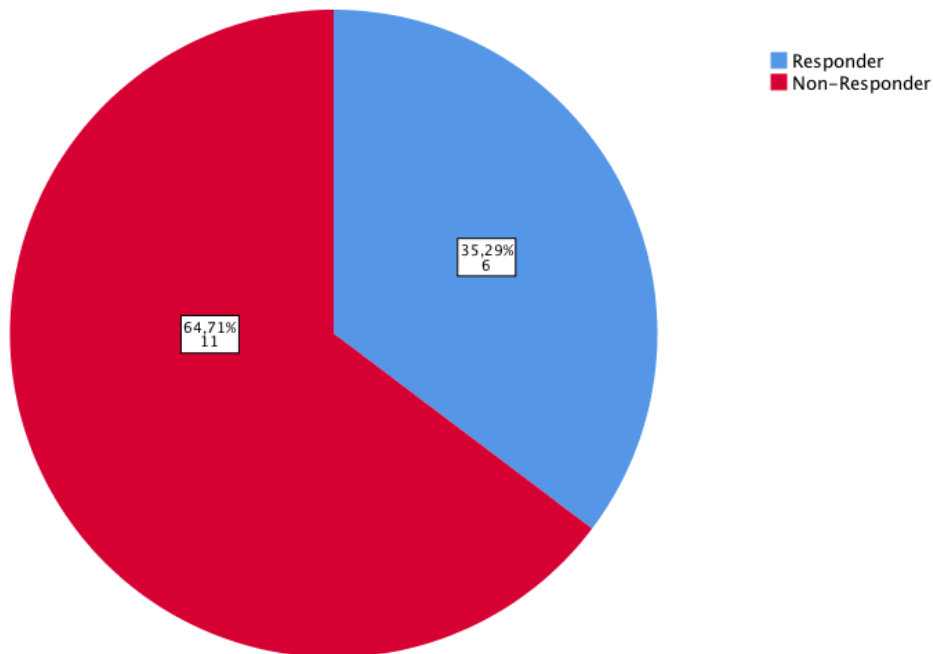


Abb. 16: Kreisdiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Therapiefortführung trotz Progress, Angaben in Anzahl und Prozent

Die durchschnittliche Dauer des TBP, betrachtet als der Zeitraum zwischen Progressnachweis und Therapieende, betrug 136 Tage (Median = 76) mit einer Standardabweichung von 93 Tagen. Der kürzeste Zeitraum erstreckte sich über 48, der längste über 345 Tage. Anzumerken ist, dass es sich bei 4 der 17 Fälle um am letzten Tag der Datenerhebung nicht beendete Erstlinientherapien handelt, in diesen Fällen markiert der 22.12.2018 das Ende der Therapie.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und Ansprechen (0,644, exakter Test nach Fisher) und zwischen Serum-LDH und Dauer des TBP ( $p=1,000$ , Mann-Whitney-Test) festgestellt werden.

#### 4.2.5. Progress

Bei 60,8% (31/51) der Patienten ereignete sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Progress der Erkrankung. In 29,4% (15/51) der Fälle wurde zu keinem Zeitpunkt PD festgestellt, in 9,8% (5/51) erfolgte während des gesamten beobachteten Zeitraums kein

Staging. Die Verteilung der Verzeichnung eines Krankheitsprogresses ist in Abbildung 17 beschrieben.

Abbildung 17: Nachweis eines Krankheitsprogresses im beobachteten Zeitraum

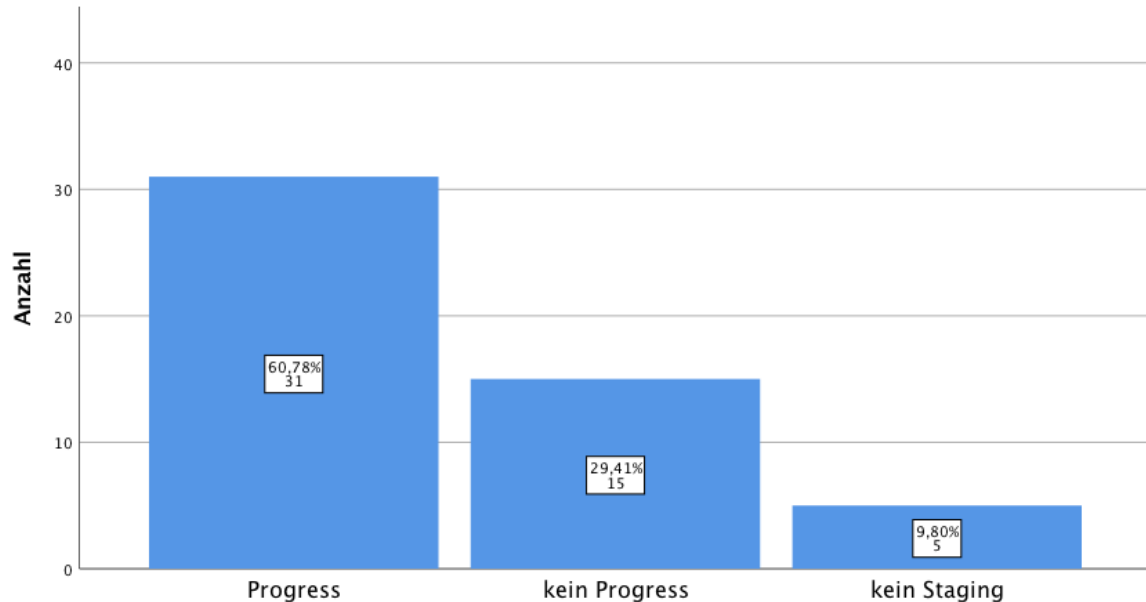


Abb. 17: Balkendiagramm, Nachweis eines Krankheitsprogresses im beobachteten Zeitraum, Angaben in Anzahl und Prozent

Es waren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und Auftreten eines Progresses feststellbar, weder unter Einbezug der Patienten, bei denen zu keinem Zeitpunkt ein Staging erfolgt worden war (kein Progress versus Progress/kein Staging,  $n=51$ ;  $p=0,554$ , Chi-Quadrat nach Pearson) noch unter deren Ausschluss (kein Progress versus Progress,  $n=46$ ;  $p=0,754$ , Chi-Quadrat nach Pearson).

#### 4.2.5.1. Lokalisation des Progresses

Der Progress war in 12,9% (4/31) der Fälle im Gehirn lokalisiert, in 64,5% (20/31) handelte es sich um extrakranielle Metastasen, in 22,6% (7/31) fanden sich sowohl Gehirn- als auch extrakranielle Metastasen.

In 22,6% (7/31) der Fälle bestand der Progress im Auftreten neuer Läsionen, in 9,7% (3/31) waren bestehende Läsionen progredient, in 67,7% (21/31) sowohl neue als auch bestehende.

Die Hypothesenprüfungen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und Progresslokalisation (n=31), nicht in der Unterscheidung der anatomischen Lokalisationen (p=0,277, exakter Test nach Fisher) und auch nicht in der Differenzierung zwischen neuen und bestehenden Metastasen (p=1,000, exakter Test nach Fisher).

#### 4.2.5.2. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit der 31 im beobachteten Zeitraum progredienten Patienten wird in Abbildung 18 dargestellt und lag im Mittel bei 81 Tagen (Median = 69) mit einer Standardabweichung von 78 Tagen. Minimal vergingen 12, maximal 461 Tage.

Abbildung 18: Progressionsfreie Überlebenszeit

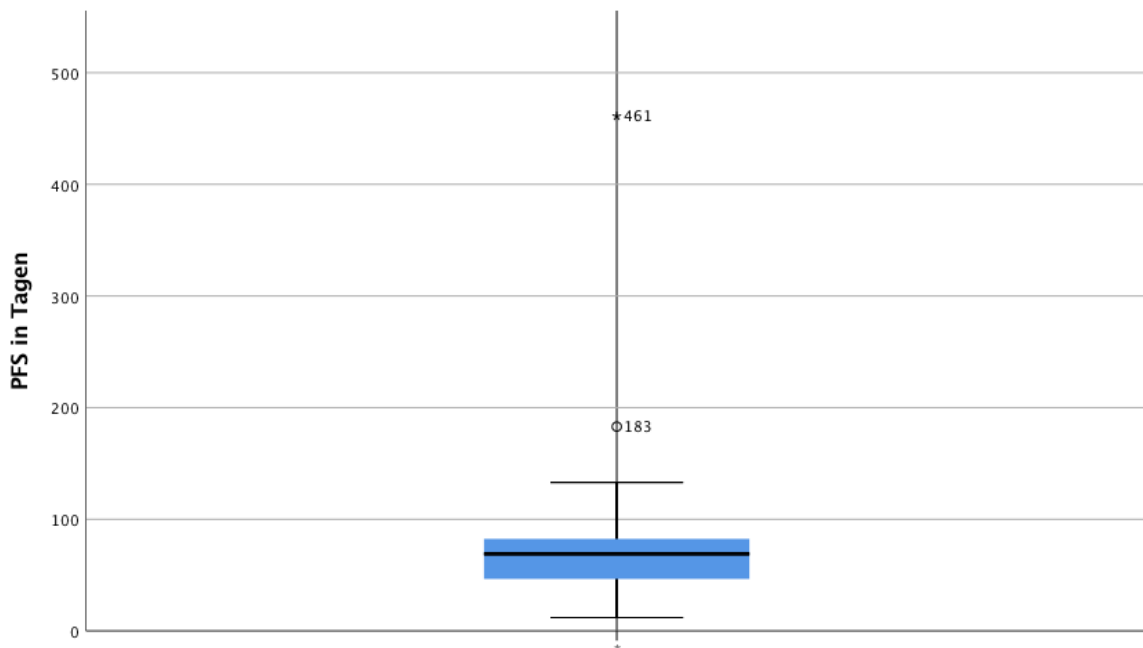


Abb. 18: Boxplot, Progressionsfreie Überlebenszeit in Tagen (n=31)

Im Folgenden wurde das progressionsfreie Überleben je nach Baseline-Status der Serum-LDH untersucht.

## Progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-Laktatdehydrogenase

In Abbildung 19 wird die progressionsfreie Überlebenszeit grafisch abgebildet, je nachdem, ob die Serum-LDH zu Beginn der Therapie normwertig oder erhöht war. Die Analyse nach Kaplan-Meier ergab eine signifikant verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit für Patienten mit bei Therapiestart normwertiger Serum-LDH ( $p=0,005$ , Log-Rank-Test).

Abbildung 19: Progressionsfreie Überlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH

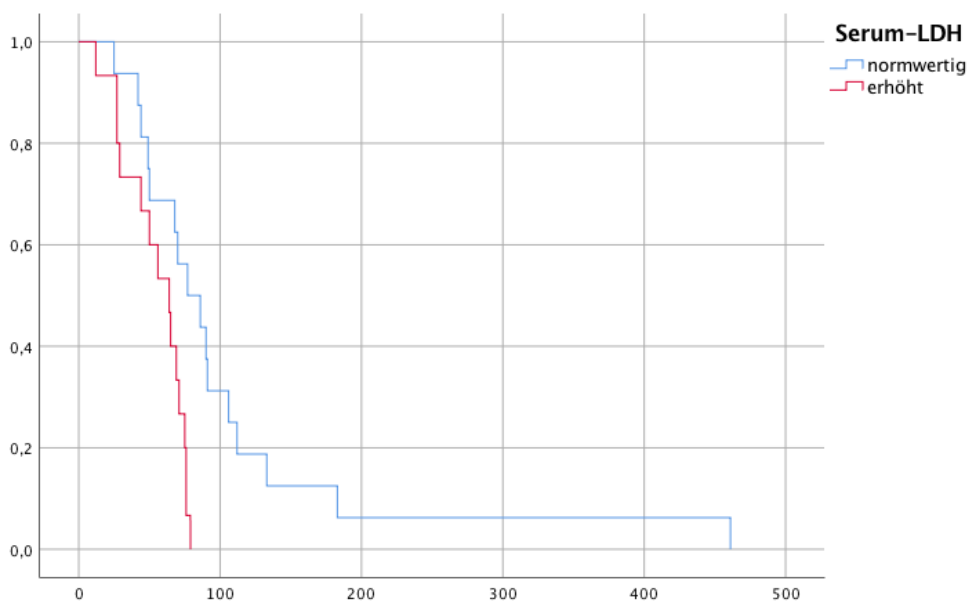


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der progressionsfreien Überlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH ( $n=31$ ); y-Achse = Anteil der progressionsfreien Patienten, x-Achse = progressionsfreie Überlebenszeit in Tagen

## Mittlere progressionsfreie Überlebenszeit

Tabelle 7 zeigt den Mittelwert der progressionsfreien Überlebenszeit einerseits für Patienten mit zu Therapiebeginn normwertiger Serum-LDH und andererseits für Patienten mit erhöhter Baseline-LDH. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit lag bei Patienten mit normwertiger Serum-LDH bei 105 Tagen im Vergleich zu 55 Tagen bei Patienten mit erhöhter Serum-LDH ( $p=0,005$ , Log-Rank-Test).

Tabelle 7: Mittlere progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-LDH

Serum-LDH	Mittelwert		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
Normwertig	105,438	25,663	55,138	155,737
Erhöht	54,667	5,661	43,572	65,762
Gesamt	80,871	14,094	53,246	108,496

Tab. 7: Mittlere progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-LDH (n=31)

### Mediane progressionsfreie Überlebenszeit

Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit stellt den Zeitpunkt dar, an dem 50% der untersuchten Patienten progredient waren. Dieser lag bei Patienten mit normwertiger Serum-LDH bei 77 Tagen und bei jenen mit erhöhter Serum-LDH bei 64 Tagen ( $p=0,005$ , Log-Rank-Test), siehe hierzu Tabelle 8.

Tabelle 8: Mediane progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-LDH

Serum-LDH	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
Normwertig	77,000	16,000	45,640	108,360
Erhöht	64,000	9,661	45,065	82,935
Gesamt	69,000	3,895	61,365	76,635

Tab. 8: Mediane progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-LDH (n=31)

#### 4.2.6. Grund für Beendigung der Therapie

12 der 51 untersuchten Erstlinientherapien waren am letzten Tag der Datenerhebung nicht beendet. Bei weiteren 2 Patienten wurde der Therapiebeendigungsgrund nicht dokumentiert. Unter den verbleibenden 37 Fällen wurde eine Therapie am häufigsten, zu 45,9% (17/37), aufgrund eines Krankheitsprogresses beendet. Den zweithäufigsten Grund mit 21,6% (8/37) stellt eine Allgemeinzustandsverschlechterung des Patienten dar. Am dritthäufigsten, zu 18,9% (7/37), wurde eine Therapie aufgrund des Auftretens von relevanten Nebenwirkungen abgebrochen. Wesentlich seltener wurden Therapien aufgrund einer andauernden Komplettremission (8,1%, 3/37), teilweisen Remission (2,7%, 1/37) oder



stabilen Erkrankung (2,7%, 1/37) beendet. Die Verteilung der Beendigungsgründe ist auch Abbildung 20 zu entnehmen.

Abbildung 20: Verteilung der Gründe für Beendigung der Erstlinientherapie

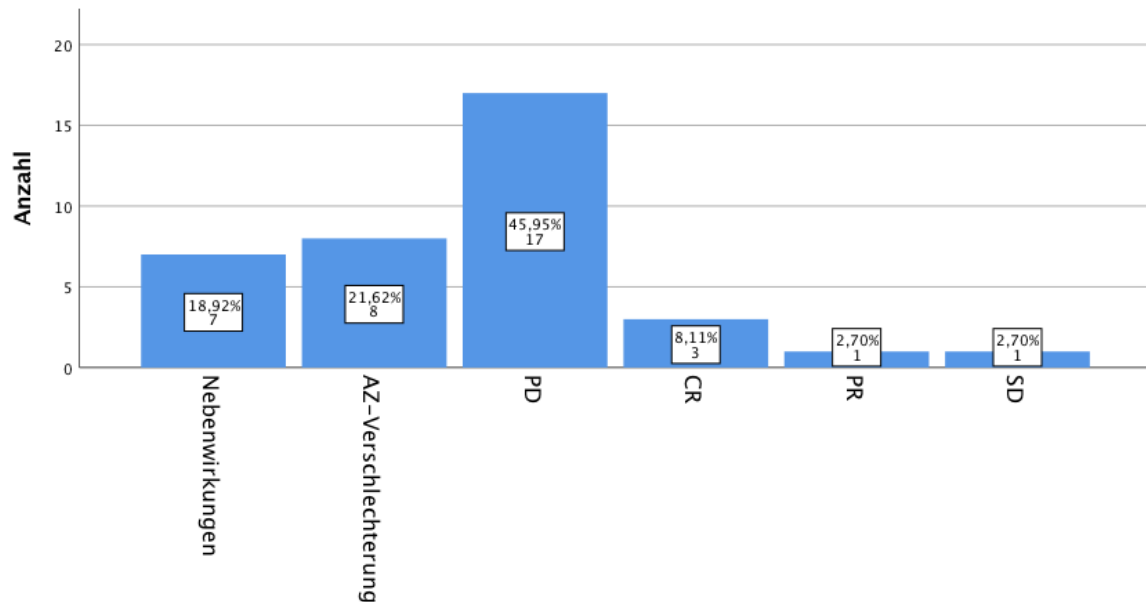


Abb. 20: Balkendiagramm, Verteilung der Gründe für Beendigung der Erstlinientherapie (n=37), Angaben in Anzahl und Prozent

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Beendigungsursache Nebenwirkungen ( $p=0,425$ , exakter Test nach Fisher) oder PD ( $p=0,767$ , Chi-Quadrat nach Pearson) eruiert werden. Ein signifikanter Unterschied in der Serum-LDH zeigte sich die Allgemeinzustandsverschlechterung betreffend ( $p=0,019$ , exakter Test nach Fisher).

Bezüglich des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen, das zum Abbruch der Therapie geführt hatte, errechnete sich eine Rate von 13,73% (7/51).

Folgende relative Häufigkeiten des Auftretens relevanter Nebenwirkungen in Abhängigkeit der verabreichten Wirkstoffe zeigten sich: 7,1% (1/14) der Patienten, die Nivolumab erhalten hatten, erlitten eine so schwere Toxizität, dass die Therapie beendet wurde. Der Anteil betrug 10,7% (3/28) unter den mit Pembrolizumab therapierten Patienten sowie 33,3% (3/9) im Rahmen der Kombinationstherapie. Die Unterschiede in der Häufigkeit der Beendigung

einer Therapie aufgrund von Nebenwirkungen je nach verwendeten Substanzen zeigten sich als nicht signifikant ( $p=0,244$ , exakter Test nach Fisher). Bei Analyse der Häufigkeitsunterschiede je nach Therapeutikum – bei Gegenüberstellung von Mono- und Kombinationstherapien – zeigte sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,095$ , exakter Test nach Fisher).

Die Therapiebeendigungsgründe der vier Patienten mit den höchsten gemessenen LDH-Werten bestanden in 3 Fällen in einer Allgemeinzustandsverschlechterung sowie in 1 Fall in der Feststellung eines Krankheitsprogresses.

Weiters zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Serum-LDH bei den zu Beobachtungsende beendeten Therapien verglichen mit den nicht beendeten ( $p=1,000$ , Chi-Quadrat nach Pearson).

Hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen, je nachdem, ob es sich um beendete oder nicht beendete Therapien handelte ( $p=0,000$ , exakter Test nach Fisher). Ebenso wurde ein signifikanter Unterschied im Auftreten eines Krankheitsprogresses im beobachteten Zeitraum (kein Progress versus Progress/kein Staging) je nach Therapiebeendigungsstatus festgestellt ( $p=0,003$ , exakter Test nach Fisher).

#### **4.2.7. Therapiedauer**

Wie bereits aus 4.2.6. ersichtlich, waren 39 der 51 untersuchten Erstlinientherapien am letzten Tag der Datenerhebung beendete Therapien, bei den restlichen 12 handelt es sich um zum damaligen Zeitpunkt laufende Therapien.

Die beendeten Therapien ( $n=39$ ) hatten eine durchschnittliche Dauer von 129 Tagen (Median = 117) mit einer Standardabweichung von 114 Tagen. Die kürzesten Therapien dauerten 0 Tage – dabei handelt es sich um jene, die nach einer Gabe beendet wurden (Startdatum entsprach Enddatum der Therapie). Bei der längsten Therapie betrug der Zeitraum zwischen erster und letzter Gabe 540 Tage. Die Dauer der beendeten Erstlinientherapien ist in Abbildung 21 gezeigt.

Die nicht beendeten Therapien (n=12) hatten bis zum letzten Tag der Datenerhebung eine durchschnittliche Dauer von 386 Tagen (Median = 327) mit einer Standardabweichung von 120 Tagen. Die kürzeste Therapie erstreckte sich über 263, die längste über 570 Tage. Die Dauer der nicht beendeten Erstlinientherapien stellt Abbildung 22 dar.

Betrachtete man alle untersuchten Therapien (n=51), errechnete sich eine durchschnittliche Dauer von 190 Tagen (Median = 147) mit einer Standardabweichung von 158 Tagen.

