

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Sektion Dermatologische Onkologie

**PD-1 basierte Immuntherapie beim metastasierten Melanom:  
Ansprechen, Überleben, prognostische Faktoren**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Mersi, Edgar**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 17.06.2021

Für  
Ludmilla Mersi  
und  
Antonia und Johann Mersi

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1 <i>Überblick Melanom.....</i>	11
1.1.1    Inzidenz .....	11
1.1.2    Risikofaktoren .....	11
1.1.3    Klassifikation kutaner Melanome .....	12
1.2 <i>Systemische Therapie bei metastasiertem malignem Melanom.....</i>	13
1.2.1    Chemotherapie .....	13
1.2.2    Immuntherapie .....	14
1.2.3    Zielgerichtete Therapie .....	23
1.2.4    Aktuelle Empfehlung systemischer Therapie im Stadium III/IV bei nicht-resezierbarem Melanom .....	24
1.2.5    Erstlinientherapie.....	24
1.2.6    Zweitlinientherapie .....	25
1.3 <i>Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit .....</i>	26
<b>2    Material und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1 <i>Erhobene Daten .....</i>	28
2.2 <i>Kollektive und Klassifikation der Variablen.....</i>	29
2.3 <i>Statistische Methoden .....</i>	30
<b>3    Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
3.1 <i>Beschreibung des Kollektivs.....</i>	31
3.2 <i>Patientencharakteristika: prognostische Faktoren im Vergleich.....</i>	33
3.2.1    Alter und Geschlecht.....	33
3.2.2    Zahl der befallenen Organe .....	33

3.2.3	Hirn- und Lebermetastasen .....	34
3.2.4	Histologischer Subtyp .....	34
3.2.5	Lokalisation des Primärtumors .....	35
3.2.6	Stadium bei Erstdiagnose .....	35
3.2.7	BRAF-Status.....	35
3.2.8	LDH und S-100.....	36
3.2.9	PD-L1 und MDM2.....	36
3.3	<i>Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie.....</i>	<i>37</i>
3.3.1	Vergleich des Gesamtüberlebens .....	37
3.3.2	Vergleich der Kollektive mit Blick auf Patientencharakteristika.....	38
3.4	<i>Faktoren, die mit Ansprechen auf ICI-Therapie assoziiert werden können .....</i>	<i>40</i>
3.4.1	Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika bei Erstlinien-ICI-Therapie.....	40
3.4.2	Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika bei Zweitlinien-ICI-Therapie .....	43
3.5	<i>Aspektbezogener Vergleich PD-1 basierte Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Erstlinien-ICI-Therapie.....</i>	<i>45</i>
3.5.1	Gesamtüberleben .....	45
3.5.2	Progressionsfreies Überleben.....	47
3.5.3	Patientencharakteristika .....	48
3.6	<i>Aspektbezogener Vergleich PD-1 basierte Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Zweitlinien-ICI-Therapie .....</i>	<i>51</i>
3.6.1	Gesamtüberleben .....	51
3.6.2	Progressionsfreies Überleben.....	52
3.6.3	Patientencharakteristika .....	54
3.7	<i>Ansprechen der drei Subkollektive im Vergleich.....</i>	<i>56</i>
3.7.1	Erstlinien-ICI-Therapie .....	56
3.7.2	Zweitlinien-ICI-Therapie.....	57
3.7.3	Erstlinien-ICI-Therapie plus Zweitlinien-ICI-Therapie .....	57
3.8	<i>Blick auf die Erstlinientherapie im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51).....</i>	<i>58</i>
3.9	<i>Blick auf die Erstlinientherapie im Kollektiv Erst- plus Zweitlinien-ICI-Therapie.....</i>	<i>59</i>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>61</b>
4.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</i>	<i>61</i>

4.2	<i>Gesamtüberleben Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie</i> .....	62
4.3	<i>Therapieansprechen</i> .....	64
4.3.1	Ansprechen der Therapielinien im Vergleich.....	64
4.3.2	Faktoren, die mit Therapieansprechen assoziiert werden können .....	65
4.4	<i>Überleben: PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie</i> .....	66
4.4.1	Erstlinien-ICI-Therapie .....	66
4.4.2	Zweitlinien-ICI-Therapie.....	69
4.5	<i>Leistungen und Grenzen der vorliegenden Studie</i> .....	71
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>73</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>76</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>86</b>
	<b>Veröffentlichungen</b> .....	<b>87</b>
	<b>Eidesstaatliche Erklärung</b> .....	<b>88</b>