Abbildung 21: Dauer der beendeten Erstlinientherapien

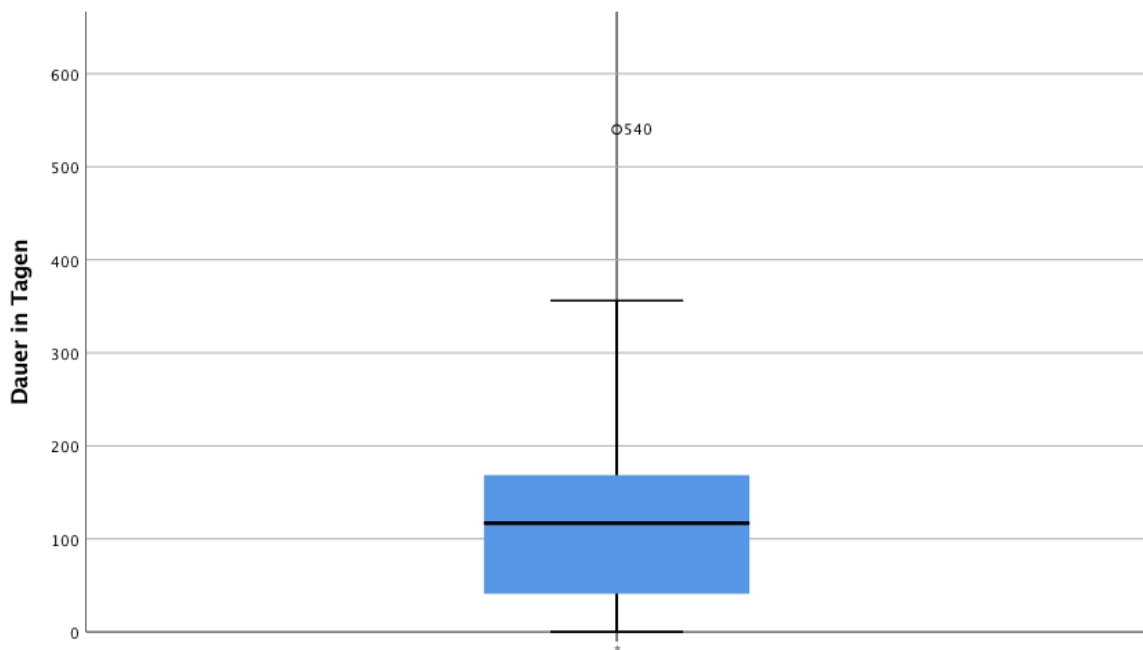


Abb. 21: Boxplot, Dauer der 39 beendeten Erstlinientherapien in Tagen

Abbildung 22: Dauer der nicht beendeten Erstlinientherapien

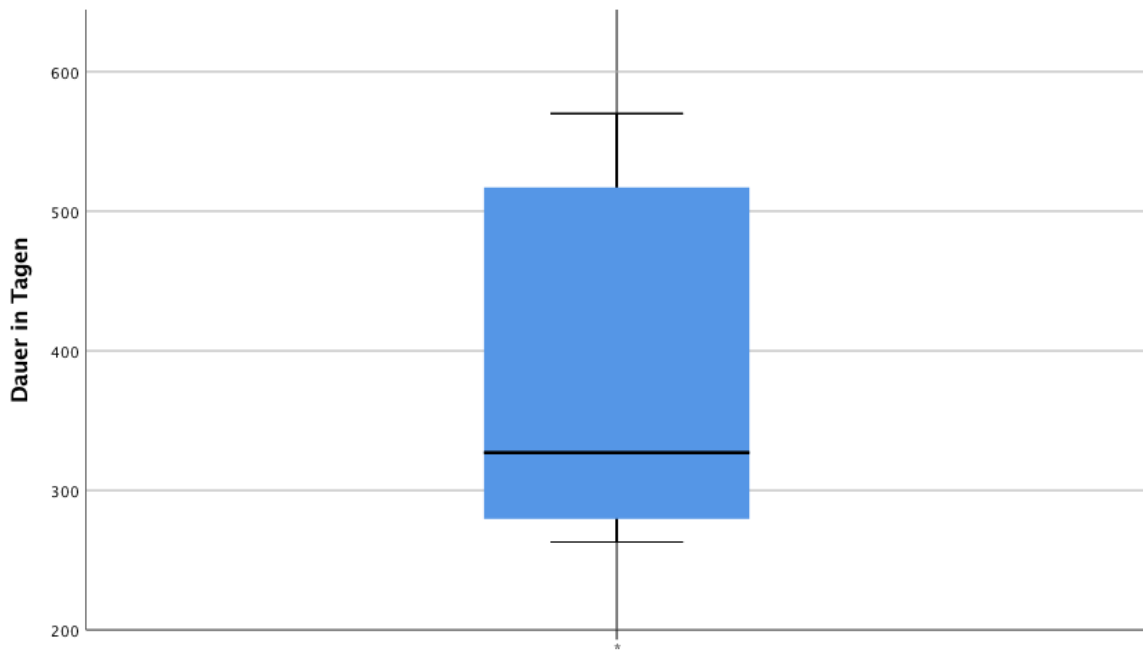


Abb. 22: Boxplot, Dauer der 12 nicht beendeten Erstlinientherapien in Tagen

Die Dauer der Therapie unterschied sich signifikant voneinander, je nachdem, ob es sich um zu Beobachtungsende beendete oder laufende Therapien handelte ( $p=0,000$ , Mann-Whitney-Test). Die beendeten Erstlinientherapien hatten dabei eine signifikant kürzere Therapiedauer im Vergleich zu den nicht beendeten.

Die statistische Analyse ergab bei Hinzunahme der Serum-LDH als qualitatives Merkmal keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und Dauer der Therapie:

- $n=51$  (alle untersuchten Therapien):  $p=0,213$ , Mann-Whitney-Test
- $n=39$  (zu Beobachtungsende beendete Therapien):  $p=0,063$ , Mann-Whitney-Test
- $n=12$  (zu Beobachtungsende laufende Therapien):  $p=0,734$ , Mann-Whitney-Test

In der Hypothesenprüfung mit der Serum-LDH als gemessener Wert ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapiedauer für die 39 beendeten Therapien feststellen ( $p=0,024$ , Korrelationskoeffizient= $-0,360$ , Korrelation nach Spearman). Je höher die Serum-LDH zu Beginn der Therapie war, umso kürzer war die Dauer der Checkpointinhibition. Dieser Zusammenhang wird in einem Streudiagramm in Abbildung 23 dargestellt. Für die laufenden Therapien sowie für alle Therapien zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Serum-LDH und Therapiedauer:

- n=51: p=0,071, Korrelationskoeffizient=-0,255, Korrelation nach Spearman
- n=12: p=0,880: Korrelationskoeffizient=0,049, Korrelation nach Spearman

Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapiedauer der beendeten Erstlinientherapien

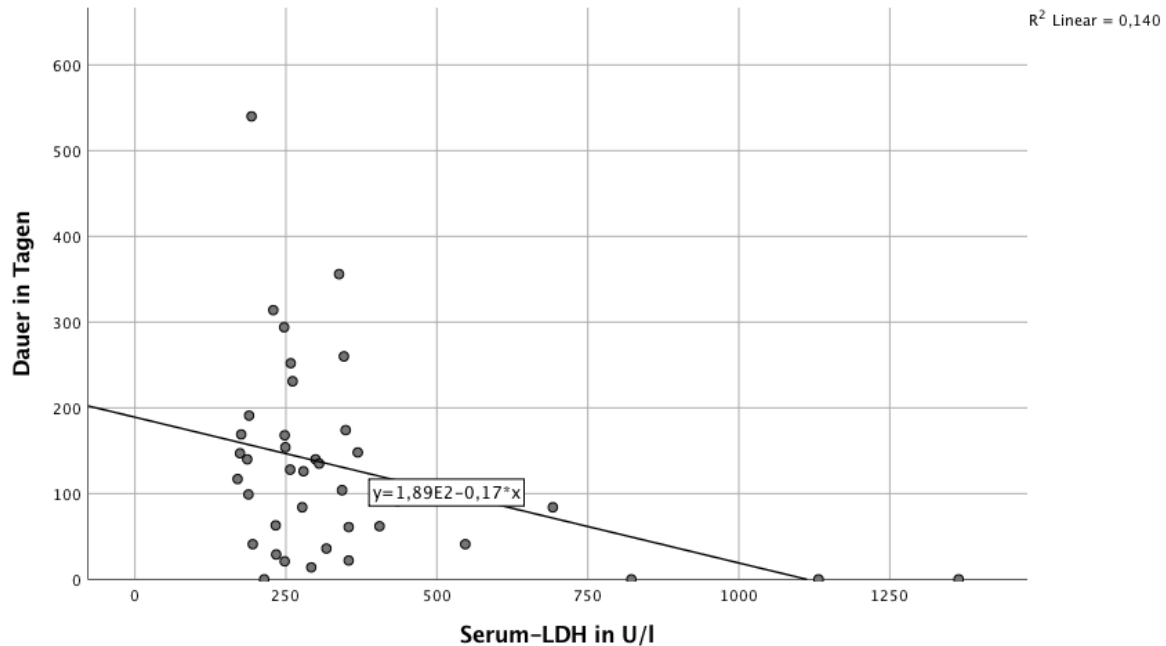


Abb. 23: Streudiagramm mit linearer Regressionsgerade über den Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapiedauer (n=39); x-Achse = Einflussgröße Serum-LDH in U/l, y-Achse = Zielgröße Therapiedauer in Tagen

Die Zusammenhänge zwischen Therapiedauer und Ansprechen für n=39 wie für n=51 und n=12 erwiesen sich als signifikant (jeweils p=0,000, Mann-Whitney-Test). Ebenso waren die Zusammenhänge zwischen Therapiedauer und Gesamtüberleben signifikant, eine längere Therapiedauer korrelierte mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit:

- n=51: p=0,000, Korrelationskoeffizient=0,566, Korrelation nach Spearman
- n=39: p=0,000, Korrelationskoeffizient=0,682, Korrelation nach Spearman
- n=12: p=0,000, Korrelationskoeffizient=0,991, Korrelation nach Spearman

#### 4.2.8. Begleitende Therapie

In 29,4% (15/51) der Fälle wurde begleitend zur Checkpointinhibitorthherapie eine Bestrahlung oder chirurgische Resektion von Metastasen vorgenommen. Am häufigsten, zu 86,7% (13/15), wurden Metastasen bestrahlt. Eine operative Metastasenentfernung erfolgte bei 13,3% (2/15) der Patienten als Begleittherapie.

##### 4.2.8.1. Bestrahlung von Metastasen

Abbildung 24 zeigt die begleitend zur Erstlinientherapie bestrahlten Lokalisationen in einem Kreisdiagramm. Die Bestrahlung erfolgte im Mittel über 15 Tage (Median = 16) mit einer Standardabweichung von 8 Tagen.

Abbildung 24: Begleitend zur Erstlinientherapie bestrahlte Lokalisationen

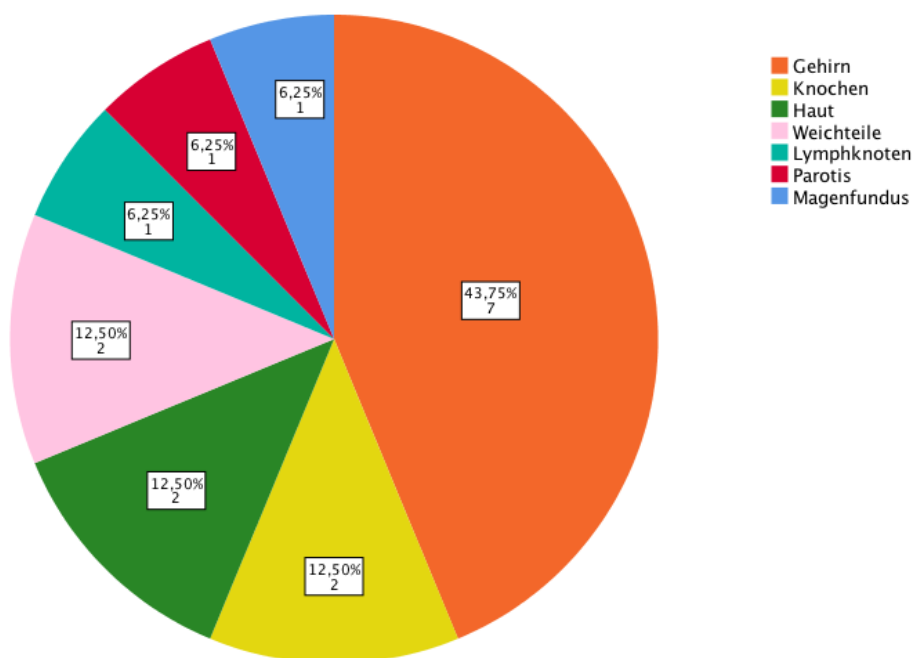


Abb. 24: Kreisdiagramm, Begleitend zur Erstlinientherapie bestrahlte Lokalisationen (n=13), Angaben in Anzahl und Prozent

Bei 40,0% (6/15) der Patienten mit zu Beginn der Erstlinientherapie zerebral metastasiertem Melanom wurde begleitend zur Checkpointinhibitorthherapie eine Radiatio von zerebralen Metastasen vorgenommen. 2 dieser 6 Patienten erhielten Pembrolizumab, 3 Nivolumab und 1 die Wirkstoffkombination aus Ipilimumab und Nivolumab.

### **4.3. Systemische Zweitlinientherapie**

In 33,3% der Fälle (17/51) folgte der systemischen Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren eine weitere Systemtherapie.

#### **4.3.1. Therapiebeginn**

Im Mittel wurde die systemische Zweitlinientherapie 27 Tage (Median = 16) nach Ende der Erstlinientherapie begonnen. Die Standardabweichung lag bei 27, der kürzeste Zeitraum bei 13 und der längste bei 123 Tagen.

#### **4.3.2. Wirkstoffe**

In 64,7% (11/17) der Fälle und damit am häufigsten bestand die Zweitlinientherapie in einer Mono- oder Polychemotherapie. Zu jeweils 17,6% (3/17) erfolgte eine Zweitlinientherapie als immunonkologische Therapie mit Checkpointinhibitoren und zielgerichtete Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren. Abbildung 25 zeigt die Verteilung der verwendeten Wirkstoffe je nach Art der systemischen Therapie.

Abbildung 25: Verteilung der Wirkstoffe je nach Art der systemischen Zweitlinientherapie

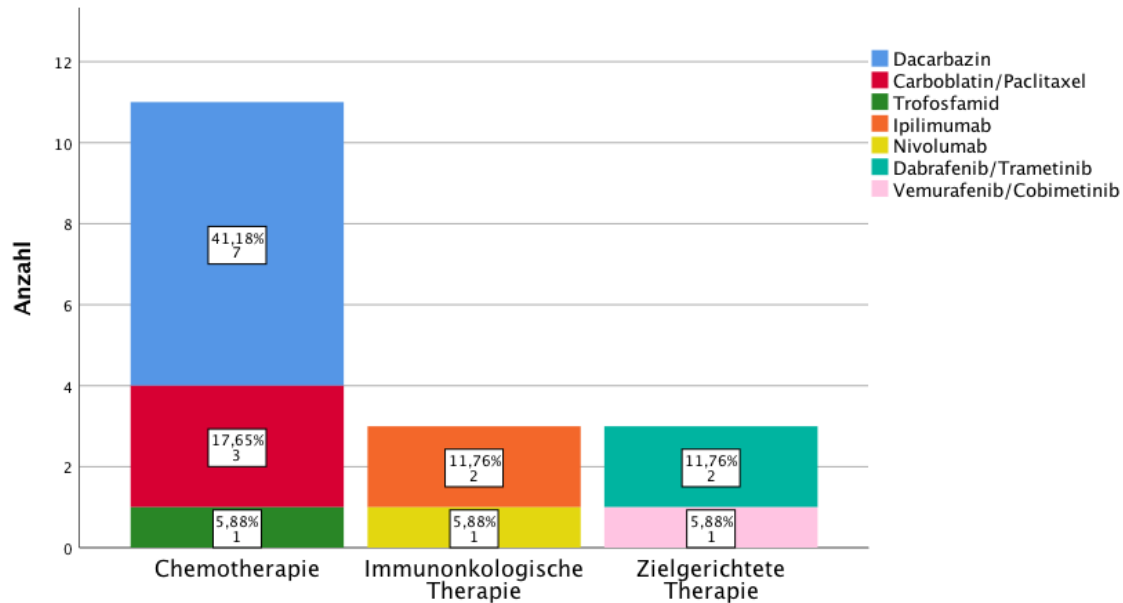


Abb. 25: Gestapeltes Balkendiagramm, Überblick über die Verteilung der Wirkstoffe je nach Art der systemischen Zweitlinientherapie (n=17), Angaben in Anzahl und Prozent

#### 4.3.2.1. Chemotherapeutika

In 11 der 17 Fälle erfolgte eine Zweitlinientherapie mit Chemotherapeutika.

- 7 Patienten erhielten Dacarbazin. 6 der 7 Therapien waren zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung beendet – im Mittel wurden 3 Zyklen (Median = 3) verabreicht mit einer Standardabweichung von 1 Zyklus. Die geringste Zyklenanzahl lag bei 1, die höchste bei 4. 1 Therapie war im beobachteten Zeitraum nicht beendet, bis zum Ende der Beobachtung erfolgten 14 Gaben.
- Bei 3 Patienten wurde eine Zweitlinientherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel durchgeführt. Diese beendeten Therapien wiesen eine Zyklenanzahl von 6, 7 und 10 auf.
- 1 Patient erhielt das Chemotherapeutikum Trofosfamid. Das Ende dieser am letzten Tag der Datenerhebung beendeten Therapie war nicht dokumentiert, somit kann keine Therapiedauer in Tagen angegeben werden.



#### **4.3.2.2. Checkpointinhibitoren**

In 3 der 17 Fälle folgte der Erstlinientherapie eine weitere Therapie mit Checkpointinhibitoren.

- Bei 2 Patienten wurde eine Therapie Ipilimumab eingeleitet, es erfolgten jeweils 3 Zyklen.
- 1 Patient erhielt Nivolumab. Es handelt sich dabei um eine nicht beendete Therapie, 34 Gaben wurden bis Beobachtungsende verabreicht.

#### **4.3.2.3. Signaltransduktionsinhibitoren**

In 3 weiteren der 17 Fälle erfolgte die Zweitlinientherapie als zielgerichtete Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren.

- 2 Patienten wurden mit Dabrafenib kombiniert mit Trametinib behandelt. In einem Fall wurde die Therapie über eine Dauer von 149 Tagen verabreicht. Im zweiten Fall, bei dem es sich um eine nicht beendete Therapie handelt, lag die Dauer bis Beobachtungsende bei 291 Tagen.
- 1 Patient erhielt Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib über eine Dauer von 11 Tagen.

#### **4.3.3. Therapieansprechen**

Das beste Ansprechen auf die Therapie ist in Abbildung 26 dargestellt und war mit 23,5% (4/17) am häufigsten PD. Bei 17,6% (3/17) der Patienten bestand das beste Ergebnis in einer PR und zu jeweils 5,9% (1/17) in einer CR und einer SD. In 47,1% (8/17) der Fälle erfolgte während der Therapie kein Staging.

Für alle Zweitlinientherapien – unabhängig der eingesetzten Substanzen – errechnete sich eine DCR von 29,41% (5/17).

Abbildung 26: Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Zweitlinientherapie

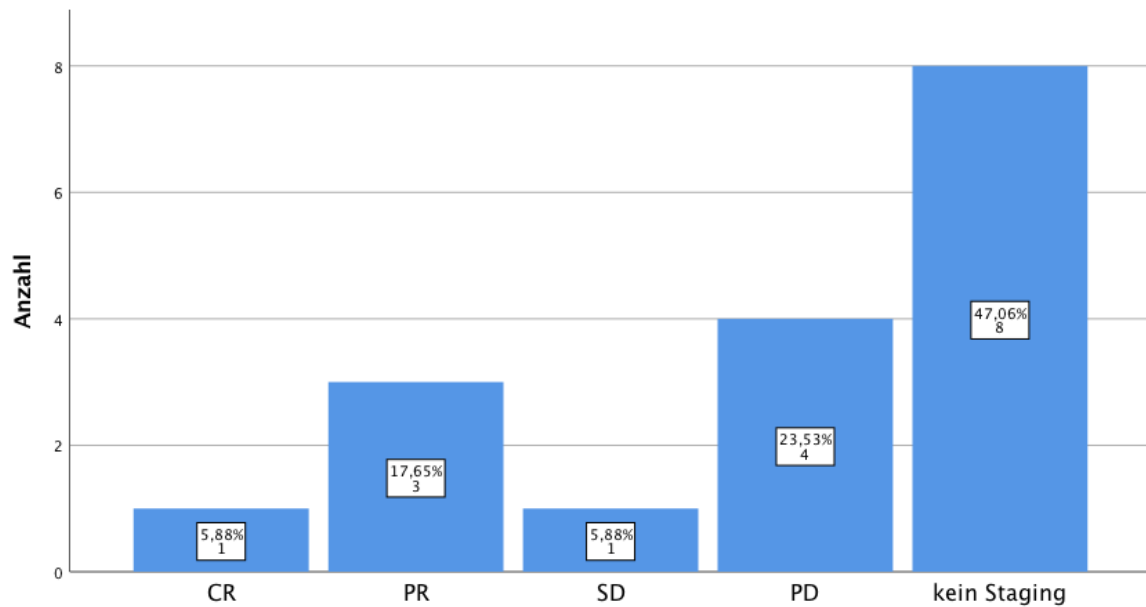


Abb. 26: Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Zweitlinientherapie, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 27 beschreibt die Verteilung des besten Therapieansprechens je nach verwendeten Wirkstoffen.

Abbildung 27: Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Zweitlinientherapie je nach Wirkstoffen

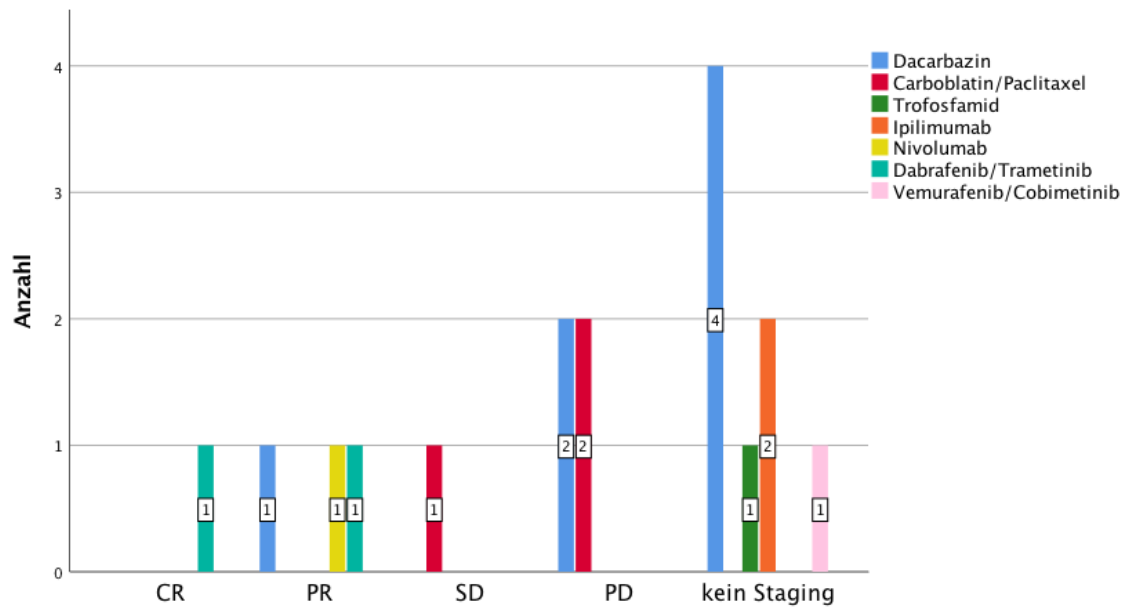


Abb. 27: Gruppiertes Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Zweitlinientherapie je nach Wirkstoffen, Angaben in Anzahl

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Beginn der Therapie und bestem Ansprechen betrug 122 Tage (Median = 113) mit einer Standardabweichung von 64 Tagen. Im kürzesten Fall vergingen 29, im längsten 210 Tage.

#### 4.3.4. Progress

In 64,7% (11/17) der Fälle wurde ab Beginn der Zweitlinientherapie ein weiterer Krankheitsprogress verzeichnet. Zu 29,4% (5/17) erfolgte ab Beginn der Zweitlinie kein Staging, zu 5,9% (1/17) kam es im beobachteten Zeitraum zu keinem Progress. Diese Verteilung ist in Abbildung 28 gezeigt.

Abbildung 28: Nachweis eines Krankheitsprogresses ab Beginn der Zweitlinie innerhalb des beobachteten Zeitraums

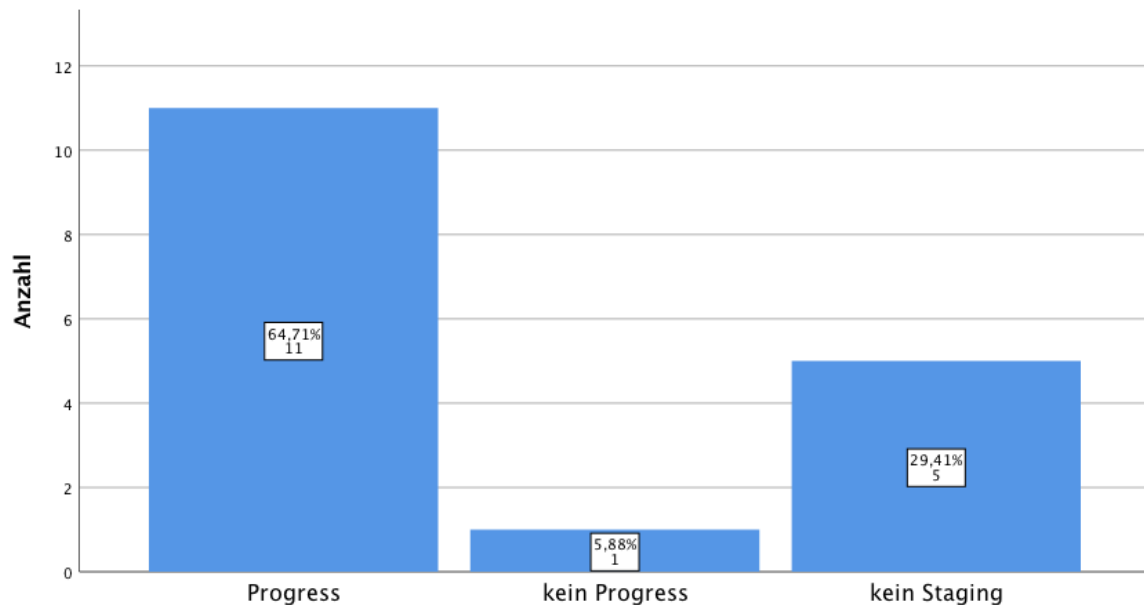


Abb. 28: Balkendiagramm, Nachweis eines Krankheitsprogresses ab Beginn der Zweitlinie innerhalb des beobachteten Zeitraums, Angaben in Anzahl und Prozent

Der Zeitraum zwischen Beginn der Zweitlinie und einem weiteren Progress der Erkrankung lag im Mittel bei 91 Tagen (Median = 76) mit einer Standardabweichung von 39 Tagen, einem minimalen Zeitraum von 41 und einem maximalen Zeitraum von 168 Tagen.

#### 4.3.5. Grund für Beendigung der Therapie

3 der 17 Zweitlinientherapien waren am letzten Tag der Datenerhebung nicht beendet. Von den 14 beendeten Therapien war in 3 Fällen der Grund für das Therapieende nicht zu eruiieren. Unter den verbleibenden 11 war der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie ein Progress der Erkrankung, und zwar zu 54,5% (6/11). In 27,3% (3/11) der Fälle war die Beendigung der Therapie im Auftreten von relevanten Nebenwirkungen begründet, in 18,2% (2/11) in einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Abbildung 29 stellt die Verteilung in einem Balkendiagramm dar.

Abbildung 29: Verteilung der Gründe für Beendigung der Zweitlinientherapie

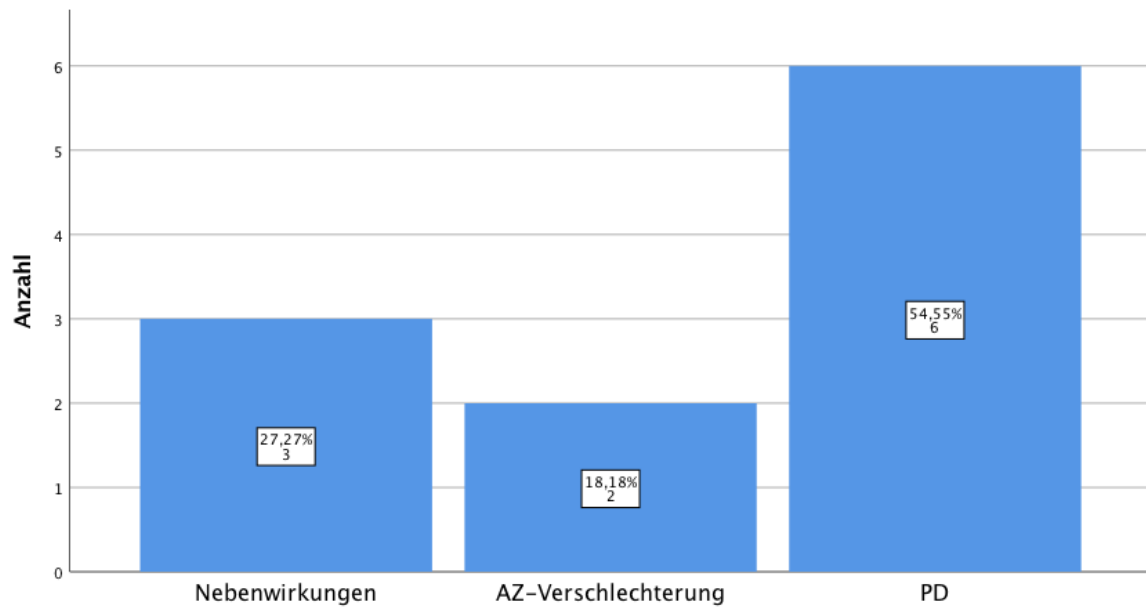


Abb. 29: Balkendiagramm, Verteilung der Gründe für Beendigung der Zweitlinientherapie (n=11), Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 30 ist die Verteilung der Therapiebeendigungsgründe je nach verwendeten Wirkstoffen zu entnehmen.

Abbildung 30: Verteilung der Gründe für Beendigung der Zweitlinientherapie je nach Wirkstoffen

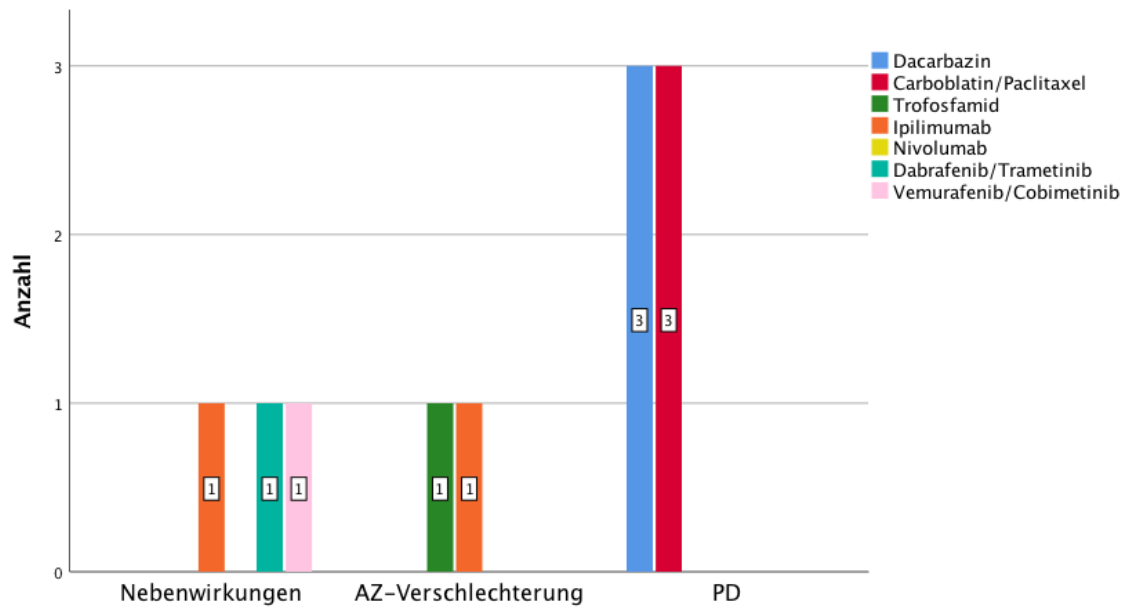


Abb. 30: Gruppieretes Balkendiagramm, Verteilung der Gründe für Beendigung der Zweitlinientherapie je nach Wirkstoffen (n=11), Angaben in Anzahl

#### 4.3.6. Begleitende Therapie

Bei 23,5% (4/17) der Patienten erfolgte eine begleitende Therapie zur systemischen Zweitlinientherapie. In 75,0% (3/4) der Fälle wurden Metastasen bestrahlt und in 25,0% (1/3) operativ reseziert.

##### 4.3.6.1. Bestrahlung von Metastasen

Die begleitend zur Zweitlinie bestrahlten Organlokalisationen bei einer Patientenzahl von n=3 sind in Abbildung 31 dargestellt. Die Radiatio erfolgte über 14 und 15 Tage sowie in einem Fall an nur 1 Tag.

Abbildung 31: Begleitend zur Zweitlinientherapie bestrahlte Lokalisationen

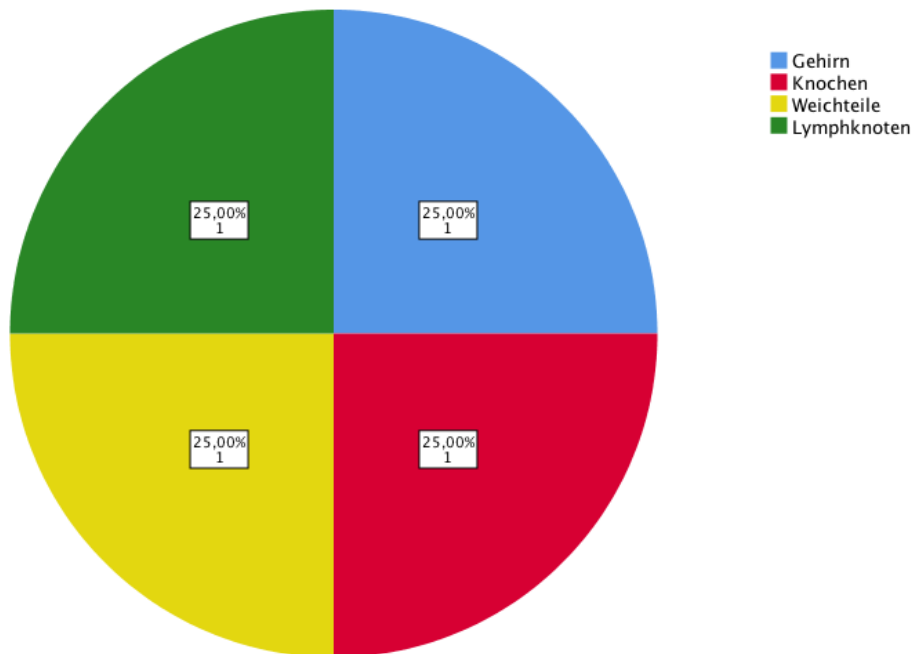


Abb. 31: Kreisdiagramm, Begleitend zur Zweitlinientherapie bestrahlte Lokalisationen (n=3), Angaben in Anzahl und Prozent

#### 4.4. Todesdaten

Am letzten Tag der Datenerhebung, dem 22.12.2018, waren 51,0% (26/51) der untersuchten Patienten, die ab 01.05.2016 eine Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren erhalten hatten, am Leben. 49,0 % (25/51) der Patienten erlagen der Krankheit bereits.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Serum-LDH zu Beobachtungsende lebender Patienten im Vergleich zu den verstorbenen ( $p=0,579$ , Chi-Quadrat nach Pearson).

Das durchschnittlich erreichte Alter der 25 verstorbenen Melanompatienten lag bei 71 Jahren (Median = 72) mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Der jüngste Patient war zum Todeszeitpunkt 52 Jahre alt, der älteste 88. Diese Altersverteilung beschreibt Abbildung 32.

Abbildung 32: Todesalter

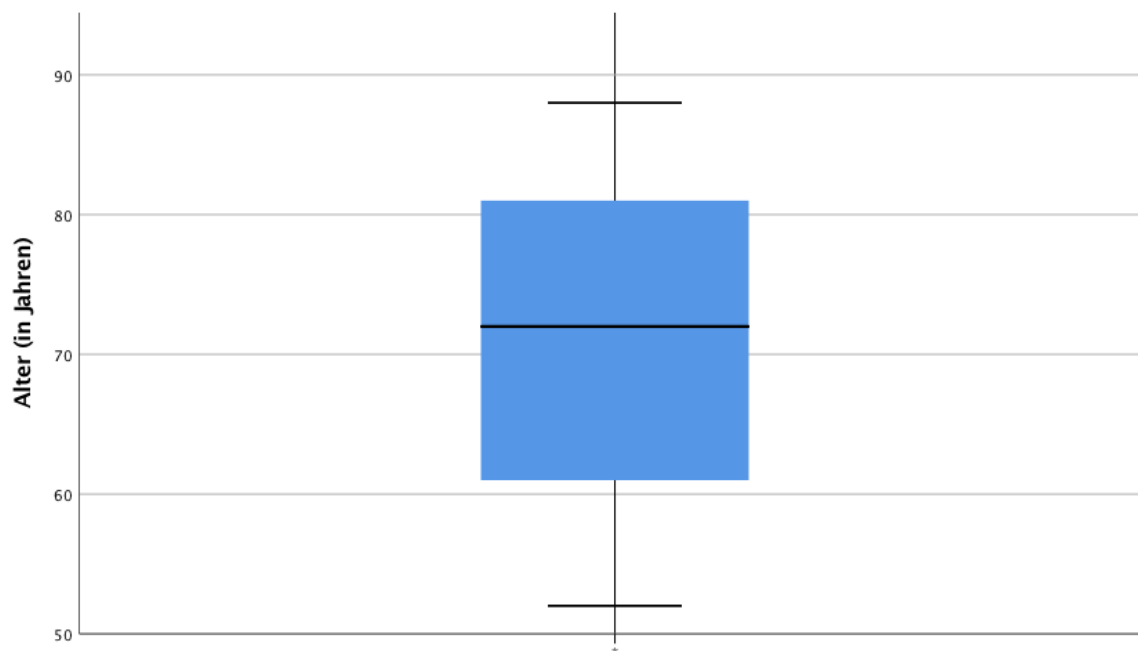


Abb. 32: Boxplot, Todesalter ( $n=25$ )

Im Mittel vergingen zwischen Erstdiagnose der Melanomerkrankung und Tod 2,8 Jahre (Median = 1,0) mit einer Standardabweichung von 2,8 Jahren. Der längste Zeitraum betrug 9,0 Jahre.



Der durchschnittliche Zeitraum in Jahren zwischen Erstdiagnose „Stadium IV“ bzw. „inoperables Stadium III“ und Tod belief sich auf 0,5 Jahre (Median = 0,0) mit einer Standardabweichung von 0,9 Jahren und einem maximalen Zeitraum von 3,0 Jahren.

Im kürzesten Fall lagen zwischen Erstdiagnose der Erkrankung, die in der Erstdiagnose eines Stadium IV bestand, und dem Todestag 43 Tage. Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei diesem Patienten um jenen mit der höchsten gemessenen Serum-LDH unseres Kollektivs von 1364 U/l handelt.

Der Unterschied im Gesamtüberleben je nach quantitativem Wert der Serum-LDH – berechnet für die 25 verstorbenen Patienten – war signifikant ( $p=0,013$ , Korrelationskoeffizient= $-0,490$ , Korrelation nach Spearman). Je höher die Serum-LDH zu Beginn der Erstlinientherapie war, desto kürzer war die Gesamtüberlebenszeit. Dieser Zusammenhang wird in einem Streudiagramm in Abbildung 33 gezeigt. In der statistischen Testung mit der Serum-LDH als qualitatives Merkmal konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,477$ , Log-Rank-Test).

Abbildung 33: Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Gesamtüberlebenszeit

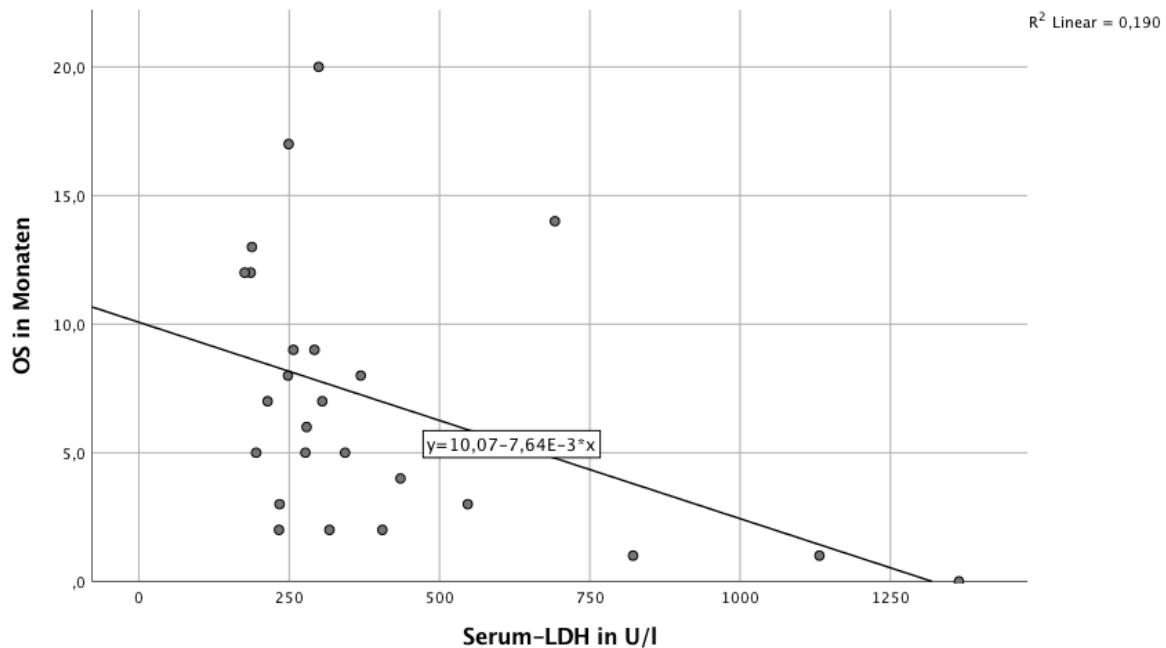


Abb. 33: Streudiagramm mit linearer Regressionsgerade über den Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Gesamtüberlebenszeit (n=25); x-Achse = Einflussgröße Serum-LDH in U/l, y-Achse = Zielgröße Gesamtüberlebenszeit in Monaten

## 4.5. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit aller untersuchten Patienten ist in Abbildung 34 veranschaulicht und lag im Mittel bei 12,1 Monaten (Median = 11,0) mit einer Standardabweichung von 7,6 Monaten. Der kürzeste Zeitraum betrug 0,0, der längste 29,0 Monate.

Abbildung 34: Gesamtüberlebenszeit

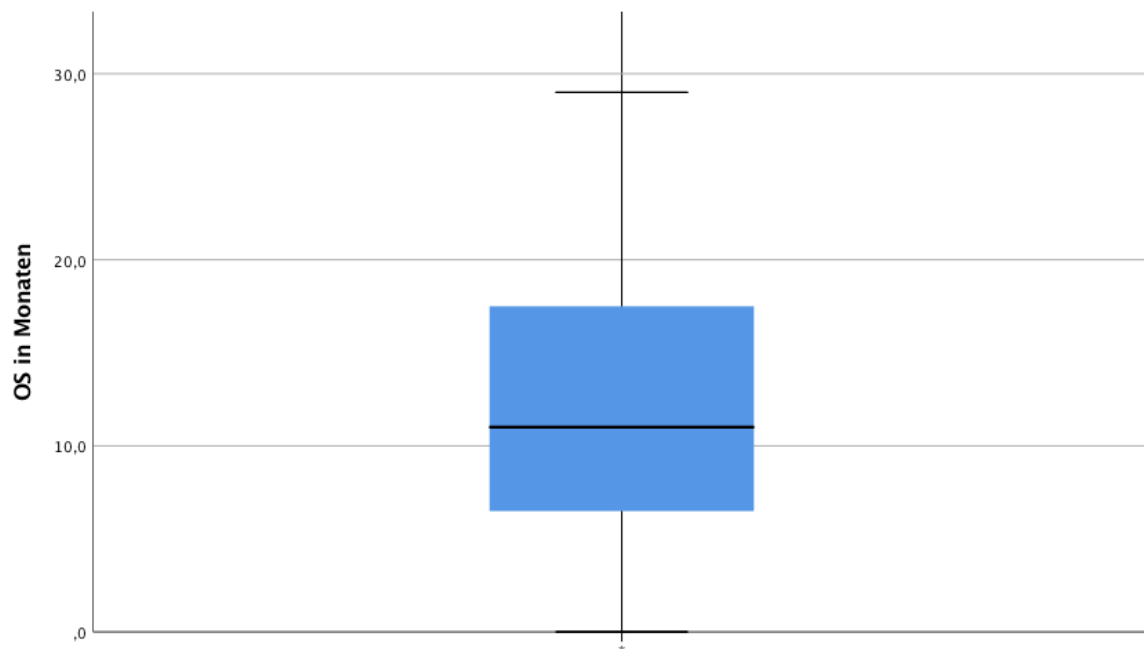


Abb. 34: Boxplot, Gesamtüberlebenszeit in Monaten (n=51)

Dabei war das Gesamtüberleben zu Beobachtungsende lebender Patienten (bis zum 22.12.2018) signifikant länger als das der zum damaligen Zeitpunkt bereits verstorbenen ( $p=0,000$ , Log-Rank-Test).