## Abkürzungsverzeichnis

APC	Antigenpräsentierende Zellen
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	humanes Protoonkogen
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CD28	Cluster of Differentiation 28
cKIT	humanes Protoonkogen
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESMO	Europäische Gesellschaft für Onkologie
FDA	Food and Drug Administration
ICI-Therapie	Immunecheckpointinhibitor-Therapie
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IQR	Interquartilabstand
IT	Immuntherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo Maligna Melanom
mOS	median overall survival (medianes Gesamtüberleben)

mPFS	median progression free survival (medianes progressionsfreies Überleben)
MDM2	mouse double minute 2 homolog
MEK	Enzym aus der Signaltransduktionskaskade, humanes Protoonkogen
NM	Noduläres Melanom
NRAS	humanes Protoonkogen
OAR	Objektive Ansprechrage
PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PR	Partial Response (partielleres Ansprechen)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RAS-RAF-MEK-ERK Signaltransduktionskaskade	
SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
SD	Stable Disease
TCR	T-Zell-Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
Treg	Regulatorische T-Zellen



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der drei Subkollektive .....	31
Tabelle 2: Gesamtüberleben Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie .....	38
Tabelle 3: Vergleich Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie mit Blick auf Patientencharakteristika .....	39
Tabelle 4: Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika bei Erstlinien-ICI-Therapie .....	40
Tabelle 5: Vergleich Responder vs. Non-Responder betreffend Patientencharakteristika bei Zweitlinien-ICI-Therapie .....	44
Tabelle 6: Vergleich Gesamtüberleben bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Erstlinien-ICI-Therapie .....	46
Tabelle 7: Vergleich PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Erstlinien-ICI-Therapie .....	48
Tabelle 8: Patientencharakteristika, Vergleich PD-1 basierte Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie .....	49
Tabelle 9: Vergleich Gesamtüberleben bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie) .....	52
Tabelle 10: Vergleich PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie) .....	53
Tabelle 11: Patientencharakteristika im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie .....	54
Tabelle 12: Bestes Ansprechen (Erstlinien-ICI-Therapie) .....	56
Tabelle 13: Bestes Ansprechen (Zweitlinien-ICI-Therapie) .....	57
Tabelle 14: Bestes Ansprechen bei 2nd Line ICI-Therapie nach 1st Line ICI-Therapie .....	58
Tabelle 15: Bestes Ansprechen bei Erstlinien-Zielgerichteter-Therapie im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) .....	59
Tabelle 16: Bestes Ansprechen auf Erstlinien-ICI-Therapie im Kollektiv, das zwei Linien von ICI-Therapie erhalten hat (n=55) .....	59
Tabelle 17: Therapieregimes bei Patienten mit PD in Erstlinien-ICI-Therapie .....	60

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Tumorimmunzyklus. Übernommen aus (Füreder, 2017) .....	15
Abbildung 2 Wirkmechanismus CTLA-4. A: Aktivierung der T-Zellen erfolgt über eine Kostimulation von B7 an CD28. B: CTLA-4 ist in Tumorzellen hochreguliert und bindet B7 wodurch die T-Zell-Aktivierung gehemmt wird. C: Ipilimumab wirkt als Antagonist an CTLA-4 und fördert dadurch die Aktivierung bzw. Proliferation der T-Zellen. Übernommen aus: (Fong and Small, 2008).....	16
Abbildung 3 Wirkmechanismus von PD-1. PD-1 vermittelte Hemmung von T-Zellen. Werden Tumorantigene erkannt, können T-Zellen aktiviert werden und es kommt zur Proliferation, Zytokine werden ausgeschüttet und Apoptose wird verhindert. Werden T-Zellen länger stimuliert, kann eine PD-1 Expression die Folge sein. Angeregt durch Zytokine wie IFN-gamma, können Tumorzellen vermehrt PD-L1 auf ihrer Oberfläche exprimieren. Durch Bindung von PD-L1 an PD-1 wird die TCR-vermittelte positive Signalübertragung gehemmt. Folge ist eine verringerte Proliferation, Zytokinproduktion sowie Überleben. Übernommen aus: (Buchbinder and Desai, 2016).....	17
Abbildung 4 Gesamtüberleben Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie .	37
Abbildung 5 Gesamtüberleben PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Erstlinien-ICI-Therapie).....	46
Abbildung 6 PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Erstlinien-ICI-Therapie).....	47
Abbildung 7 Gesamtüberleben bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie).....	52
Abbildung 8 PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie).....	53