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich im Gesamtüberleben bei Vergleich von Patienten mit zu Beobachtungsende beendeten mit Patienten mit nicht beendeten Erstlinientherapien ( $p=0,521$ , Log-Rank-Test).

In den folgenden Absätzen werden die Ergebnisse der Analyse der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit verschiedener Baselinecharakteristika sowie des Therapieansprechens auf die Erstlinie wiedergegeben.

#### 4.5.1. Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-Laktatdehydrogenase

Nur die Gesamtüberlebenszeit der 39 Patienten mit zu Beobachtungsende beendeter Erstlinientherapie unterschied sich signifikant in Fällen mit normwertiger Serum-LDH von jenen mit erhöhter Serum-LDH ( $p=0,019$ , Log-Rank-Test), siehe hierzu Abbildung 35.

Bei Berücksichtigung nur der 12 Fälle, deren Erstlinie zu Beobachtungsende nicht beendet gewesen war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben je nach Serum-LDH ( $p=0,474$ , Log-Rank-Test).

Bei separater Gesamtüberlebenszeitanalyse der zu Beobachtungsende verstorbenen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Status der Serum-LDH (siehe 4.4.), im Gegensatz zu jenen 26 Patienten, die zum damaligen Zeitpunkt noch gelebt hatten ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test).

Abbildung 35: Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit beendeter Erstlinientherapie und normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH

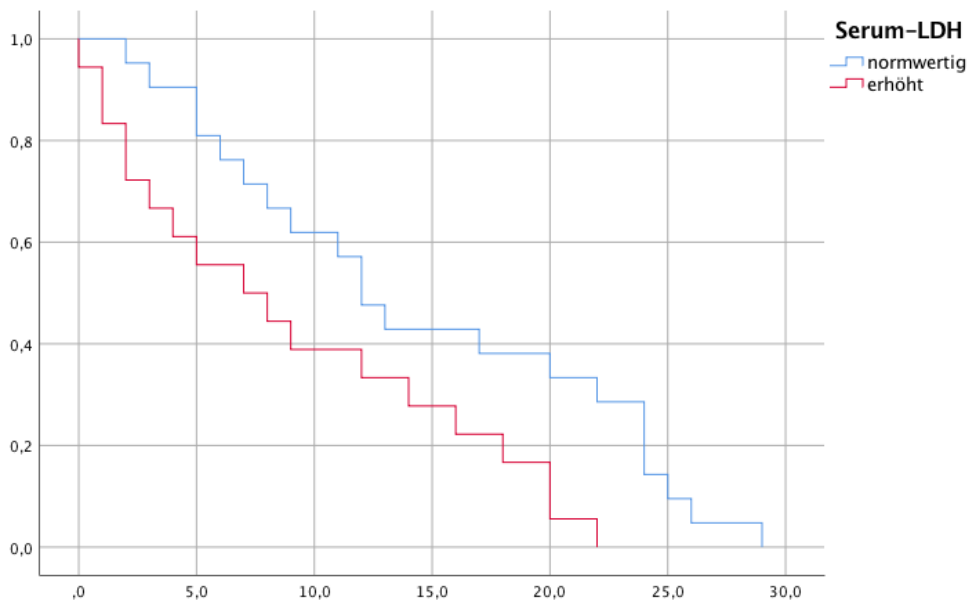


Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH ( $n=39$ ); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

In Abbildung 36 wird die Gesamtüberlebenszeit für alle untersuchten Patienten gezeigt, je nachdem, ob die Serum-LDH zu Beginn der Therapie normwertig oder erhöht war. Die Analyse nach Kaplan-Meier ergab eine signifikant verlängerte Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit bei Therapiestart normwertiger LDH ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test).

Abbildung 36: Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH

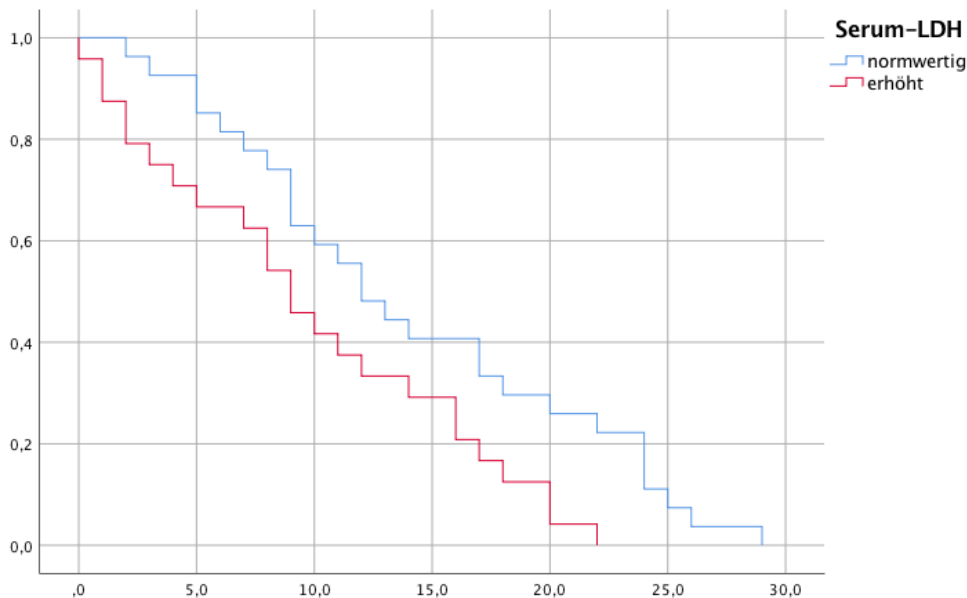


Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH ( $n=51$ ); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Um den möglichen Einfluss der Zweitlinientherapie auf die Gesamtüberlebenszeit zu untersuchen, wurde der signifikante Unterschied im OS je nach Serum-LDH (siehe oben) auch unter Ausschluss jener 5 Patienten, die auf eine im Verlauf erfolgte systemische Zweitlinientherapie angesprochen hatten, überprüft. Auch die Überlebenszeitanalyse von  $n=46$  ergab ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,018$ , Log-Rank-Test).

### Mittlere Gesamtüberlebenszeit

Tabelle 9 zeigt den Mittelwert der Gesamtüberlebenszeit einerseits für Patienten mit zu Therapiebeginn normwertiger Serum-LDH und andererseits für Patienten mit erhöhter

Baseline-LDH. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit lag bei Patienten mit normwertiger Serum-LDH bei 14,1 Monaten im Vergleich zu 9,8 Monaten bei Patienten mit erhöhter Serum-LDH ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test).

Tabelle 9: Mittlere Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-LDH

Serum-LDH	Mittelwert		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
Normwertig	14,111	1,514	11,144	17,078
Erhöht	9,792	1,391	7,065	12,518
Gesamt	12,078	1,069	9,983	14,174

Tab. 9: Mittlere Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-LDH ( $n=51$ )

### Mediane Gesamtüberlebenszeit

Der Median der Gesamtüberlebenszeit stellt den Zeitpunkt dar, an dem 50% der untersuchten Patienten verstorben bzw. nicht mehr beobachtet waren. Der Median lag bei Patienten mit normwertiger Serum-LDH bei 12,0 Monaten und bei Patienten mit erhöhter Serum-LDH bei 9,0 Monaten ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test), siehe hierzu Tabelle 10.

Tabelle 10: Mediane Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-LDH

Serum-LDH	Median		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
Normwertig	12,000	1,731	8,608	15,392
Erhöht	9,000	1,465	6,129	11,871
Gesamt	11,000	1,188	8,671	13,329

Tab. 10: Mediane Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-LDH ( $n=51$ )

### 4.5.2. Gesamtüberlebenszeit je nach Therapieansprechen

Abbildung 37 wird zur Veranschaulichung der signifikant verlängerten Gesamtüberlebenszeit für auf die Erstlinie ansprechende Patienten im Vergleich zu denen, die nicht ansprechen, verwendet. Responder mit einem mittleren OS von 15,7 Monaten

(Median = 16,0) waren den Non-Respondern, die ein mittleres OS von 9,6 Monaten (Median = 7,0) erreicht hatten, signifikant überlegen ( $p=0,042$ , Log-Rank-Test).

Abbildung 37: Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder

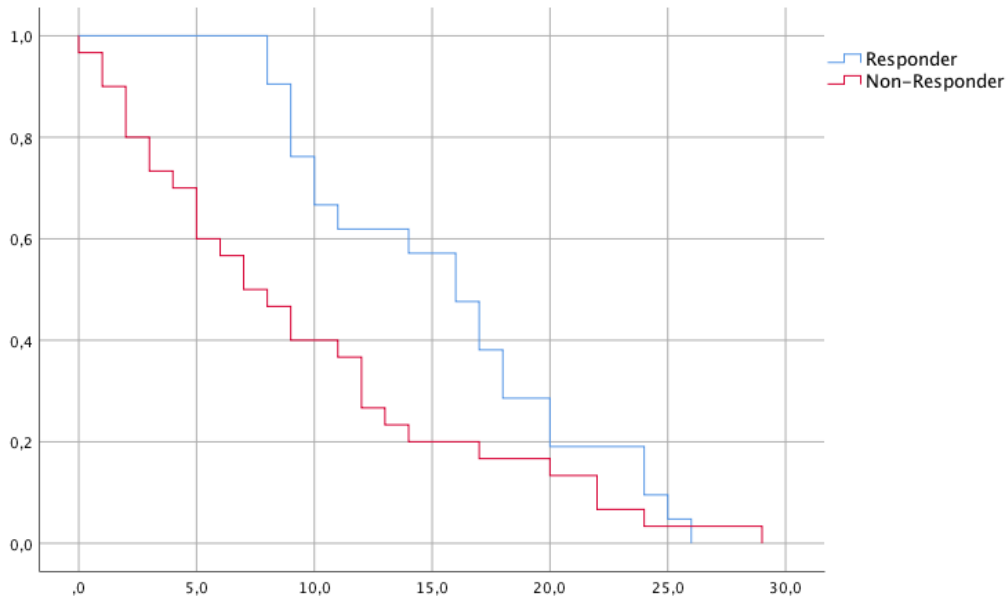


Abb. 37: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder ( $n=51$ ); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Ebenso ergab die separate Analyse für die 39 Patienten mit zu Beobachtungsende beendeter Erstlinientherapie einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben je nach Therapieansprechen ( $p=0,014$ , Log-Rank-Test), gezeigt in Abbildung 38.

Abbildung 38: Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=39)

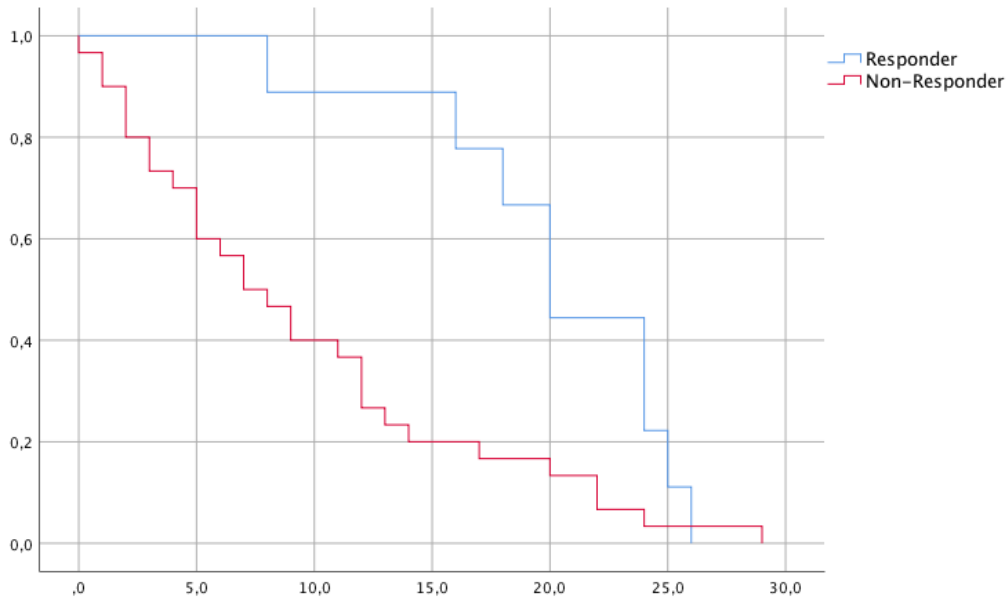


Abb. 38: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=39); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Und genauso ergab die alleinige Analyse für die 15 Patienten mit zu Therapiebeginn hirnmetastasiertem Melanom einen signifikanten Unterschied im OS je nach Ansprechen auf die Therapie ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test), der in Abbildung 39 beschrieben ist. Auf die Erstlinientherapie ansprechende Patienten hatten dabei ein signifikant längeres OS.

Abbildung 39: Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=15)

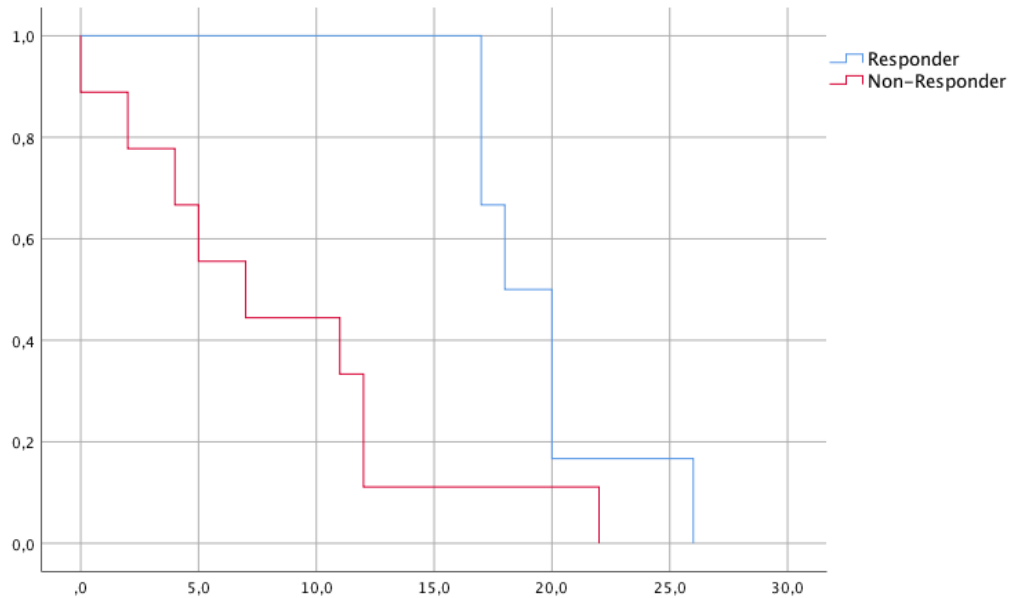


Abb. 39: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=15); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

#### 4.5.3. Gesamtüberlebenszeit je nach Tumorstadium

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Gesamtüberlebenszeit je nachdem, in welchem M-Stadium sich die Patienten zu Beginn der Erstlinientherapie befunden hatten ( $p=0,734$ , Log-Rank-Test), siehe hierzu Abbildung 40.



Abbildung 40: Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit unterschiedlichem Tumorstadium

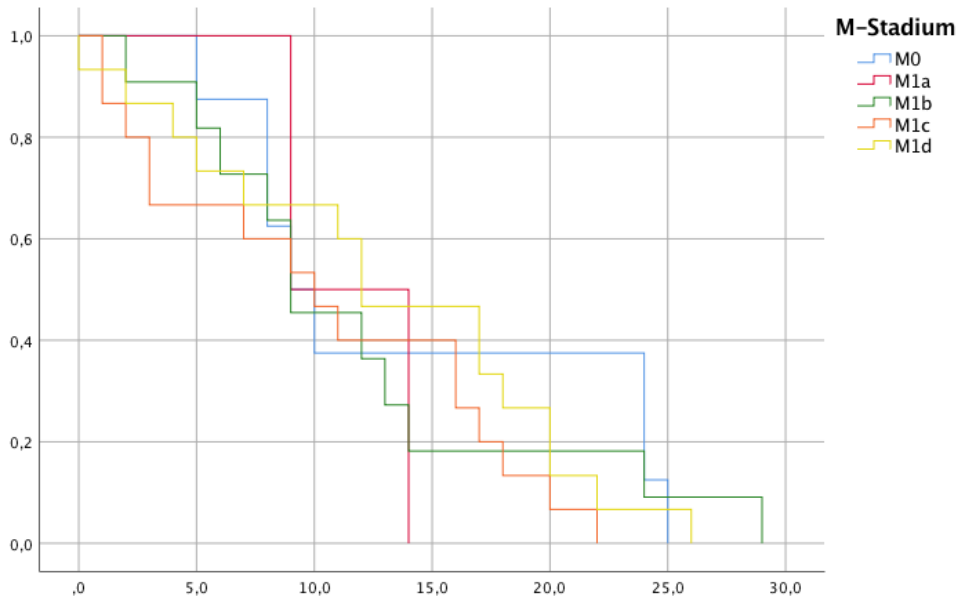


Abb. 40: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit unterschiedlichem Tumorstadium (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

#### 4.5.4. Gesamtüberlebenszeit je nach Vorhandensein von Hirnmetastasen

Auch konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben je nachdem, ob zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Erstlinie Hirnmetastasen vorgelegen hatten oder nicht, nachgewiesen werden ( $p=0,725$ , Log-Rank-Test). Patienten mit Hirnmetastasen wiesen mit einem mittleren OS von 12,9 Monaten (Median = 12,0; Standardabweichung = 7,9; Minimum = 0,0; Maximum = 26,0) ein längeres Gesamtüberleben auf als jene ohne zerebrale Metastasen, deren mittleres OS bei 11,8 Monaten (Median = 9,0) lag. Den Unterschied im OS je nach Vorhandensein von Hirnmetastasen bei Therapiestart veranschaulicht Abbildung 41.

Abbildung 41: Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen

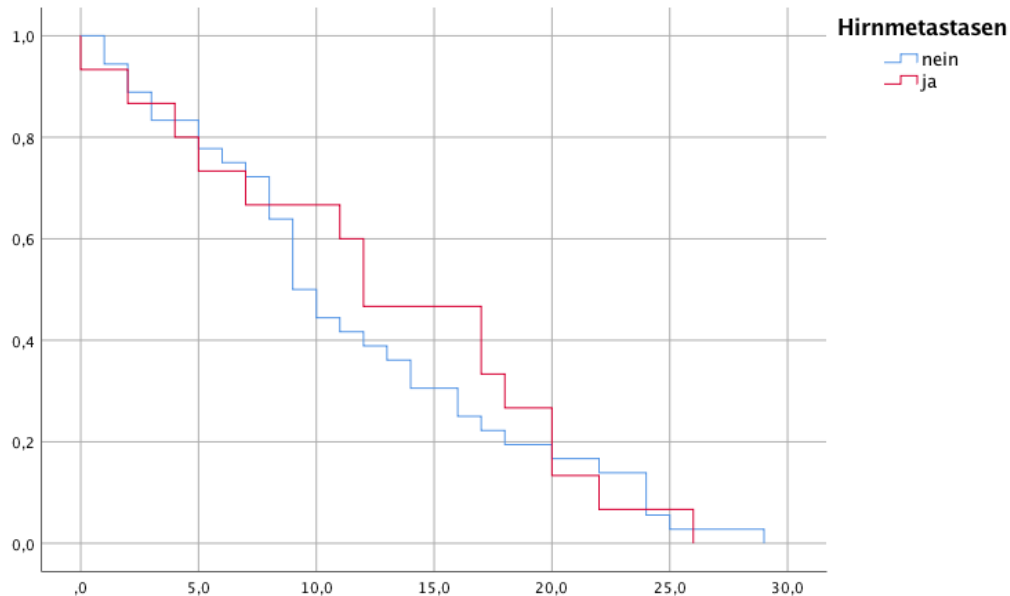


Abb. 41: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

#### 4.5.5. Gesamtüberlebenszeit je nach Anzahl involvierter Organlokalisationen

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit je nach Anzahl der zu Therapiebeginn der Erstlinie involvierten Organlokalisationen nachgewiesen werden ( $p=0,127$ , Log-Rank-Test). Diesen Zusammenhang verdeutlicht Abbildung 42.

Abbildung 42: Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit  $<3$  bzw.  $\geq 3$  involvierten Organlokalisationen

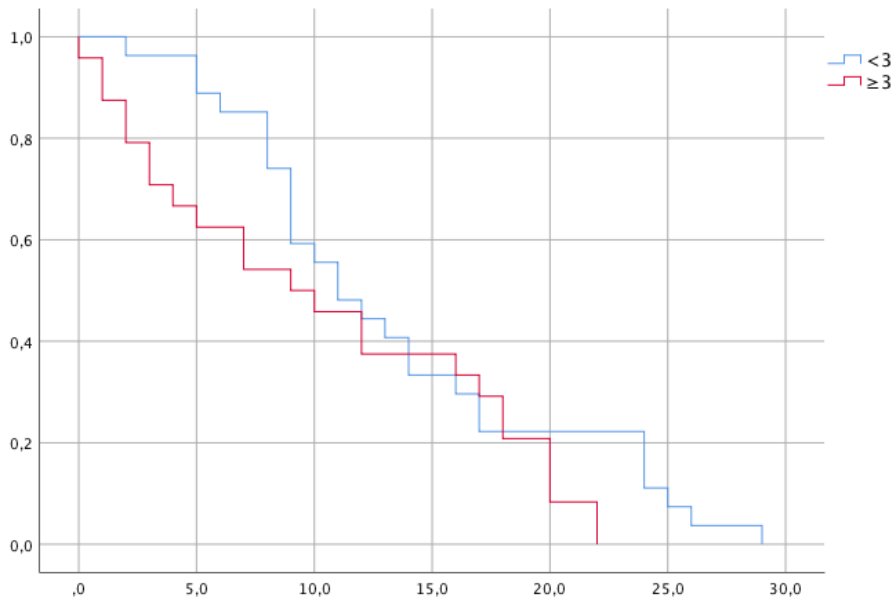


Abb. 42: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit  $<3$  bzw.  $\geq 3$  involvierten Organlokalisationen ( $n=51$ ); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

## 4.6. Dauerhaftes Ansprechen auf die Checkpointinhibitortherapie

Die Wirksamkeit einer Checkpointinhibition in der Erstlinie in Hinblick auf dauerhaftes Therapieansprechen kann durch Beobachtung des Ansprechverhaltens über einen gewissen Zeitraum beurteilt werden. Im Folgenden wurde dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer vollständigen Remission (CR) untersucht.

Am letzten Tag der Datenerhebung im Dezember 2018 waren 17,6% (9/51) der untersuchten Patienten, die ab 01.05.2016 eine Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren erhalten hatten, in Komplettremission. Ein mittlerer Beobachtungszeitraum von 12,1 Monaten (n=51) sei an dieser Stelle erneut angegeben. Von den übrigen 82,4% (42/51) waren 25 Patienten bereits verstorben. 17 Patienten lebten noch, deren Melanomerkrankung befand sich jedoch nicht im Zustand einer CR.

Das zu Beobachtungsende aktuelle Staging von 9 lebenden Patienten zeigte also CR oder NED (engl. für „no evidence of disease“). In 1 dieser 9 Fälle erfolgte eine systemische Zweitlinientherapie, wobei es sich um die in 4.3. beschriebene laufende Therapie mit Dabrafenib/Trametinib handelt. Die komplette Krankheitsremission, die während der BRAF/MEK-Inhibition verzeichnet wurde, ist also bei genanntem Patienten nicht auf die Erstlinien-Checkpointblockade zurückzuführen.

Der mittlere Beobachtungszeitraum der 8 am 22.12.2018 durch die Checkpointinhibition in Komplettremission befindlichen Patienten (15,69%, 8/51) umfasste 19,6 Monate (Median = 20,0) mit einer Standardabweichung von 7,2 Monaten. 5 dieser Therapien waren zu Beobachtungsende terminiert, 3 waren zum damaligen Zeitpunkt nicht beendet.

Die beschriebene Verteilung der 51 untersuchten Patienten ist in einem Kreisdiagramm in Abbildung 43 wiedergegeben.

Abbildung 43: Zu Beobachtungsende durch Checkpointinhibition in Komplettremission befindliche Patienten

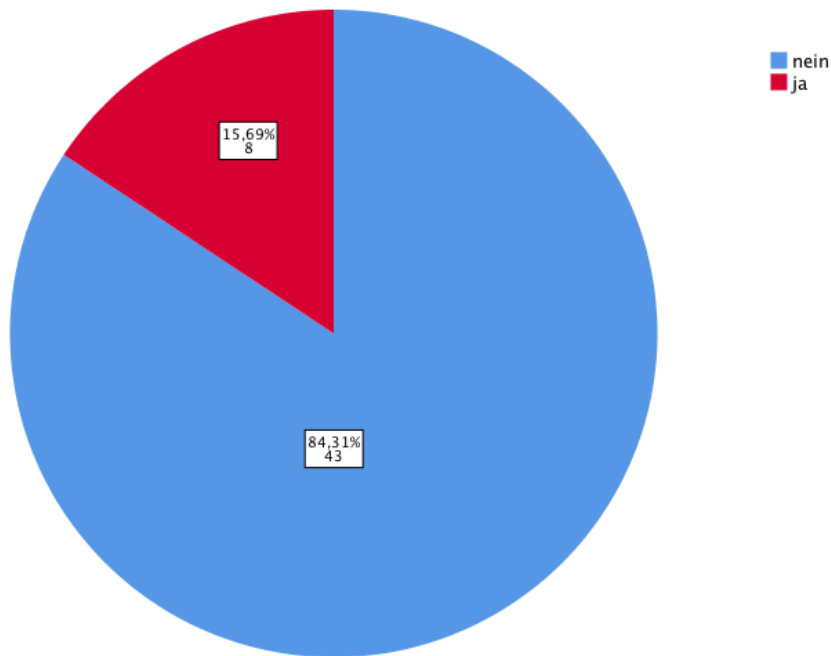


Abb. 43: Kreisdiagramm, Zu Beobachtungsende durch Checkpointinhibition in Komplettremission befindliche Patienten, Angaben in Anzahl und Prozent

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und dauerhaftem Ansprechen auf die Erstlinien-Checkpointinhibitorthherapie unter genannten Aspekten eruiert werden ( $p=0,707$ , exakter Test nach Fisher).

## 4.7. Zusammenfassende Auflistung statistisch signifikanter Ergebnisse

Signifikante Ergebnisse der statistischen Testung werden nachstehend gesammelt gelistet:

>Serum-LDH und Anzahl involvierter Organlokalisationen (n=51)

$p=0,002$ , Chi-Quadrat nach Pearson

>Serum-LDH und progressionsfreie Überlebenszeit (n=31)

$p=0,005$ , Log-Rank-Test

>Serum-LDH und Therapiebeendigungsgrund Allgemeinzustandsverschlechterung (n=51)

$p=0,019$ , exakter Test nach Fisher

>Therapieansprechen beendeter versus nicht beendeter Therapien (n=51)

$p=0,000$ , exakter Test nach Fisher

>Auftreten eines Progresses beendeter versus nicht beendeter Therapien (n=51)

$p=0,003$ , exakter Test nach Fisher

>Therapiedauer beendeter versus nicht beendeter Therapien (n=51)

$p=0,000$ , Mann-Whitney-Test

>Serum-LDH und Therapiedauer (n=39)

$p=0,024$ , Korrelationskoeffizient=-0,360, Korrelation nach Spearman

>Therapiedauer und Therapieansprechen (n=51, n=39, n=12)

$p=0,000$ , Mann-Whitney-Test

>Therapiedauer und Gesamtüberlebenszeit

n=51:  $p=0,000$ , Korrelationskoeffizient=0,566, Korrelation nach Spearman

n=39:  $p=0,000$ , Korrelationskoeffizient=0,682, Korrelation nach Spearman

n=12:  $p=0,000$ , Korrelationskoeffizient=0,991, Korrelation nach Spearman

>Serum-LDH und Gesamtüberlebenszeit (n=25)

p=0,013, Korrelationskoeffizient=-0,490, Korrelation nach Spearman

>Gesamtüberlebenszeit lebender versus verstorbener Patienten (n=51)

p=0,000, Log-Rank-Test

>Serum-LDH und Gesamtüberlebenszeit

n=51: p=0,022, Log-Rank-Test

n=39: p=0,019, Log-Rank-Test

n=26: p=0,022, Log-Rank-Test

n=46: p=0,018, Log-Rank-Test

>Gesamtüberlebenszeit und Therapieansprechen

n=51: p=0,042, Log-Rank-Test

n=39: p=0,014, Log-Rank-Test

n=15: p=0,022, Log-Rank-Test

## 5. Diskussion

Ein verbessertes Verständnis von der Pathophysiologie und der Rolle des Immunsystems in der Tumorkontrolle führten zur Entwicklung und Zulassung von immunonkologischen Therapien mit Checkpointinhibitoren (Franklin, Livingstone, Roesch, Schilling, & Schadendorf, 2017). Besonders die über lange Zeit infauste Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium sei auch an dieser Stelle erwähnt (Barth et al., 1995), die sich durch den Einsatz dieser Therapien signifikant verbesserte (Indini et al., 2019).

Patienten mit malignem Melanom, deren Primärtumor in Schleimhaut oder Aderhaut lokalisiert war, wurden deshalb aus der Untersuchung ausgeschlossen, da sie im Gegensatz zu den kutanen Melanomen, die nach AJCC 2017 klassifiziert werden, nach einer jeweils eigenen Tumorklassifikation eingeteilt werden. Denn mukosale Melanome unterscheiden sich in Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Prognose eindeutig vom kutanen Melanom (Spencer & Mehnert, 2016). Ebenso trifft dies auf uveale Melanome zu. Beispielsweise finden sich Unterschiede im tumorumgebenden Mikromilieu sowie in der Tumorbiologie des uvealen Melanoms im Vergleich zum kutanen (Chattopadhyay et al., 2016). Die Fortschritte in der Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Melanoms führten unglücklicherweise nicht zu analogem Erfolg bei den anderen (Violanti et al., 2019).

Dass das fortgeschrittene Melanom durch das Aufkommen der Checkpointinhibitoren transformiert wurde (Nebhan & Johnson, 2020), zeigte auch eine rezente Studie, die eine Verbesserung der Prognose von einem medianen Gesamtüberleben von 6-10 Monaten auf eine erzielbare 5-Jahresüberlebensrate von mehr als 40% für PD-1-Inhibitortherapien und von mehr als 50% für Kombinationstherapien angibt (Gellrich et al., 2020). Eine Phase-I-Studie von Hodi et al. beschrieb eine 5-Jahresüberlebensrate im Rahmen von Monotherapien mit Nivolumab von 34% (Hodi et al., 2016). Dass durch die Checkpointinhibition die Prognose der Patienten verbessert wird, konnte auch in unserer Untersuchung dargestellt werden. So wiesen Responder mit 16,0 Monaten ein signifikant verlängertes medianes OS als Patienten auf, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten und ein medianes OS von 7,0 Monaten erreicht hatten ( $p=0,042$ , Log-Rank-Test). Trotz des Erfolges in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms durch neuere wirksame Substanzen bleibt das Melanom dennoch für 90 Prozent der Mortalität von Hautkrebs verantwortlich (Roesch & Berking, 2017).



Eine erhöhte Serum-LDH bei Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung, gemessen bei Eintritt in das Stadium IV, wurde als nachteiliger Prognoseparameter identifiziert. Auch die zugrundeliegende Datenbank der siebenten und achten Ausgabe des AJCC umfasste Patienten, die vor der Ära der Verfügbarkeit einer wirksamen zielgerichteten oder immunonkologischen Therapie behandelt worden waren (Balch et al., 2009; Gershenwald, Scoyler, et al., 2017). Die Rolle der Serum-LDH als hochsignifikanter und unabhängiger Prädiktor des Überlebens wurde weiterhin in mehreren rezenten klinischen Studien bestätigt (Diem et al., 2016; Kelderman et al., 2014; Long et al., 2016; Menzies et al., 2015; Schadendorf et al., 2017; Weide et al., 2016). Die starke prognostische Aussagekraft der Serum-LDH blieb ihr also trotz des Einsatzes dieser Systemtherapeutika, die ihrerseits die Prognose verbessern, erhalten. So gilt die Serum-LDH als einflussreichster Faktor für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei mit BRAF- und MEK-Inhibitoren therapierten Patienten (Long et al., 2016). Auch im Rahmen von Checkpointinhibitorthérapien zeigte sich die Serum-LDH unabhängig assoziiert mit dem Gesamtüberleben, dies wurde unter anderem für Therapien mit Ipilimumab (Kelderman et al., 2014) wie auch für solche mit Pembrolizumab untersucht (Weide et al., 2016).

Auch in unserem aus insgesamt 51 Patienten bestehenden Kollektiv war eine zu Therapiebeginn normwertige Serum-LDH im Vergleich zu einer erhöhten sowohl mit einem signifikant längeren progressionsfreien ( $p=0,005$ , Log-Rank-Test) als auch mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test). So hatten Patienten mit normwertiger Baseline-LDH ein mittleres PFS von 105 Tagen und ein mittleres OS von 14,1 Monaten verglichen mit 55 Tagen und 9,8 Monaten bei jenen mit zu Therapiebeginn erhöhter Serum-LDH. Nun stimmen die Ergebnisse unserer Untersuchung mit denen aus oben zitierten Studien überein und die Höhe der Serum-LDH konnte auch in unserem Kollektiv, das aus Patienten mit inoperabel metastasiertem Melanom ohne systemische Vorbehandlung bestand und eine Erstlinientherapie mit Checkpointinhibitoren erhielt, als hochsignifikanter und unabhängiger Prognoseparameter identifiziert werden.

In die Analyse der Gesamtüberlebenszeit wurden zu Beobachtungsende lebende Patienten deshalb miteinbezogen, da deren Gesamtüberleben bis Beobachtungsende schon signifikant länger gewesen war als das der zum damaligen Zeitpunkt bereits verstorbenen ( $p=0,000$ , Log-Rank-Test). Ein Ausschluss zu Beobachtungsende lebender Patienten hätte dadurch zu einer Überrepräsentation der Patienten mit schlechterer Prognose geführt. In der statistischen Testung, in der Zusammenhänge zwischen OS und anderen erhobenen

Parametern untersucht wurden, suggeriert genannte signifikante Korrelation, die Ergebnisse der Analyse weniger zu verfälschen als dies unter Ausschluss zu Beobachtungsende lebender Patienten der Fall wäre. Außerdem sei darauf hingewiesen, dass die präsentierten Zahlen zur Gesamtüberlebenszeit in Wirklichkeit folglich etwas höher sind.

In der Gesamtüberlebenszeitanalyse nur der 25 zu Beobachtungsende verstorbenen Patienten erwies sich eine zu Therapiebeginn höhere Serum-LDH ebenfalls als nachteiliger Prognoseparameter, jedoch nur in der quantitativen Analyse und nicht nach Zuordnung der LDH-Werte zu den entsprechenden Referenzwertkategorien ( $p=0,013$ , Korrelationskoeffizient=-0,490, Korrelation nach Spearman;  $p=0,477$ , Log-Rank-Test). Diese Ergebnisse sind auf einen stärkeren Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit besserer Prognose zurückzuführen, bei denen es sich um die zu Beobachtungsende lebenden Patienten handelt.

Wie die Serum-LDH einerseits für die Verstärkung der Immunsuppression im tumorumgebenden Mikromilieu mitverantwortlich gemacht wird (Ding et al., 2017) und andererseits deren Erhöhung im Serum auch im Rahmen von prognoseverbessernden Checkpointinhibitortherapien als nachteiliger Prognoseparameter gilt, ließ sich in der Überlegung für die Serum-LDH als Bestandteil der tumorimmunen Mikroumgebung prädiktive Aussagekraft in Hinblick auf das Therapieansprechen erhoffen und wurde in der hier vorliegenden Untersuchung überprüft. Nicht zuletzt wurde für andere Serummarker, die aus der Tumormikroumgebung stammen, prädiktive Aussagekraft nachgewiesen. Dies bezieht sich auf PD-L1, für den positive Vorhersage des Ansprechens auf PD-1-Inhibitortherapien bestätigt wurde (Daud et al., 2016). Und nicht zuletzt wurde für die Serum-LDH im Rahmen von BRAF/MEK-Inhibitortherapien prädiktive Aussagekraft in Hinblick auf langanhaltendes Therapieansprechen beschrieben (Long et al., 2016).

In der Vergangenheit wurden verschiedene genetische sowie nicht-genetische Merkmale als potenzielle prädiktive Biomarker einer Checkpointinhibitortherapie untersucht (siehe 2.7.). Summa summarum steht rezent kein prädiktiver Biomarker im Sinne eines klinisch validen Faktors für die Patientenselektion für eine Therapie zur Verfügung, der seine Funktion sowohl durch positive als auch durch negative Vorhersage des Ansprechens erreicht. Kein untersuchter Parameter konnte bis dato als solcher in die klinische Praxis implementiert werden. Durch immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-

Expressionslevel kann man im klinischen Alltag immerhin eine positive Prädiktion in Bezug auf das Therapieansprechen anstellen. Da eine negative Vorhersagekraft hingegen ausgeschlossen wurde, ist PD-L1 insuffizient für eine Patientenselektion (Daud et al., 2016). Ein großes Problem im klinischen Alltag ist in Folge das Fehlen eines negativ prädiktiven Biomarkers. Vor allem bei Checkpointinhibitortherapien ist dieser Umstand von großer klinischer und auch gesundheitsökonomischer Relevanz, da nur ein gewisser Teil der Patienten anspricht, wobei diese Responder dann in der Regel sehr lange von der Checkpointblockade profitieren (Füreder, 2017).

Die Notwendigkeit der zukünftigen Entwicklung eines klinisch validen prädiktiven Biomarkers liegt darin, den Nutzen für den einzelnen Patienten zu optimieren (Gibney, Weiner, & Atkins, 2016). Ein bereits aufgegriffenes Charakteristikum von Checkpointinhibitoren besteht darin, dass das Ansprechen individuell sehr unterschiedlich ist und nur eine Untergruppe von Patienten profitiert (Auslander et al., 2018; Indini et al., 2019). Eine Studie, die das Ansprechen auf Checkpointinhibitortherapien bei verschiedenen Tumorentitäten untersuchte, zeigte, dass etwa ein Drittel der Patienten auf die Therapie angesprochen hatte (Sharma, Hu-Lieskovan, Wargo, & Ribas, 2017). Kombinierte Therapieschemata sind mit besseren Ansprechraten – von zirka 50% – verbunden als Monotherapieregime, auf Kosten einer höheren Toxizität (Larkin, Chiarion-Sileni, Gonzalez, Grob, Cowey, Lao, Schadendorf, et al., 2015). Letztlich setzt man einen Teil der Patienten, die in keiner Weise von einer Checkpointblockade profitieren, erheblichen Risiken aus, die mit der Therapie einhergehen. Ein Risiko wäre beispielsweise das des Auftretens einer schwerwiegenden Toxizität, welches wiederum die Lebensqualität in einem ohnedies limitierten Lebenszeitraum stark herabsetzen kann. In der heutigen Indikationsstellung für eine solche Therapie steht jedoch die Chance, von der Therapie zu profitieren, deutlich im Vordergrund. Somit überwiegt der potenzielle Nutzen der Therapie das Nebenwirkungsrisiko.

Die von uns untersuchten Checkpointinhibitortherapien in der Erstlinie, wobei verschiedene Wirkstoffe verwendet worden waren, erzielten eine DCR von 41,18%. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im Ansprechen je nach verwendeten Substanzen ( $p=0,740$ , exakter Test nach Fisher), wobei an dieser Stelle auf eine geringe Fallzahl in den einzelnen Wirkstoffkategorien hingewiesen wird. Außerdem wurden auch Fälle von Therapien, die über einen zu kurzen Zeitraum für eine Bewertung des Ansprechens erfolgt waren und

beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen sehr früh terminiert worden waren, der nicht ansprechenden Gruppe zugeordnet.

Um die Kriterien eines klinisch validen prädiktiven Biomarkers zu erfüllen, müsste für die Serum-LDH sowohl positiv als auch negativ prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des Therapieansprechens nachgewiesen werden können. Die Kenntnis über diesbezügliche Zusammenhänge hat folglich hohen Stellenwert in der Frage, ob anhand der prätherapeutisch bestimmten Serum-LDH Ansprechmuster vorhergesehen werden können. Vorhandene Zusammenhänge wiederum fänden Anwendung in der klinischen Entscheidungsfindung im Sinne einer Selektion von Patienten für eine Therapie mit Checkpointinhibitoren. Patienten, die im Verlauf profitieren würden, könnte man anhand des prädiktiven Biomarkers für eine Therapie auswählen. Jenen, die laut sinnvoller Vorhersage keinen klinischen Nutzen von einer Checkpointinhibitortherapie zu erwarten hätten, könnte man das Nebenwirkungsrisiko ersparen und eine andere zur Verfügung stehende Therapie zuteilwerden lassen.

Um den potenziellen prädiktiven Wert der Serum-LDH in Bezug auf Ansprechen auf eine Checkpointinhibitortherapie zu untersuchen, zogen wir deren Höhe vor Therapiestart heran. In unserer Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen LDH-Status und Ansprechen festgestellt werden, weder unter positiv noch unter negativ prädiktiven Aspekten ( $p=0,777$ , Chi-Quadrat nach Pearson). Daher kann die Serum-LDH nicht als klinisch valider prädiktiver Biomarker einer Checkpointinhibitortherapie dienen. Sie eignet sich auch nicht als entweder positiver oder negativer Prädiktor für das Ansprechen. Diese Erkenntnisse stehen in Einklang mit denen einer neulich ausgewerteten Studie von Schraag et al., die potenzielle Baselineprädiktoren für das Ansprechen auf eine Checkpointblockade untersuchte (Schraag et al., 2019). Die Baseline-LDH von Melanompatienten reicht also nicht aus, um Ansprechmuster auf eine Therapie mit Checkpointinhibitoren vorherzusagen. Kein prädiktiver Wert für das Therapieansprechen konnte für die Serum-LDH nachgewiesen werden.

Nichtsdestotrotz sprach kein Patient mit einer Baseline-LDH  $>561$  U/l auf die Therapie an. Dabei hatten vier Patienten des gesamten Kollektivs eine höhere Baseline als die genannte. Auch in einer Subgruppenanalyse der CheckMate67-Studie wurde eruiert, dass kein Patient mit einer Serum-LDH höher als der doppelte obere Referenzwert auf eine Checkpointblockade mit Ipilimumab angesprochen hatte (Larkin, Chiarion-Sileni, Gonzalez,

Grob, Cowey, Lao, Wagstaff, et al., 2015). Dies kann auch auf unser Kollektiv übertragen werden, wenn man sich des oberen Referenzwertes der höheren Referenzwertkategorie bedient. Hieraus ergibt sich ein Grenzwert bei 578 U/l.