# Einleitung

## 1.1 Überblick Melanom

Die aktuelle Entwicklung der Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom steht unter den Vorzeichen der Ausdifferenzierung und Kombination von vorhandenen Therapieoptionen. Die vorgelegte Studie befasst sich näherhin mit Patienten, die eine PD-1 basierte Immuntherapie erhalten haben und analysiert dabei das Ansprechen, Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben sowie prognostische Faktoren.

Das vorliegende Kapitel gibt einen Überblick über Inzidenz, Klassifikation, Risikofaktoren und Therapieoptionen beim malignen Melanom.

### 1.1.1 Inzidenz

Daten der meisten Länder zeigen einen rapiden Anstieg der Inzidenz beim malignen Melanom. Am höchsten ist die Inzidenz in Queensland, Australien. Typischerweise ist die Inzidenz eines Melanoms in nördlichen Ländern Europas höher als im Süden Europas. Es wird vermutet, dass dies an der pigmentierten Haut von Menschen liegt, die im südlichen Teil Europas wohnen. Die Inzidenz von Melanomen ist mit 65 Jahren am höchsten. Allerdings können Menschen jeden Alters davon betroffen sein. Hinsichtlich des Geschlechts zeigen Studien, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Bezüglich der Lokalisation des Primärtumors zeigt sich ebenfalls ein Unterschied bei den Geschlechtern. Bei Männern findet sich das Melanom typischerweise am Rücken, bei Frauen am Arm. (Rastrelli et al., 2014, Michielin et al., 2019)

### 1.1.2 Risikofaktoren

Das maligne Melanom ist eine multifaktorielle Erkrankung, die sowohl auf genetische Anfälligkeit als auch auf Umweltfaktoren beruht. Elwood et al. untersuchten die Korrelation zwischen Sonnenexposition und Auftreten vom Melanom und kamen zu dem Schluss, dass intermittierende Sonnenexposition eine Hauptdeterminante für das Melanomrisiko zu sein scheint. (Gandini et al., 2005)

Vor allem Sonnenbrände in der Kindheit erhöhen demnach das Risiko. (Elwood and Jopson, 1997).

Ein weiterer Risikofaktor stellt die Menge an Ultraviolett-A-Strahlen dar. Diese ist bei der Benutzung einer Sonnenbank höher als bei der Exposition bei Outdoor-Aktivitäten. (Green, 2007)

Es besteht zudem eine Korrelation zwischen der Gesamtzahl melanozytärer Nävi und dem Melanomrisiko. Dies unterscheidet sich je nach Größe, Art des Nävus und Anzahl. (Holly et al., 1987, Grob et al., 1990) Gandini et al. zeigten, dass Patienten mit mehr als 100 Nävi ein 7-fach erhöhtes Melanomrisiko haben. Atypische Nävi sind ebenfalls ein Risikofaktor. Fünf atypische Nävi führen zu einer Versechsfachung der Melanomentstehung. (Gandini et al., 2005)

Ebenso ist das Risiko bei größeren (>5mm) und riesigen (>20cm) melanozytären Nävi erhöht. (Watt et al., 2004)

Hinsichtlich der Erbllichkeit beim Melanom wurden betroffene Familien untersucht. Dabei zeigte sich, dass Mutationen im CDKN2A oder p16, einem Tumorsupressorgen, am häufigsten in diesen Familien auftraten. (Tsao and Niendorf, 2004). Menschen mit genetisch bedingten Melanomen sind typisch in jüngeren Jahren (<40 Jahre) betroffen und nicht selten zeigen sich hier auch multiple Primärmelanome. (Stam-Posthuma et al., 2001, Veierod et al., 2003)

Nach einer Studie von Titus-Ernstoff et al. erhöhen äußerliche Merkmale wie rotes Haar, Sommersprossen, helle Haut, helle Augen das Melanomrisiko um ca. 50%. (Titus-Ernstoff et al., 2005)

### 1.1.3 Klassifikation kutaner Melanome

Im Folgenden werden die 4 häufigsten kutanen Melanome beschrieben.

Das **Superfiziell Spreitende Melanom** ist die häufigste Art und kommt zu 70% vor. Es präsentiert sich in unterschiedlichen Farben, ist scharf begrenzt und findet sich meist am Rücken oder an der Rückseite der Beine. Es wächst horizontal. Das SSM kann de novo oder aus einem Nävus entstehen. Das **Noduläre Melanom** kommt mit 5% selten vor. Das NM findet man häufiger am Rumpf oder an den Extremitäten. Vermehrt sind Männer im

fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt betroffen. Durch das vertikale Wachstum ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung höher. Ulzerationen sind typisch. Das NM präsentiert sich meist schwarz, braun oder blauschwarz. Das **Lentigo Maligna Melanom** macht 4 bis 15% der kutanen Melanome aus. Es korreliert mit langfristiger Sonnenexposition, das Risiko für LMM steigt mit zunehmendem Alter. Es kann sich über viele Jahre entwickeln bis die Dermis durchbrochen wird. Eine Vielzahl von Farben ist auch hier typisch. Typische Lokalisation des LMM sind am Hals und am Kopf. Das **Akrale Lentiginöse Melanom** ist mit 5% eher selten in der weißen Bevölkerung. Bei asiatischen, hispanischen und dunkelhäutigen Menschen ist es die häufigste Art. Häufiger sind Frauen und ältere Menschen betroffen. Typisch ist der Befall der unbehaarten Haut, Handsohlen, Fußsohlen, Nagelbett oder auch Schleimhäute. Weitere seltene Arten sind: Desmoplastisches Melanom, myxoides Melanom, rhabdoides Melanom. (Markovic et al., 2007, Rastrelli et al., 2014)

## 1.2 Systemische Therapie bei metastasiertem malignem Melanom

Indikationen für eine systemische Therapie sind inoperable Regional- und Fernmetastasen. In der Vergangenheit kamen einige Chemotherapien zum Einsatz, allerdings gab es kaum Erfolge was das Langzeitüberleben anbelangte. Doch seit der Einführung von Immuntherapien und zielgerichteter Therapien konnte das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden. Die zwei wesentlichen Ziele systemischer Therapie sind zum einen die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sowie des Gesamtüberlebens. Zum anderen steht die Reduzierung der Tumorlast, sowie tumorbedingter Symptome für eine gesteigerte Lebensqualität im Vordergrund. (Garbe et al., 2019)

### 1.2.1 Chemotherapie

Viele Jahre war eine Chemotherapie die einzige Möglichkeit einer systemischen Therapie. Heutzutage wird die Chemotherapie als Behandlung der letzten Wahl betrachtet und kommt dann zum Einsatz, wenn Resistenzen gegen Immuntherapien oder zielgerichteter Therapie auftreten. Leider gab es keine Substanzen, bei deren Einsatz ein

Überlebensvorteil beobachtet werden konnte. Dacarbazin ist das am längsten etablierte Chemotherapeutikum beim malignen Melanom. (Garbe et al., 2019)

In einer randomisierten Phase 3 Studie wurde Temozolomid mit Dacarbazin verglichen. (Middleton et al., 2000) Hinsichtlich PFS und OS zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten unter Temozolomid betrug 7,7 Monate und bei Patienten, die mit Dacarbazin therapiert wurden, kam man auf medianes Gesamtüberleben von 6,4 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der Gruppe, die Temozolomid erhielt, war damit mit 1,9 Monaten leicht besser als beim Kollektiv, das Dacarbazin erhielt (1,5 Monate PFS). Diese Studie zeigt, dass Temozolomid genauso wirksam ist und eine orale Alternative für Patienten mit metastasiertem Melanom darstellt. (Middleton et al., 2000)

In einer weiteren Studie von Ringborg et al. kam es zu folgendem Vergleich: Dacarbazin vs. Dacarbazin-Vindesin. Das Subkollektiv, das die Monotherapie erhielt, hatte zu 8% eine CR und zu 10% eine PR (Ansprechen: 18%). Das Kollektiv, das Dacarbazin-Vindesin erhielt, zeigte ein Ansprechen von 25% (13% CR, 12% PR). (Ringborg et al., 1989)