Auch wenn dies nur einen kleinen Anteil aller Patienten, die heutzutage für eine Checkpointinhibitortherapie in Frage kommen, betrifft – in unserem Fall 4 von 51 – kann für diese Patienten genannte Erkenntnis hilfreich in der klinischen Entscheidungsfindung sein. Man könnte den Schluss ziehen, dass Patienten mit einer derartig hohen Serum-LDH nicht von einer Checkpointblockade profitieren. Da es für diese Patienten keinen Anhalt für einen klinischen Nutzen durch Einleiten einer Therapie zu geben scheint, bleibt zu diskutieren, ob es sinnvoll ist, einen Patienten in einem ohnehin äußerst limitierten Lebenszeitraum den Risiken einer Therapie auszusetzen. Verdeutlicht wird diese Erkenntnis durch die Tatsache, dass in drei dieser vier Fälle eine Allgemeinzustandsverschlechterung bereits nach einem Zyklus einen Abbruch der Therapie erzwang. Bei demjenigen Patienten mit der niedrigsten Serum-LDH dieser vier (692 U/l) wurde die Therapie nach fünf Gaben aufgrund der Feststellung eines Krankheitsprogresses beendet.

Während sich kein direkter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen zeigte, ließen sich indirekte Zusammenhänge feststellen.

Da sich einerseits zwischen der Serum-LDH und der Gesamtüberlebenszeit ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test) und andererseits zwischen der Gesamtüberlebenszeit und dem Therapieansprechen signifikante Zusammenhänge zeigten ( $p=0,042$ , Log-Rank-Test), kann ein indirekter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen beschrieben werden.

Dieser indirekte Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen kann für einen Teil der Patienten auch durch die Therapiedauer erklärt werden: Bei Errechnung der Spearman-Korrelation zwischen Baseline-LDH und Dauer der Checkpointinhibitortherapie unter quantitativen Gesichtspunkten waren die Ergebnisse wie folgend: Unter Berücksichtigung aller 51 Therapien errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von  $-0,255$  ( $p=0,071$ ). Schloß man nur die 39 am letzten Tag der Datenerhebung beendeten Therapien in die Berechnung mit ein, ergab sich ein Koeffizient von  $-0,360$  ( $p=0,024$ ). Führte man die Analyse separat für die 12 zu Ende der Beobachtung laufenden Therapien durch, betrug der Koeffizient nach Spearman  $0,049$  ( $p=0,880$ ). Ein schwacher signifikanter Zusammenhang zeigte sich somit nur in den Fällen mit zu Beobachtungsende beendeten Erstlinientherapien. Je höher die

Serum-LDH, umso kürzer war in diesen Fällen die folgende Therapie und umgekehrt. Bei signifikantem Zusammenhang zwischen Therapiedauer und Ansprechen für diese 39 Therapien ( $p=0,000$ , Mann-Whitney-Test) lässt sich auch hier ein indirekter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapieansprechen beschreiben.

Die Testung separat für die beendeten Therapien gibt bei signifikanten Zusammenhängen zwischen Serum-LDH und OS ( $p=0,019$ , Log-Rank-Test) sowie zwischen OS und Ansprechen ( $p=0,014$ , Log-Rank-Test) einen indirekten Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen zu erkennen.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen wurde auch für  $n=39$  ausgeschlossen ( $p=0,745$ , exakter Test nach Fisher).

Der indirekte Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Ansprechen für einen Teil der Patienten ( $n=39$ ) kann also sowohl über die Therapiedauer als auch über die Gesamtüberlebenszeit erklärt werden und wird dadurch, dass er über beide dieser Aspekte hergeleitet werden kann, betont. Außerdem schließt sich der Kreis durch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapiedauer und Gesamtüberleben ( $p=0,000$ , Korrelationskoeffizient= $0,682$ , Korrelation nach Spearman).

Limitierend in der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Serum-LDH und Therapiedauer für  $n=39$  ist jedoch, dass die Zusammenhänge nach Zuordnung der LDH-Werte zu entsprechenden Referenzwertkategorien knapp nicht signifikant waren ( $p=0,063$ , Mann-Whitney-Test). Somit ist die signifikante Korrelation zwischen Serum-LDH und Therapiedauer eher als Tendenz für einen großen Teil der Patienten zu interpretieren.

Am anschaulichsten können die Ergebnisse und Erkenntnisse der Untersuchung in Bezug auf das Therapieansprechen je nach Serum-LDH dargestellt werden, wenn man die 51 untersuchten Patienten zwei Gruppen zuordnet. Es wird unterschieden zwischen Patienten, deren Erstlinien-Checkpointinhibitortherapie zu Beobachtungsende beendet war sowie jenen, deren Therapie zum damaligen Zeitpunkt laufend war.

Die 12 Patienten mit laufender Therapie wiesen eine signifikant längere Therapiedauer auf als die beendeten ( $p=0,000$ , Mann-Whitney-Test) und werden Gruppe 1 zugeordnet. Diese Patientenkohorte scheint die Therapie sehr lange, ohne das Auftreten hochgradiger

Toxizität, zu tolerieren. Der Baseline-Status der Serum-LDH spielt bei diesen Patienten keine Rolle hinsichtlich Therapiedauer ( $p=0,734$ , Mann-Whitney-Test) oder Therapieansprechens (6 Patienten mit normwertiger und 6 mit erhöhter Serum-LDH, DCR 12/12). All diese Patienten profitierten außerdem von der Checkpointinhibition, so betrug die DCR unter ihnen 100% (12/12). Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Ansprechverhalten zwischen laufenden und beendeten Therapien ( $p=0,000$ , exakter Test nach Fisher). Auch trat bei den laufenden Therapien signifikant seltener ein Krankheitsprogress im Beobachtungszeitraum auf – im Vergleich zu den beendeten Therapien, die im Folgenden erläutert werden ( $p=0,003$ , exakter Test nach Fisher).

Bei den 39 beendeten Therapien als Gruppe 2, die eine signifikant kürzere Therapiedauer gehabt hatten als die laufenden, konnte ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen Höhe der Baseline-LDH und Therapiedauer festgestellt werden. Patienten mit zu Therapiebeginn höherer Serum-LDH hatten eine signifikant kürzere Therapiedauer als jene mit niedrigeren LDH-Spiegeln und umgekehrt. Bei signifikanten Zusammenhängen zwischen Therapiedauer und Ansprechen kann somit ein indirekter Zusammenhang zwischen der Serum-LDH und dem Therapieansprechen für diese Patientengruppe beschrieben werden. Für Gruppe 2 errechnete sich eine DCR von 23,08% (9/39).

Aus beschriebenen Erkenntnissen einen sinnvollen Nutzen für die klinische Praxis zu finden, ist nicht möglich. Dies liegt auch darin begründet, dass eine prätherapeutische Zuordnung zu einer der beiden Gruppen nicht erfolgen kann. Man weiß im Voraus nicht, ob ein Patient der Gruppe angehört, in der eine höhere Serum-LDH tendenziell mit einer kürzeren Therapiedauer (und indirekt mit einem Nicht-Ansprechen) in Verbindung steht und umgekehrt, oder der Gruppe, in der ein Patient sehr wahrscheinlich auf die Therapie anspricht, die Höhe der Serum-LDH aber nichts über Therapiedauer oder Ansprechen aussagt.

Schlusszufolgern ist, dass, obwohl sich für den Großteil der Patienten Tendenzen feststellen lassen, die eine höhere Baseline-LDH mit einem schlechteren Ansprechen in Verbindung stellen und umgekehrt, aufgrund nicht vorhandener direkter Zusammenhänge zwischen Baseline-LDH und Therapieansprechen anhand dieses Laborparameters nicht entschieden werden kann, wem eine Checkpointinhibitortherapie zukommen sollte und wem nicht. So würde – im Gegensatz zu aktuell üblichem Procedere – mit Sicherheit einem Teil der Patienten, die maßgeblich von einer Therapie profitieren würden, diese verwehrt bleiben.

Und auf der anderen Seite würde bei jenen, die nicht profitieren würden, weiterhin eine Therapie eingeleitet werden.

Bei bereits erläuterten Zusammenhängen zwischen Baseline-LDH, Ansprechen, Dauer der Therapie und Gesamtüberlebenszeit gilt es, potenziell vorhandene Fehlerquellen in der Ergebnisinterpretation zu untersuchen. In Bezug auf den Verlauf einer Erkrankung unter den Aspekten von Gesamt- und progressionsfreiem Überleben wie auch auf die Dauer der Erstlinientherapien bezogen sollte das möglicherweise aufgetretene Phänomen eines Vorlaufzeit-Bias (engl. Lead time bias), bei dem ein früherer Diagnosezeitpunkt fälschlicherweise ein längeres Überleben oder womöglich auch eine längere Therapiedauer suggeriert (Gates, 2001), aufgezeigt werden. Dass es mit Sicherheit mehrere Einflussfaktoren gibt, die im Rahmen eines Krankheitsverlaufes zu einer mehr oder weniger zeitnahen Diagnosestellung – im hier vorliegenden Fall der Diagnose einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung – führen, ist nachvollziehbar. Solch ein Faktor, der die Herbeiführung einer Diagnose wahrscheinlicher machen kann, ist die Teilnahme an den gesetzlichen Hautkrebs-Screeninguntersuchungen, die in Deutschland zum 1. Juli 2008 als Regelleistung der Gesetzlichen Krankenversicherungen eingeführt wurden (GBA, 2007). Als weiterer bedeutender Einflussfaktor sei an dieser Stelle die Wahrnehmung einer konsequenten Nachsorge erwähnt, die eine frühzeitige Diagnose eines Rezidivs ermöglicht. Außerdem spielen individuelle psychologische Faktoren wie beispielsweise das Krankheitsbewusstsein oder der Umgang mit neu aufgetretenen Symptomen eine Rolle. Auch der Einfluss des persönlichen sozialen Umfeldes kann seinen Beitrag leisten. In Summe sind es viele verschiedene Faktoren – von Patient zu Patient sicherlich unterschiedlich gewichtet –, die in genannter Diskussion den Zeitpunkt der Diagnose und in Folge auch den Beginn der Therapie beeinflussen. Dass eine infolge eines früheren Diagnosezeitpunktes verlängerte Überlebenszeit bzw. Therapiedauer als Vorteil (Stang & Augustin, 2011) und umgekehrt eine infolge einer späteren Diagnosestellung verkürzte Überlebenszeit bzw. Dauer der Therapie als Nachteil bewertet wurden, trat im genannten Kontext somit sehr wahrscheinlich auf. Für die weitere Interpretation der Ergebnisse hat der Effekt der Vorlaufzeit-Verfälschung jedoch aus mehreren Gründen keine Relevanz. Erstens sind zu viele – teilweise nicht definierbare – Einflussfaktoren auf diesen vorhanden, die dessen Berücksichtigung unmöglich machen. Der jeweilige Einfluss ist weder quantitativ messbar, noch kann er abgeschätzt werden. Weiters geben die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung klinische Realitäten wieder, die eine Berücksichtigung dieses Effektes vor allem in Hinblick auf die Anwendbarkeit festgestellter Zusammenhänge für die



klinische Praxis nicht sinnvoll erscheinen lassen. Im Gegensatz dazu stellt der gezielte Versuch einer Einflussnahme auf einzelne bekannte Faktoren, um die Prognose einzelner Patienten zukünftig weiter zu verbessern, ein umfangreiches Thema dar, das hier nicht weiter besprochen wird. Dass der demonstrierte Bias in der hier geführten Diskussion zurecht vernachlässigt werden kann, wird außerdem dadurch bestärkt, dass klinische Parameter existieren – wie beispielsweise die Serum-LDH –, die unabhängig von jeglichen anderen Einflussfaktoren als signifikante Prognoseparameter gelten. Resümierend steht also die Akzeptanz herrschender Realitäten sowie die Kenntnisnahme eines aufgetretenen Vorlaufzeit-Bias im Vordergrund, eine Anzweiflung der Verwertbarkeit der Ergebnisse erscheint unbegründet. Als potenziell einfließender und verfälschender Faktor in der Betrachtung individueller Prognosen sollte der Vorlaufzeit-Bias dennoch Beachtung finden.

Betreffend die 39 beendeten Therapien zeigten sich – ausgenommen der Allgemeinzustandsverschlechterung – keine Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und etwaigen Therapiebeendigungsgründen. Der signifikante Zusammenhang zwischen erhöhter Serum-LDH und dem Beendigungsgrund Allgemeinzustandsverschlechterung ( $p=0,019$ , exakter Test nach Fisher) ist nachvollziehbar, da die Verschlechterung des Allgemeinzustandes Ausdruck eines nahenden Lebensendes und damit der schlechten Überlebensprognose für Patienten mit erhöhter Serum-LDH sein kann. Auch hochgradige Toxizität kann einen Therapieabbruch notwendig machen (Brahmer et al., 2018). Die Beendigung von insgesamt 13,73% (7/51) der Therapien war im Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen begründet. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Auftreten einer relevanten Toxizität ( $p=0,425$ , exakter Test nach Fisher). Auch zwischen LDH-Status und Beendigung einer Therapie aufgrund eines Krankheitsprogresses bestanden keine Zusammenhänge ( $p=0,767$ , Chi-Quadrat nach Pearson). Auch hier tritt das Problem zutage, dass durch eine relativ geringe Fallzahl in den einzelnen Kategorien mögliche Zusammenhänge eventuell nicht aufgedeckt werden konnten.

Das Auftreten einer relevanten Toxizität, das in 7 Fällen eine Beendigung der Therapie erzwungen hatte, wurde genauer untersucht. In 3 Fällen war es einer Kombinationstherapie, in 3 Fällen Pembrolizumab und in 1 Fall Nivolumab zuzuschreiben. Es errechneten sich relative Häufigkeiten des Auftretens relevanter Nebenwirkungen in Abhängigkeit der verabreichten Wirkstoffe von 7,1% für Nivolumab (1/14), 10,7% für Pembrolizumab (3/28) und 33,3% (3/9) für die Kombinationstherapie. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich

in der Häufigkeit der Beendigung einer Therapie aufgrund von Nebenwirkungen je nach verwendeten Wirkstoffen ( $p=0,244$ , exakter Test nach Fisher). Die Analyse ist allerdings deutlich limitiert durch eine ungleiche Verteilung der Wirkstoffe, wodurch das Problem einer zu geringen Fallzahl in der Subgruppenanalyse verstärkt wird. Bei Testung von Zusammenhängen zwischen dem Beendigungsgrund Nebenwirkungen je nach Mono- oder Kombinationstherapie war das Ergebnis schon nur mehr knapp nicht signifikant ( $p=0,095$ , exakter Test nach Fisher). Es ist daher zu erwarten, dass Kombinationstherapieregime auch in unserem Kollektiv mit einer signifikant höheren Rate an schwerwiegenden therapiebedingten Nebenwirkungen einhergehen.

In der Frage, wer eine Therapie erhalten sollte, sei auf zwei Szenarien hingewiesen. Einerseits ist es fragwürdig, bei Patienten mit einer Serum-LDH, die über dem doppelten oberen Referenzwert von 578 U/l liegt, eine Checkpointinhibitortherapie einzuleiten. Es gab in unserer Untersuchung keinen Anhalt dafür, dass diese Patienten von einer Therapie profitieren. Andererseits sollte das Vorhandensein von Hirnmetastasen als Surrogatparameter einer schlechten Prognose, wie es auch in der achten AJCC-Fassung dargestellt wird (Gershenwald, Scoyler, et al., 2017), nicht von der Einleitung einer Checkpointinhibitortherapie abhalten. Dies liegt darin begründet, dass Patienten, die sich zu Beginn der Therapie in Stadium M1d befanden ( $n=15$ ), in einer bemerkenswert hohen Anzahl an Fällen von der Behandlung erheblich profitierten (DCR von 40,00%). Die Prognose dieser Patienten war im Rahmen unserer untersuchten Erstlinientherapien nicht schlechter als die von jenen, die sich zu Therapiebeginn in weniger fortgeschrittenen Tumorstadien befunden hatten. Im Gegenteil war deren medianes OS mit 12,0 Monaten länger als das der Patienten, bei denen zu Therapiebeginn keine Hirnmetastasen vorgelegen hatten (medianes OS von 9,0 Monaten) – der Unterschied im OS war jedoch nicht signifikant ( $p=0,725$ , Log-Rank-Test). Nicht zuletzt daraus wird ersichtlich, dass gerade bei diesen Patienten die Einleitung einer Therapie mit Checkpointinhibitoren zurecht einen klinischen Nutzen erhoffen lässt.

Angemerkt sei an dieser Stelle, dass bei 5 der Patienten mit zu Therapiebeginn zerebral metastasierter Melanomerkrankung die Erstlinientherapie mit Nivolumab (5/15, 33,3%), bei 6 mit Pembrolizumab (6/15, 40,0%) und bei 4 mit der Kombinationstherapie (4/15, 26,7%) erfolgte. Das Ansprechen unterschied sich ganz knapp nicht signifikant je nachdem, welche Wirkstoffe eingesetzt wurden ( $p=0,053$ , exakter Test nach Fisher). Obwohl mit  $n=15$  eine relativ geringe Fallzahl für diese Hypothesenprüfung vorhanden war, zeigte sich fast ein

signifikantes Ergebnis. Dies wurde auch dadurch ermöglicht, dass die einzelnen Wirkstoffkategorien unter den 15 Patienten relativ gleichmäßig verteilt waren (4, 5, 6). So sprachen 80,0% (4/5) der Patienten, die eine Monotherapie mit Nivolumab erhielten, an. Bei denen, die Pembrolizumab verabreicht bekamen, waren es 33,3% (2/6). Und mit 0,0% (0/4) Respondern war das Ansprechen unter den mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten am schlechtesten. In 40,0% (6/15) der Fälle erfolgte begleitend zur Erstlinientherapie eine Bestrahlung von zerebralen Metastasen (2 der mit Pembrolizumab therapierten Patienten, 3 der mit Nivolumab therapierten und 1 der mit der Wirkstoffkombination therapierten).

Besonders die schlechte Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen in einer Zeit ohne wirksame systemische Therapie sei beachtet (Brand et al., 1997; Staudt et al., 2010). So hatten diese Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 4,7 Monaten ab Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen, wie eine texanische Studie zeigte (M. A. Davies et al., 2011). In unserem Kollektiv war das Gesamtüberleben von Patienten mit zu Therapiebeginn ZNS-metastasiertem Melanom mit einem Median von 12,0 Monaten deutlich länger. Dabei sind die wirklichen Zahlen noch höher als die hier präsentierten, da einige der untersuchten Patienten zu Beobachtungsende noch am Leben waren (9/15) und da das OS in unserer Untersuchung ab Immuntherapiestart und nicht ab erstmaliger Diagnose der Hirnmetastasen berechnet wurde. Die klinische Aktivität von Checkpointinhibitoren bei zerebral metastasiertem Melanom wurde durch verschiedene Studien bestätigt (Margolin et al., 2012; Spagnolo et al., 2016) und konnte auch in unserer Untersuchung nachgewiesen werden. So hatten auf die Checkpointinhibitortherapie ansprechende Patienten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als nicht ansprechende ( $p=0,022$ , Log-Rank-Test). Während Melanompatienten mit zerebralen Metastasen in der Mehrzahl der klinischen Studien unterrepräsentiert oder aus ihnen ausgeschlossen sind (Spagnolo et al., 2016), sollten sie in zukünftigen Studien, die immunonkologische Therapien untersuchen, Einschluss finden.

Die Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass die Serum-LDH bei Patienten mit Hirnmetastasen möglicherweise prädiktive Aussagekraft bezüglich des Therapieansprechens haben könnte. Die Ergebnisse in diesem Kontext waren nicht signifikant ( $p=0,136$ , exakter Test nach Fisher), unterschieden sich jedoch deutlich von jenen der Analyse des Zusammenhanges zwischen Serum-LDH und Ansprechen aller 51 Patienten ( $p=0,777$ , Chi-Quadrat nach Pearson). Limitierend in dieser Analyse von  $n=15$  ist

jedoch sicherlich die geringe Zahl an Patienten mit Hirnmetastasen. Da der Zusammenhang also nicht als ausgeschlossen gilt, sollte er in größeren Kohorten weiter untersucht werden.

In der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Serum-LDH und anderen Baselinecharakteristika konnte ein signifikanter Unterschied im Baseline-Status der Serum-LDH je nach Anzahl der involvierten Organlokalisationen festgestellt werden ( $p=0,002$ , Chi-Quadrat nach Pearson). So waren bei Patienten mit erhöhter Baseline-LDH häufiger mehr als drei Lokalisationen von Metastasen des Melanoms befallen. Bei Patienten mit normwertiger Baseline-LDH war ein Befall von drei oder weniger als drei Regionen wahrscheinlicher. Dies erscheint nachvollziehbar, da die Serum-LDH mit wachsender Tumormasse steigt und damit als Surrogatparameter der Tumormasse gilt (Agarwala et al., 2009).

Während sich die Serum-LDH unabhängig assoziiert mit der Überlebensprognose zeigte, war dies bei der Gesamtüberlebenszeitanalyse je nach Anzahl der involvierten Lokalisationen nicht der Fall ( $p=0,127$ , Log-Rank-Test). Es zeigten sich Zusammenhänge, die jedoch nicht signifikant waren. In Wirklichkeit könnte ein signifikanter Zusammenhang bestehen, da auch Patienten Teil der Analyse waren, deren Gesamtüberleben bis Beobachtungsende aber nicht bis zu deren Tod berechnet wurde. Da die Organlokalisationenanzahl somit in unserem Kollektiv nicht als unabhängiger Prognoseparameter identifiziert wurde, war die Serum-LDH jener hinsichtlich Prognosevorhersage überlegen.

In der siebenten Ausgabe der AJCC-Klassifikation wurde eine erhöhte Serum-LDH verwendet, um einen Patienten unabhängig der anatomischen Lokalisation der Fernmetastasen dem Stadium M1c zuzuordnen. Die zugrundeliegende Datenbank zeigte die Serum-LDH als unabhängigen und hochsignifikanten Prädiktor für das Überleben bei Stadium-IV-Patienten (Balch et al., 2009). Basierend auf genannter Datenbank und Erkenntnissen aus zeitgemäßen klinischen Studien wird M1 in der achten Fassung des AJCC durch die anatomische Fernmetastasierungslokalisation und den Serum-LDH-Wert in allen anatomischen Fernmetastasierungslokalisationen beschrieben (Gershenwald, Scolyer, et al., 2017). Diese verbesserte und genauere Beschreibung des Tumorstadiums scheint auch in unserem Kollektiv sinnvollere Anwendung zu finden, da sich die Serum-LDH als unabhängiger Prognoseparameter zeigte – bei einem Kollektiv, das Patienten aus den unterschiedlichen Tumorstadien innehatte. Außerdem erwies sich die Lokalisation der

Metastasen nicht als unabhängiger Prädiktor des Überlebens ( $p=0,734$ , Log-Rank-Test). Wie bereits berichtet wurde, hatten beispielsweise Patienten mit Hirnmetastasen, wohlbemerkt unter wirksamer Checkpointinhibitortherapie, keine schlechtere Prognose als Patienten mit Metastasen an anderen Lokalisationen.