Fotemustin hingegen zeigt mit 7,3 Monaten ein besseres medianes Gesamtüberleben als Dacarbazin mit 5,6 Monaten. Auch die objektive Ansprechrates (OAR) ist besser bei Patienten, die Fotemustin erhielten (15,2%) als bei denjenigen, die mit Dacarbazin therapiert wurden (6,8%). (Avril et al., 2004)

Eine Biochemotherapie mit Interferon-alpha und Interleukin 2 zeigt zwar verbesserte Ansprechrates, allerdings zeigen sich dort kaum Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Somit soll eine Biochemotherapie laut Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinien heute nicht mehr eingesetzt werden. (2019, S3-Leitlinie Diagnostik, 2019)

### 1.2.2 Immuntherapie

Die Immuntherapie setzt an beim Verständnis des Tumormimmunzyklus.

### 1.2.2.1 Der Tumorummunzyklus

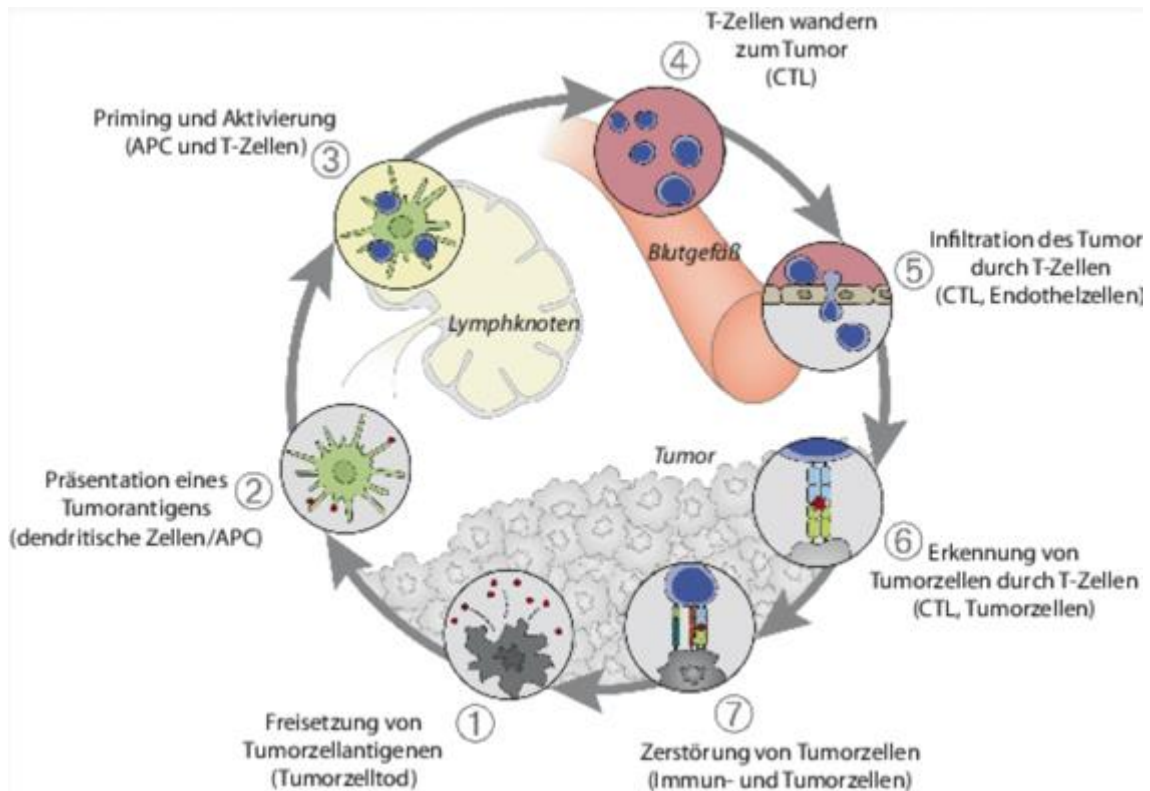


Abbildung 1 Tumorummunzyklus. Übernommen aus (Füreder, 2017)

- 1: Tumorantigen wird aus sterbenden Tumorzellen freigesetzt.
- 2: Antigenpräsentierende Zelle (APC) nimmt Tumorantigen auf
- 3: APC wandert in Lymphknoten und präsentiert Antigen einer T-Zelle. In dieser Phase findet das „Priming“ statt. APC aktiviert mittels „co-priming“ die T-Zelle.
- 4: T-Zelle wird über die Blutbahn in Richtung Tumor transportiert.
- 5: Tumorzelle wird über den T-Zell-Rezeptor (TCR) von T-Zelle erkannt
- 6: Effektorphase. Tumorzelle wird von T-Zelle zerstört. (Chen and Mellman, 2013, Füreder, 2017)

Zytotoxische T-Lymphozyten Antigen-4-Antikörper (CTLA-4-AK) wirken in der Priming-Phase und programmed-death ligand 1-Antikörper (PD-L1-AK) wirken hauptsächlich in der Effektorphase.