Wie ein korrektes Staging für eine zuverlässige Prognosebeurteilung, eine rationale Behandlungsplanung sowie eine sinnvolle Patientenauswahl für klinische Studien von entscheidender Bedeutung ist (Gershenwald, Scolyer, et al., 2017), gilt es, im klinischen Alltag auf eine sorgfältige Dokumentation von Daten zu achten.

Die Bewertung des Therapieansprechens war aufgrund der relativen hohen Anzahl an verschiedenen Untersuchern, trotz standardisierter Evaluationsschemata, nicht einheitlich. Aufzeichnungen war zum Teil nicht zu entnehmen, ob das Ansprechen nach WHO-, RECIST- oder modifizierten RECIST-Kriterien bewertet wurde (Eisenhauer et al., 2009; Miller, Hoogstraten, Staquet, & Winkler, 1981; Therasse et al., 2000; Wolchok et al., 2009). Eine Fehlerquelle beispielsweise kann eine nicht im Verlauf untersuchte und erneut bewertete Feststellung eines Krankheitsprogresses sein, woraus resultieren kann, dass ein Pseudoprogress fälschlicherweise als Progress gewertet wurde. Bei einem Pseudoprogress handelt es sich um eine scheinbare Zunahme der Tumorgroße, die in einer T-Zell-Infiltration infolge einer Aktivierung des Immunsystems begründet ist – und nicht wie gedacht in einer Tumorzellproliferation (Wolchok et al., 2009). Während nur ein kleiner Anteil der Patienten derartige immunbedingte Ansprechphänomene, die etwa nicht durch konventionelle RECIST-Responsekriterien erfasst werden, zeigt (Chiou & Burotto, 2015), gibt sich zu erkennen, dass eine Pseudoprogession der Erkrankung je nach verwendetem Bewertungsschema nicht zwingend erkannt wurde.

Die Untersuchung des Ansprechens wurde für den Therapiezeitraum betrachtet – zwischen erster und letzter Antikörpergabe. Da manche Patienten jedoch verzögert auf die Therapie ansprechen, stellt auch dies eine mögliche Verzerrung der Wirklichkeit dar. Dennoch erscheint verwendeter berücksichtigter Zeiträume zum einheitlichen Vergleich von Daten die beste verfügbare Methode zu sein, wenn auch darin begründet, dass aktuell keine bessere Alternative zur Verfügung steht.

Ein besseres Verständnis von unkonventionellen Ansprechmustern auf die Checkpointblockade könnte eine Verbesserung der Systematik in Hinblick auf korrektes

Staging, Dokumentation und Vergleichbarkeit von Daten ermöglichen und sei als erstrebenswert anzusehen. Die Festlegung einer standardisierten Strategie zur Bewertung der Immunantworten im Rahmen von Checkpointinhibitortherapien ist von großer Bedeutung. Es kann der Schluss gezogen werden, dass geeignete Responsekriterien in verschiedenen Fragestellungen für die zukünftige Forschung von Belang sind. Nicht zuletzt in der Entwicklung geeigneter prädiktiver Biomarker haben sie ihren Stellenwert.

Dass Patienten mit einer SD als bestes Therapieansprechen als Responder gewertet wurden, liegt darin begründet, dass man nicht weiß, ob das Verbleiben der Erkrankung in einem weder progredienten noch regredienten und damit stabilen Zustand auf die Checkpointinhibitortherapie zurückzuführen ist oder nicht. Bei der bestehenden Möglichkeit, dass die SD aus einer wirksamen Therapie resultiert, wurde dieses Ansprechverhalten als Ansprechen gewertet. Unter anderem in der Fragestellung, bei welchen Patienten eine Therapie eingeleitet werden sollte und bei welchen nicht, erscheint diese Einteilung plausibler. Abgesehen von der Zuordnung der Patienten zu Respondern oder Non-Respondern wurden in verschiedenen Fragestellungen entsprechend DCR anstelle von Ansprechraten angegeben.

Das Nicht-Erfolgen eines Stagings in der Bewertung des Therapieansprechens wurde in unserer statistischen Auswertung als Nicht-Ansprechen bewertet. Dies betrifft vor allem Therapien, die nur über einen sehr kurzen Zeitraum erfolgten und das Ansprechverhalten noch gar nicht sinnvoll bewertet werden konnte. Die Behandlung wurde also vor einer möglichen Bewertung im Sinne erster geplanter bildgebender Untersuchungen beendet. Da diese Patienten nicht von der Therapie profitiert hatten, wurden sie nicht ausgeschlossen, sondern den Non-Respondern zugeordnet. Vor allem in unserem Versuch, einen klinischen Nutzen der Serum-LDH abzuleiten, ließen sich potenzielle Erkenntnisse nicht sinnvoll verwerten. Man weiß vor Einleiten einer Therapie nicht, ob diese über einen langen Zeitraum toleriert werden wird, ein Patient von ihr profitieren wird, oder die Therapie, sei dahingestellt aufgrund welcher Ursachen, bereits nach einer bzw. wenigen Gaben abgebrochen werden wird. Kein Patient wurde also aufgrund fehlender Daten aus statistischen Testungen ausgeschlossen.

Dass durch Checkpointinhibitortherapien langandauernde Remissionen erzielt wurden, erörterten verschiedene Studien (Füreder, 2017; Gellrich et al., 2020; Jiang et al., 2018). Auch unsere Untersuchung demonstriert, dass für einen Teil der Patienten dauerhaftes

Ansprechen erreicht werden kann. Acht Patienten unseres Kollektivs (15,69%) befanden sich durch eine Erstlinientherapie mit checkpointinhibierenden Antikörpern nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 20,0 Monaten im Zustand einer vollständigen Krankheitsremission. Ein Zusammenhang zwischen Serum-LDH und dauerhaftem Ansprechen im Sinne einer CR konnte nicht festgestellt werden ( $p=0,707$ , exakter Test nach Fisher). Damit unterscheidet sich die Serum-LDH in der Vorhersage eines langanhaltenden Therapieansprechens im Rahmen von Checkpointinhibitortherapien verglichen mit BRAF/MEK-Inhibitortherapien, im Rahmen derer sich eine normwertige Serum-LDH im Vergleich zu einer erhöhten als Baselinecharakteristikum erwies, das mit einem langanhaltenden Therapieansprechen in Verbindung stand (Long et al., 2016).

Die Limitation dieser Untersuchung liegt mit Sicherheit in einer relativ geringen Fallzahl sowie in der Tatsache, dass ein Teil der Erstlinien-Checkpointinhibitortherapien zu Beobachtungsende nicht beendet waren bzw. ein Teil der untersuchten Patienten zum Ende des beobachteten Zeitraumes am Leben waren. Auf den Mangel an großen mit Checkpointinhibitoren behandelten Patientenkohorten wurde auch in einer Studie von Auslander et al. hingewiesen (Auslander et al., 2018). Die geringe Patientenzahl hatte in einigen Untersuchungen zur Folge, dass ein Zusammenhang zwar erkannt, jedoch nicht als signifikant dargestellt und dadurch nicht bestätigt werden konnte. Natürlich wäre es auch von Vorteil gewesen, mit einer Verlängerung des Beobachtungszeitraumes zu erreichen, alle Patienten unter gleichen Voraussetzungen untersuchen zu können. Durch Durchführung verschiedener statistischer Tests in einzelnen Fragestellungen lässt jedoch auch unsere Untersuchung bestimmte Schlüsse zu, die in den vorherigen Absätzen diskutiert wurden.

Als suboptimal ist außerdem anzusehen, dass die verschiedenen verwendeten Wirkstoffe der Erstlinien-Checkpointinhibitortherapien in der statistischen Testung nicht unterschieden wurden. Die relativ geringe Fallzahl erwies sich als einschränkender Faktor für die Durchführung von Subgruppenanalysen in verschiedenen Fragestellungen. Natürlich wären Untersuchungen in diese Richtung von Interesse und könnten neue Erkenntnisse liefern.

Obwohl unsere Untersuchung limitiert ist, wie sie *post hoc* ist und nur eine relativ geringe Patientenzahl innehat, stimmen die Ergebnisse mit denen aus Studien der bestehenden Literatur überein.

Der Einfluss der Zweitlinientherapie auf das Gesamtüberleben wurde in unserer Untersuchung nicht berücksichtigt. In insgesamt 5 von 17 Fällen sprachen Patienten auf die durchgeführte systemische Zweitlinientherapie an; auf diese Weise wurde die Gesamtüberlebenszeit verlängert. Die in der Gesamtüberlebenszeitanalyse festgestellten signifikanten Zusammenhänge zwischen Serum-LDH und OS waren aber auch unter Ausschluss dieser fünf Patienten signifikant ( $p=0,018$ , Log-Rank-Test). Damit erwies sich der Einfluss der Zweitlinientherapie auf die Prognose in unserer Fragestellung als nicht ausschlaggebend.

In der Untersuchung des dauerhaften Ansprechens auf die Erstlinientherapie wurde der Einfluss der Zweitlinie berücksichtigt. So wurde bei einem Patienten, der eine systemische Zweitlinientherapie mit Dabrafenib kombiniert mit Trametinib erhalten hatte und im Zuge des Stagings während dieser Therapie eine Komplettremission der Erkrankung festgestellt worden war, genannter Therapieerfolg nicht auf die Erstlinientherapie zurückgeführt.

Wie die Antitumorimmunität durch PD-1 und CTLA-4 negativ reguliert und durch Checkpointhemmung diese Regulation aufgehoben wird, wird heutzutage durch eine Therapie mit Checkpointinhibitoren ein erheblicher klinischer Nutzen für einen Teil der Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkrankung erreicht. Andererseits profitieren einige Erkrankte nicht von diesen bemerkenswerten Fortschritten der onkologischen Forschung, die die Etablierung innovativer therapeutischer Substanzen ermöglichte und deren Aufkommen einen Paradigmenwechsel in der Landschaft der Tumortherapie in fortgeschrittenen Stadien eröffnete (Nishino et al., 2017). Ein bedeutendes Ziel der zukünftigen Melanomtherapie besteht in der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie mit tolerabler Toxizität für einen größeren Teil der Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkrankung. Checkpointinhibitoren und auch MAPK-Inhibitoren sowie deren Kombination, die als Vorreiter im genannten Kontext gelten, sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Unter anderem wird versucht, Surrogatparameter der Tumorbiologie ausfindig zu machen, um einen klinisch validen prädiktiven Biomarker einer Checkpointinhibitortherapie entwickeln zu können. Sowohl zur Patientenselektion für eine Therapie als auch in Hinblick auf zunehmende ökonomische Herausforderungen wird dies eine Notwendigkeit sein (Füreder, 2017). Die Etablierung eines solchen Prädiktors des Ansprechverhaltens gilt als wichtiger nächster Schritt für den weiteren Fortschritt in Richtung präziser immunonkologischer Ansätze (Nishino et al., 2017) und um auf eine personalisierte Medizin umzusteigen (Mourah et al., 2020). Durch personalisierte Behandlungsstrategien,



die patientenspezifische genetische und immunologische Merkmale berücksichtigen, könnte der klinische Nutzen für den einzelnen Patienten optimiert werden. Patienten, die laut Vorhersage ansprechen werden, könnten für die Therapie ausgewählt werden. Im Gegensatz dazu würde man im weiteren Verlauf nicht profitierenden Patienten Risiken wie beispielsweise das Auftreten von schweren und gelegentlich irreversiblen Nebenwirkungen ersparen.

Wie klinische Prädiktoren für das Ansprechen auf Therapien mit Checkpointinhibitoren unvollständig charakterisiert bleiben (Van Allen et al., 2015), gibt es Hinweise, dass der Weg zu bis dato nicht nachvollziehbaren Zusammenhängen zum Einen über ein verbessertes Verständnis von der Pathogenese des Melanoms führen könnte. Es ist naheliegend, dass wirtsspezifische Faktoren die Fähigkeiten eines Patienten beeinflussen können, eine systemische Immunantwort durch Checkpointinhibitoren zu entwickeln. Ätiopathogenetisch betrachtet stellt das Melanom eine heterogene Tumorentität dar, deren Untergruppen durch genetische und epigenetische Aberrationen charakterisiert sind (Roesch & Berking, 2017). Möglicherweise bedarf es einer molekularen Klassifikation des Melanoms in Subtypen, die sich in Ansprechmustern und Überlebensprognose unterscheiden. Hinsichtlich der Tatsache, dass die Erkrankung Tumoren multipler Ätiologien repräsentiert, stellt unter anderem Lachiewicz et al. die Überlegung auf, dass weitere Untersuchungen der genetischen Grundlage verschiedener Phänotypen unser Verständnis des Melanoms vorwärtsbringen und unsere Fähigkeiten in Bezug auf Prävention und Therapie dieser Erkrankung verbessern könnten (Lachiewicz et al., 2008).

Zum Anderen besteht allgemeiner Konsens, dass es einen kollaborativen Ansatz erfordert, das aufkommende Wissen in den klinischen Kontext zu übertragen, da die therapeutische Aktivität von Checkpointinhibitoren das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels mehrerer Faktoren in Tumor, Tumormikroumgebung und Immunsystem ist. So ist auch Gibney et al. der Überzeugung, dass die zukünftige Entwicklung eines prädiktiven Biomarkers verschiedene Konzepte für eine optimale Charakterisierung der Tumormikroumgebung miteinschließen wird (Gibney et al., 2016). Vor allem erscheint es vielversprechend, eine Verstärkung der systemischen Immunantwort durch den Einsatz von Kombinationstherapieregimen, wodurch Resistenzmechanismen umgangen werden können, zu erzielen. Neue Therapieoptionen könnten sich etablieren, wie beispielsweise die Kombination derzeit zur Verfügung stehender Checkpointinhibitoren mit Checkpointinhibitoren, die ihre Wirkung über neue Zielmoleküle erlangen. Ein Kandidat

eines neuen Zielmoleküls könnte die Sphingosin-Kinase-1, Schlüsselregulator der Antitumorimmunität, sein (Imbert et al., 2020). Eine andere Möglichkeit besteht in der Kombination von Checkpointinhibitoren mit Signaltransduktionsinhibitoren, die in der heutigen Praxis bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom in Serie zum Einsatz kommen. Eine auf BRAF ausgerichtete Therapie ist bei Patienten mit metastasiertem Melanom mit hohen Ansprechraten verbunden, führt jedoch auch zu Veränderungen in der Tumormikroumgebung, die diese Tumoren für eine Therapie mit Checkpointinhibitoren sensibilisieren können. Die frühen Studien zu eben genannter Kombination, insbesondere mit PD-1-Inhibitoren, sind ermutigend und legen nahe, dass einige Patienten von diesem Behandlungsansatz profitieren könnten. Die Einbeziehung dieser Kombinationen in die klinische Routinepraxis erfordert jedoch das Auslesen von zwei randomisierten klinischen Studien, die in den kommenden ein bis zwei Jahren erwartet werden (Naderi-Azad & Sullivan, 2020). Neben der Integration von Signaltransduktionsinhibitoren in rezent in der klinischen Praxis gängige Therapieregime mit Checkpointinhibitoren wird außerdem die optimale Sequenzierung von immunonkologischer und zielgerichteter Therapie untersucht, wie auch Integration oder Sequenzierung nicht-systemischer Therapien wie zum Beispiel einer Strahlentherapie. Andere laufende klinische Studien untersuchen hingegen neuartige Immuntherapiestrategien und -kombinationen mit dem onkolytischen Virus Talimogen laherparepvec (T-Vec) oder dem IL-2-Agonisten BEMPEG (Gellrich et al., 2020). Da die Resistenz gegen Checkpointinhibitoren und MAPK-Inhibitoren ein zentrales Thema in der therapeutischen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist, werden kombinatorische Behandlungen, die vom Verständnis der Resistenzmechanismen geleitet werden, in der Zukunft der Melanomtherapie von großer Bedeutung sein (Mourah et al., 2020).

Um heute zur Verfügung stehende systemtherapeutische Optionen für fortgeschrittene maligne Melanome weiterzuentwickeln und für eine größere Patientenkohorte langanhaltenden klinischen Nutzen zu erzielen, wird eine Betrachtung aus verschiedenen Gesichtspunkten und eine Verknüpfung etwaiger Zusammenhänge notwendig sein. Zusammenfassend können verschiedene Ansätze betont werden, wie eine Augmentation der Immunantwort durch Kombinationsregime, eine weitere Investigation des tumorumgebenden Mikromilieus oder ein besseres Verständnis für das Auftreten von Toxizität, das bei einem Teil der Patienten ja einen Abbruch der Therapie zur Folge hat. Grundlegend ist sicherlich die weitere Durchführung von klinischen Studien mit ausreichend hohen Patientenfallzahlen, welche etwa durch multizentrische Studienmodelle erreicht

werden können. Grundlage dieser wiederum sind einheitliche Strategien für eine akkurate Evaluation des Therapieansprechverhaltens.

Wie sich die Serum-LDH im Rahmen von Checkpointinhibitortherapien als unabhängiger Prädiktor für das Überleben zeigte, ist diese auch in der zukünftigen Entwicklung von prognostischen Modellen, die eine personalisierte Prognosevorhersage gewährleisten, ein wertvoller Parameter. Außerdem nicht ausgeschlossen ist für die Serum-LDH eine prädiktive Aussagekraft in Hinblick auf Therapieansprechen im Rahmen einer Checkpointblockade für Patienten mit Hirnmetastasen. Ein klinischer Nutzen der Serum-LDH als erhoffter unabhängiger Prädiktor für das Ansprechen auf eine Checkpointinhibition in der Erstlinie lässt sich nicht ableiten. Dass die Serum-LDH wiederum ein Bestandteil möglicher prädiktiver Modelle, die mehrere Faktoren miteinschließen, sein könnte, ist dadurch nicht ausgeschlossen.

Letztlich ist es dem Kliniker in Zukunft nicht möglich, alleine durch die Höhe der Serum-LDH als Baselinecharakteristikum personalisierte Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Patienten für eine Therapie mit Checkpointinhibitoren treffen zu können. Andererseits sei die starke prognostische Aussagekraft des Serum-LDH-Status – auch im Rahmen von Checkpointinhibitortherapien – hervorgehoben.

Abschließend sei gesagt, dass ein Teil der Patienten mit fortgeschrittener Melanomerkrankung erheblich von einer Therapie mit Checkpointinhibitoren profitiert. Insbesondere die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sowie die Kombination von Nivolumab mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab können relativ hohe Langzeitüberlebensraten erreichen. Man hat für diese Patienten ein klinisch nützlich onkologisches Therapiekonzept etabliert, das sich durch eine hohe Tumorremissionsrate, langanhaltende Remission, beherrschbare Toxizität, erhaltene Lebensqualität sowie eine deutliche Überlebenszeitverlängerung auszeichnet.

Unter Berücksichtigung aller Patienten, die in der heutigen Zeit diese Therapien erhalten, muss dennoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass in seltenen Fällen therapiebedingte Nebenwirkungen irreversibel sein können. Patienten, denen eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab zukommt, erreichen eine 5-Jahresüberlebensrate von 52%, jedoch auf Kosten einer hohen Toxizität mit in sehr seltenen

Fällen tödlichem Ausgang (Gellrich et al., 2020). Auch daher gilt die Entwicklung eines klinisch validen prädiktiven Biomarkers weiterhin als erstrebenswert.

Die Hoffnung der Zukunft liegt wahrscheinlich in der Umgehung von Resistenzen durch Kombinationstherapieregime. So könnten vielleicht auch molekulare Resistenzmechanismen, genetischer oder auch epigenetischer Natur, im Nachhinein aufgedeckt werden. Diese wiederum könnten das Gebiet der Präzisionsimmunonkologie weiter vorantreiben. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass prädiktive Biomarker dann nicht mehr das primäre Ziel der Forschung darstellen und die Frage eine ganz andere sein wird. Vorerst aber bleibt die Erstellung von Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpointinhibitoren aufgrund der Komplexität der Immunantwort und des Mangels an großen mit checkpointinhibierenden Antikörpern behandelten Patientenkohorten eine ernsthafte Herausforderung.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

LDH: Laktatdehydrogenase

FDA: Food and Drug Administration

CDKN2A: zyklinabhängiger Kinaseinhibitor 2A

MAPK: mitogen-activated protein kinase, mitogenaktivierte Proteinkinasekaskade

CSD: cumulative sun-induced damage, kumulativer sonneninduzierter Schaden

SSM: superfiziell spreitendes Melanom

NM: noduläres Melanom

TP53: Tumorsuppressor-Gen TP53, kodiert für das Tumorprotein p53

LMM: Lentigo maligna Melanom

T<sub>Reg</sub>-Zellen: regulatorische T-Zellen

TGF-beta: Transforming Growth Factor beta, Zytokin

CXCL5: CXC motif chemokine 5, Chemokin

MUP: Melanoma of Unknown Primary

AJCC: American Joint Committee on Cancer

HLA-1: humanes Leukozytenantigen 1

CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

PD-1: programmed cell death 1

CD80: Cluster of differentiation 80, Membranprotein antigenpräsentierender Zellen

PD-L1: programmed cell death ligand 1

IgG: Immunglobulin G

gp100: Glykoprotein 100

CTC: Common Toxicity Criteria

DTIC: Dacarbazin

MIA: Melanoma Inhibitory Activity

PFS: progression free survival, progressionsfreies Überleben

OS: overall survival, Gesamtüberleben

CR: Complete Remission, Komplettremission

PR: Partial Remission, teilweise Remission

SD: Stable Disease, stabile Erkrankung

PD: Progressive Disease, progressive Erkrankung

DCR: Disease control rate

TBP: Treatment beyond progression

AZ: Allgemeinzustand

ED: Erstdiagnose der Melanomerkrankung

NED: No Evidence of Disease

T-Vec: Talimogen laherparepvec

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplot, Alter bei Erstdiagnose der Melanomerkrankung

Abbildung 2: Boxplot, Alter bei Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Melanomerkrankung

Abbildung 3: Boxplot, Zeitraum in Jahren zwischen ED und Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung

Abbildung 4: Balkendiagramm, Verteilung der Primärtumorlokalisation, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 5: Balkendiagramm, Verteilung des M-Stadiums nach AJCC 2017 bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 6: Kreisdiagramm, Vorliegen von Hirnmetastasen bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 7: Kreisdiagramm, Anzahl involvierter Organlokalisationen bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 8: Boxplot, Serum-LDH bei Therapiestart in U/l

Abbildung 9: Kreisdiagramm, Vorliegen einer normwertigen bzw. erhöhten Serum-LDH bei Therapiestart, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 10: Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Erstlinientherapie, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 11: Kreisdiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 12: Streudiagramm, Serum-LDH in U/l je nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie

Abbildung 13: Gruppiertes Balkendiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie je nach Wirkstoffen, Angaben in Anzahl

Abbildung 14: Gruppiertes Balkendiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie je nach Wirkstoffen (n=15), Angaben in Anzahl

Abbildung 15: Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Therapiefortführung trotz Progress, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 16: Kreisdiagramm, Verteilung des Ansprechens auf die Therapiefortführung trotz Progress, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 17: Balkendiagramm, Nachweis eines Krankheitsprogresses im beobachteten Zeitraum, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 18: Boxplot, Progressionsfreie Überlebenszeit in Tagen (n=31)

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der progressionsfreien Überlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH (n=31); y-Achse = Anteil der progressionsfreien Patienten, x-Achse = progressionsfreie Überlebenszeit in Tagen

Abbildung 20: Balkendiagramm, Verteilung der Gründe für Beendigung der Erstlinientherapie (n=37), Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 21: Boxplot, Dauer der 39 beendeten Erstlinientherapien in Tagen

Abbildung 22: Boxplot, Dauer der 12 nicht beendeten Erstlinientherapien in Tagen

Abbildung 23: Streudiagramm mit linearer Regressionsgerade über den Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Therapiedauer (n=39); x-Achse = Einflussgröße Serum-LDH in U/l, y-Achse = Zielgröße Therapiedauer in Tagen

Abbildung 24: Kreisdiagramm, Begleitend zur Erstlinientherapie bestrahlte Lokalisationen (n=13), Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 25: Gestapeltes Balkendiagramm, Überblick über die Verteilung der Wirkstoffe je nach Art der systemischen Zweitlinientherapie (n=17), Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 26: Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Zweitlinientherapie, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 27: Gruppiertes Balkendiagramm, Verteilung des besten Therapieansprechens auf die Zweitlinientherapie je nach Wirkstoffen, Angaben in Anzahl

Abbildung 28: Balkendiagramm, Nachweis eines Krankheitsprogresses ab Beginn der Zweitlinie innerhalb des beobachteten Zeitraums, Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 29: Balkendiagramm, Verteilung der Gründe für Beendigung der Zweitlinientherapie (n=11), Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 30: Gruppiertes Balkendiagramm, Verteilung der Gründe für Beendigung der Zweitlinientherapie je nach Wirkstoffen (n=11), Angaben in Anzahl

Abbildung 31: Kreisdiagramm, Begleitend zur Zweitlinientherapie bestrahlte Lokalisationen (n=3), Angaben in Anzahl und Prozent

Abbildung 32: Boxplot, Todesalter (n=25)

Abbildung 33: Streudiagramm mit linearer Regressionsgerade über den Zusammenhang zwischen Serum-LDH und Gesamtüberlebenszeit (n=25); x-Achse = Einflussgröße Serum-LDH in U/l, y-Achse = Zielgröße Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 34: Boxplot, Gesamtüberlebenszeit in Monaten (n=51)

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH (n=39); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten



Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit normwertiger bzw. erhöhter Serum-LDH (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=39); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Responder bzw. Non-Responder (n=15); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit unterschiedlichem Tumorstadium (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit <3 bzw. ≥3 involvierten Organlokalisationen (n=51); y-Achse = Anteil der lebenden bzw. beobachteten Patienten, x-Achse = Gesamtüberlebenszeit in Monaten

Abbildung 43: Kreisdiagramm, Zu Beobachtungsende durch Checkpointinhibition in Komplettremission befindliche Patienten, Angaben in Anzahl und Prozent

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach AJCC 2017, in Anlehnung an Gershenwald, Scoyler, et al. (2017)

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach AJCC 2017, in Anlehnung an Gershenwald, Scoyler, et al. (2017)

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, in Anlehnung an Eigentler et al. (2016)

Tabelle 4: 5- und 10-Jahresüberlebensrate in den Stadien I bis III nach AJCC 2017, in Anlehnung an Gershenwald, Scoyler, et al. (2017)

Tabelle 5: 1-Jahresüberlebensrate im Stadium IV nach AJCC 2009, in Anlehnung an Balch et al. (2009)

Tabelle 6: 1- und 2-Jahresüberlebensrate im Stadium IV nach AJCC 2009, in Anlehnung an Balch et al. (2009)

Tabelle 7: Mittlere progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-LDH (n=31)

Tabelle 8: Mediane progressionsfreie Überlebenszeit je nach Serum-LDH (n=31)

Tabelle 9: Mittlere Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-LDH (n=51)

Tabelle 10: Mediane Gesamtüberlebenszeit je nach Serum-LDH (n=51)

## 9. Literaturverzeichnis

- Agarwala, S. S., Keilholz, U., Gilles, E., Bedikian, A. Y., Wu, J., Kay, R., ... Eggermont, A. M. M. (2009). LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *European Journal of Cancer*, 45(10), 1807–1814.
- Auslander, N., Zhang, G., Lee, J. S., Frederick, D. T., Miao, B., Moll, T., ... Ruppin, E. (2018). Robust prediction of response to immune checkpoint blockade therapy in metastatic melanoma. *Nature Medicine*, 24(10), 1545–1549.
- Azzola, M. F., Shaw, H. M., Thompson, J. F., Soong, S. J., Scolyer, R. A., Watson, G. F., ... Zhang, Y. (2003). Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*, 97(6), 1488–1498.
- Balch, C. M., Buzaid, A. C., Soong, S. J., Atkins, M. B., Cascinelli, N., Coit, D. G., ... Thompson, J. F. (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 19(16), 3635–3648.
- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., ... Sondak, V. K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*, 27(36), 6199–6206.
- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Ding, S., Byrd, D. R., ... Sondak, V. K. (2010). Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: Comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *Journal of Clinical Oncology*, 28(14), 2452–2459.
- Barth, A., Wanek, L. A., & Morton, D. L. (1995). Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons*, 181(3), 193–201.
- Bartlett, E. K., Gupta, M., Datta, J., Gimotty, P. A., Guerry, D., Xu, X., ... Karakousis, G. C. (2014). Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Annals of Surgical Oncology*, 21(3), 1016–1023.
- Bastian, B. C. (2014). The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9(1), 239–271.
- Bradish, J. R., & Cheng, L. (2014). Molecular pathology of malignant melanoma: Changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Human Pathology*,

45(7), 1315–1326.

- Brahmer, J. R., Lacchetti, C., Schneider, B. J., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., ... Thompson, J. A. (2018). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), 1714–1768.
- Brand, C. U., Ellwanger, U., Stroebel, W., Meier, F., Schlagenhauff, B., Rassner, G., & Garbe, C. (1997). Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma: An analysis of related prognostic factors. *Cancer*, 79(12), 2345–2353.
- Breslow, A. (1970). Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery*, 172(5), 902–908.
- Chang, A. E., Karnell, L. H., & Menck, H. R. (1998). The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer*, 83(8), 1664–1678.
- Chattopadhyay, C., Kim, D. W., Gombos, D. S., Oba, J., Qin, Y., Williams, M. D., ... Patel, S. P. (2016). Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*, 122(15), 2299–2312.
- Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Massari, F., Maclennan, G. T., & Montironi, R. (2018). Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: A move toward precision medicine. *Modern Pathology*, 31(1), 24–38.
- Chiou, V. L., & Burotto, M. (2015). Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(31), 3541–3543.
- Cohen, J. (1992). Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*, 1(3), 98–101.
- Curtin, J. A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H. N., Busam, K. J., Kutzner, H., ... Bastian, B. C. (2005). Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 353(20), 2135–2147.
- Daud, A. I., Wolchok, J. D., Robert, C., Hwu, W. J., Weber, J. S., Ribas, A., ... Hamid, O. (2016). Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 34(34), 4102–4109.
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., ... Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949–954.
- Davies, M. A., Liu, P., McIntyre, S., Kim, K. B., Papadopoulos, N., Hwu, W. J., ... Bedikian, A. (2011). Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*, 117(8), 1687–1696.

- Deichmann, M., Benner, A., Bock, M., Jäckel, A., Uhl, K., Waldmann, V., & Näher, H. (1999). S100-beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, *17*(6), 1891–1896.
- Dewar, D. J., Newell, B., Green, M. A., Topping, A. P., Powell, B. W. E. M., & Cook, M. G. (2004). The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *Journal of Clinical Oncology*, *22*(16), 3345–3349.
- Diem, S., Kasenda, B., Spain, L., Martin-Liberal, J., Marconcini, R., Gore, M., & Larkin, J. (2016). Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *British Journal of Cancer*, *114*(3), 256–261.
- Ding, J., Karp, J. E., & Emadi, A. (2017). Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomarkers*, *19*(4), 353–363.
- Eigentler, T., Mühlenbein, C., Garbe, C., & Schadendorf, D. (2016). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. *AWMF*, *3.2. 09/19*, 1–241.
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., ... Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, *45*(2), 228–247.
- Ferris, R. L. (2015). Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(29), 3293–3304.
- Flaherty, K. T., Robert, C., Hersey, P., Nathan, P., Garbe, C., Milhem, M., ... Schadendorf, D. (2012). Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*, *367*(2), 107–114.
- Francken, A. B., Shaw, H. M., Thompson, J. F., Soong, S. J., Accortt, N. A., Azzola, M. F., ... McGovern, V. J. (2004). The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Annals of Surgical Oncology*, *11*(4), 426–433.
- Franklin, C., Livingstone, E., Roesch, A., Schilling, B., & Schadendorf, D. (2017). Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. *European Journal of Surgical Oncology*, *43*(3), 604–611.
- Füreder, T. (2017). Immuntherapie in der Onkologie. *Wiener Klinische Wochenschrift Education*, *12*(1–4), 17–33.
- Garrison, M., & Nathanson, L. (1996). Prognosis and staging in melanoma. *Seminars in*

- Oncology*, 23(6), 725–733.
- Gates, T. J. (2001). Screening for cancer: Evaluating the evidence. *American Family Physician*, 63(3), 513–522.
- GBA. (2007). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. [www.g-ba.de/downloads/40-268-482/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-482/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_TrG.pdf), Siegburg.
- Gellrich, F. F., Schmitz, M., Beissert, S., & Meier, F. (2020). Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma—An Update. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), 223.
- Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., ... Thompson, J. F. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), 472–492.
- Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Thompson, J. F., Long, G. V., Ross, M. I., ... Sondak, V. K. (2017). Melanoma of the Skin. In M. B. Amin, S. Edge, F. Greene, D. R. Byrd, R. K. Brookland, M. K. Washington, ... L. R. Meyer (Eds.), *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed., pp. 563–585).
- Gibney, G. T., Weiner, L. M., & Atkins, M. B. (2016). Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *The Lancet Oncology*, 17(12), 542–551.
- Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., ... Chapman, P. B. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9839), 358–365.
- Hodi, F. S., Kluger, H., Sznol, M., Carvajal, R., Lawrence, D., Atkins, M., ... Topalian, S. (2016). Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. *Cancer Research*, 76(14).
- Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., ... Urban, W. J. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723.
- Hugo, W., Shi, H., Sun, L., Piva, M., Song, C., Kong, X., ... Lo, R. S. (2015). Non-genomic and Immune Evolution of Melanoma Acquiring MAPKi Resistance. *Cell*, 162(6), 1271–1285.
- Hugo, W., Zaretsky, J. M., Sun, L., Song, C., Moreno, B. H., Hu-Lieskovan, S., ... Lo, R. S. (2016). Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in

- Metastatic Melanoma. *Cell*, 165(1), 35–44.
- Imbert, C., Montfort, A., Fraise, M., Marcheteau, E., Gilhodes, J., Martin, E., ... Colacios, C. (2020). Resistance of melanoma to immune checkpoint inhibitors is overcome by targeting the sphingosine kinase-1. *Nature Communications*, 11(1), 437.
- Indini, A., Di Guardo, L., Cimminiello, C., Prisciandaro, M., Randon, G., De Braud, F., & Del Vecchio, M. (2019). Developing a score system to predict therapeutic outcomes to anti-PD-1 immunotherapy in metastatic melanoma. *Tumori*, 105(6), 465–473.
- Jiang, P., Gu, S., Pan, D., Fu, J., Sahu, A., Hu, X., ... Liu, X. S. (2018). Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nature Medicine*, 24(10), 1550–1558.
- Kashani-Sabet, M., Sagebiel, R. W., Ferreira, C. M. M., Nosrati, M., & Miller, J. R. (2001). Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Archives of Dermatology*, 137(9), 1169–1173.
- Keilholz, U., Martus, P., Punt, C. J. A., Kruit, W., Mooser, G., Schadendorf, D., ... Eggermont, A. M. M. (2002). Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: Second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon- $\alpha$ 2a (IFN $\alpha$ ) and interleu. *European Journal of Cancer*, 38(11), 1501–1511.
- Kelderman, S., Heemskerk, B., Van Tinteren, H., Van Den Brom, R. R. H., Hospers, G. A. P., Van Den Eertwegh, A. J. M., ... Blank, C. U. (2014). Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 63(5), 449–458.
- Kopf, A. W., Salopek, T. G., Slade, J., Marghoob, A. A., & Bart, R. S. (1995). Techniques of cutaneous examination for the detection of skin cancer. *Cancer*, 75(S2), 684–690.
- Lachiewicz, A. M., Berwick, M., Wiggins, C. L., & Thomas, N. E. (2008). Epidemiologic Support for Melanoma Heterogeneity Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Journal of Investigative Dermatology*, 128, 1340–1342.
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., ... Wolchok, J. D. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 23–34.
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., ... Wolchok, J. D. (2015). Efficacy and safety in key patient subgroups of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *European Journal of Cancer*, 51, 664–665.

- Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., De Braud, F., Larkin, J., ... Flaherty, K. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, *386*(9992), 444–451.
- Long, G. V., Weber, J. S., Infante, J. R., Kim, K. B., Daud, A., Gonzalez, R., ... Flaherty, K. T. (2016). Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(8), 871–878.
- Lowes, M. A., Bishop, G. A., Crotty, K., Barnetson, R. S. C., & Halliday, G. M. (1997). T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primary melanomas. *Journal of Investigative Dermatology*, *108*(6), 914–919.
- Mai, R., Zhou, S., Zhong, W., Rong, S., Cong, Z., Li, Y., ... Zhang, G. (2015). Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: A comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, *6*(29), 28502–28512.
- Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I., ... Hodi, F. S. (2012). Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *13*(5), 459–465.
- McArthur, G. A., Chapman, P. B., Robert, C., Larkin, J., Haanen, J. B., Dummer, R., ... Hauschild, A. (2014). Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): Extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*, *15*(3), 323–332.
- Menzies, A. M., Wilmott, J. S., Drummond, M., Lo, S., Lyle, M., Chan, M. M. K., ... Long, G. V. (2015). Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer*, *121*(21), 3826–3835.
- Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., & Winkler, A. (1981). Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, *47*(1), 207–214.
- Mourah, S., Louveau, B., & Dumaz, N. (2020). Mechanisms of resistance and predictive biomarkers of response to targeted therapies and immunotherapies in metastatic melanoma. *Current Opinion in Oncology*, *32*(2), 91–97.
- Naderi-Azad, S., & Sullivan, R. (2020). The potential of BRAF-targeted therapy combined with immunotherapy in melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *20*(2), 131–136.
- Nagore, E., Oliver, V., Botella-Estrada, R., Moreno-Picot, S., Insa, A., & Fortea, J. M. (2005).



- Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: High value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Research*, 15(3), 169–177.
- Nebhan, C. A., & Johnson, D. B. (2020). Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 20(2), 137–145.
- Nishino, M., Ramaiya, N. H., Hatabu, H., & Hodi, F. S. (2017). Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(11), 655–668.
- Nowecki, Z. I., Rutkowski, P., Kulik, J., Siedlecki, J. A., & Ruka, W. (2008). Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: Multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level. *British Journal of Dermatology*, 159(3), 597–605.
- Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., ... Ascierto, P. A. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 320–330.
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., ... Ribas, A. (2015). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521–2532.
- Roesch, A., & Berking, C. (2017). Melanom. In G. Plewig, T. Ruzicka, R. Kaufmann, & M. Hertl (Eds.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (7th ed.).
- Schadendorf, D., Long, G. V., Stroiakovski, D., Karaszewska, B., Hauschild, A., Levchenko, E., ... Robert, C. (2017). Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *European Journal of Cancer*, 82, 45–55.
- Schadendorf, D., van Akkooi, A. C. J., Berking, C., Griewank, K. G., Gutzmer, R., Hauschild, A., ... Ugurel, S. (2018). Melanoma. *The Lancet*, 392(10151), 971–984.
- Schlagenhauff, B., Stroebel, W., Ellwanger, U., Meier, F., Zimmermann, C., Breuninger, H., ... Garbe, C. (1997). Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: Recommendations for initial staging examinations. *Cancer*, 80(1), 60–65.
- Schraag, A., Klumpp, B., Afat, S., Gatidis, S., Nikolaou, K., Eigentler, T. K., & Othman, A. E. (2019). Baseline clinical and imaging predictors of treatment response and overall survival of patients with metastatic melanoma undergoing immunotherapy. *European*

- Journal of Radiology*, 121, 108688.
- Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J. A., & Ribas, A. (2017). Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, 168(4), 707–723.
- Snyder, A., Makarov, V., Merghoub, T., Yuan, J., Zaretsky, J. M., Desrichard, A., ... Chan, T. A. (2014). Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 371(23), 2189–2199.
- Spagnolo, F., Picasso, V., Lambertini, M., Ottaviano, V., Dozin, B., & Queirolo, P. (2016). Survival of patients with metastatic melanoma and brain metastases in the era of MAP-kinase inhibitors and immunologic checkpoint blockade antibodies: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 45, 38–45.
- Spencer, K. R., & Mehnert, J. M. (2016). Mucosal melanoma: Epidemiology, biology and treatment. In *Cancer Treatment and Research* (Vol. 167, pp. 295–320).
- Stang, A., & Augustin, M. (2011). Krebs-Screening-Programme: Methodische Grundlagen und erste Erfahrungen mit dem Hautkrebs-Screening. *Onkologie*, 34(suppl 2), 2–4.
- Staudt, M., Lasithiotakis, K., Leiter, U., Meier, F., Eigentler, T., Bamberg, M., ... Garbe, C. (2010). Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *British Journal of Cancer*, 102(8), 1213–1218.
- Tefany, F. J., Barnetson, R. S., Halliday, G. M., McCarthy, S. W., & McCarthy, W. H. (1991). Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 97(2), 197–202.
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., ... Gwyther, S. G. (2000). New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(3), 205–216.
- Thompson, J. F., Soong, S. J., Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Ding, S., Coit, D. G., ... Sondak, V. K. (2011). Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: An analysis of patients in the multi-institutional american joint committee on cancer melanoma staging database. *Journal of Clinical Oncology*, 29(16), 2199–2205.
- Tietze, J. K., Angelova, D., Heppt, M. V, Reinholz, M., Murphy, W. J., Spannagl, M., ... Berking, C. (2017). The proportion of circulating CD45RO+CD8+ memory T cells is correlated with clinical response in melanoma patients treated with ipilimumab. *European Journal of Cancer*, 75, 268–279.

- Tumeh, P. C., Harview, C. L., Yearley, J. H., Shintaku, I. P., Taylor, E. J. M., Robert, L., ... Ribas, A. (2014). PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, *515*(7528), 568–571.
- Van Allen, E. M., Miao, D., Schilling, B., Shukla, S. A., Blank, C., Zimmer, L., ... Garraway, L. A. (2015). Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*, *350*(6257), 207–211.
- Van Der Ploeg, A. P. T., Van Akkooi, A. C. J., Haydu, L. E., Scolyer, R. A., Murali, R., Verhoef, C., ... Eggermont, A. M. M. (2014). The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *European Journal of Cancer*, *50*(1), 111–120.
- Violanti, S. S., Bononi, I., Gallenga, C. E., Martini, F., Tognon, M., & Perri, P. (2019). New insights into molecular oncogenesis and therapy of uveal melanoma. *Cancers (Basel)*, *11*(5), 694.
- Wang, T. S., Johnson, T. M., Cascade, P. N., Redman, B. G., Sondak, V. K., & Schwartz, J. L. (2004). Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *51*(3), 399–405.
- Weide, B., Martens, A., Hassel, J. C., Berking, C., Postow, M. A., Bisschop, K., ... Wolchok, J. D. (2016). Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clinical Cancer Research*, *22*(22), 5487–5496.
- Winder, M., & Virós, A. (2018). Mechanisms of drug resistance in Melanoma. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 249, pp. 91–108).
- Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, C., ... Hodi, F. S. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clinical Cancer Research*, *15*(23), 7412–7420.
- Xu, X., Chen, L., Guerry, D. P., Dawson, P. R., Hwang, W. T., VanBelle, P., ... Gimotty, P. A. (2012). Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clinical Cancer Research*, *18*(1), 229–237.
- Zaretsky, J. M., Garcia-Diaz, A., Shin, D. S., Escuin-Ordinas, H., Hugo, W., Hu-Lieskovan, S., ... Ribas, A. (2016). Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, *375*(9), 819–829.

## **10. Danksagung**

Ich danke Frau Professor Dr. med. Claudia Pföhler für die Überlassung des Themas und für ihre Unterstützung und Anregung in allen Phasen der Arbeit. Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie für ihre Hilfsbereitschaft, insbesondere Frau Angelika Stephan. Weiters bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung. Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.