Laut Buchbinder und Desai konnte eine Blockade an zwei verschiedenen Ansatzpunkten einen synergistischen Effekt auslösen, der zu einer größeren und länger andauernden Antitumor-Immunantwort führt. (Buchbinder and Desai, 2016)

### 1.2.2.2 Wirkmechanismus von CTLA-4 und Blockade durch Antikörper

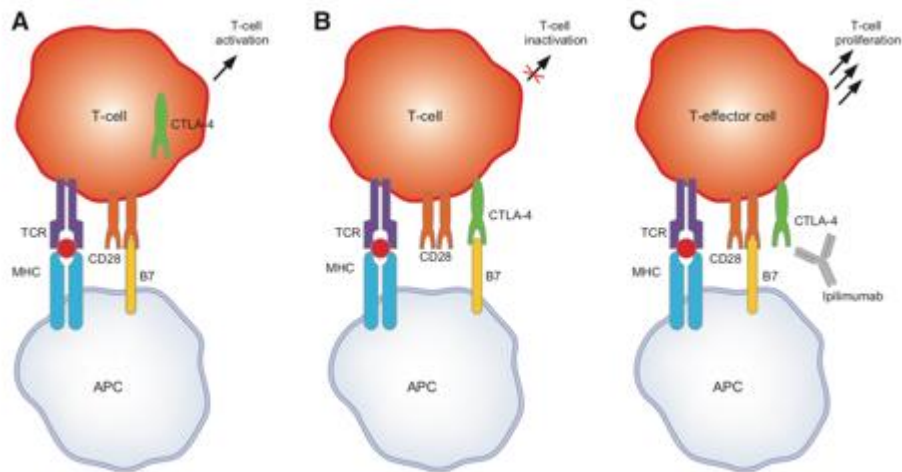


Abbildung 2 Wirkmechanismus CTLA-4. A: Aktivierung der T-Zellen erfolgt über eine Kostimulation von B7 an CD28. B: CTLA-4 ist in Tumorzellen hochreguliert und bindet B7 wodurch die T-Zell-Aktivierung gehemmt wird. C: Ipilimumab wirkt als Antagonist an CTLA-4 und fördert dadurch die Aktivierung bzw. Proliferation der T-Zellen. Übernommen aus: (Fong and Small, 2008)

Zwei Signale sind nötig, um eine T-Zelle zu aktivieren. Das erste Signal ist Antigen-abhängig und das zweite erfolgt durch eine Kostimulation. (McCoy and Le Gros, 1999) CTLA-4 ist ein Oberflächenprotein, das auf aktivierten und regulatorischen T-Zellen exprimiert wird und bei Malignität hochreguliert wird. (Peggs et al., 2006, Frydecka et al., 2004)

CTLA-4 wirkt als negativer Regulator der T-Zell-Funktion indem es B7, das sich auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC) befindet, mit höherer Affinität bindet (Chambers et al., 2001, Collins et al., 2002) und dadurch einen Stillstand des Zellzyklus bewirkt sowie die Toleranz fördert.

CD28, ein positiver Regulator der T-Zellen, befindet sich ebenfalls auf T-Zellen. Allerdings bindet CD28 mit geringerer Affinität an B7 als CTLA-4. (Fong and Small, 2008, Fecher et al., 2013)



Ipilimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der CTLA-4 blockiert. Tremelimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. (Robert and Ghiringhelli, 2009, Fong and Small, 2008)

Ziel der CTLA-4-Blockade ist die Überwindung der Immuntoleranz gegenüber dem Malignom um einen tumorspezifischen Immunangriff zu ermöglichen. Leider lässt es sich nicht immer vermeiden, dass durch die CTLA-4-Blockade auch gesunde Körperzellen angegriffen werden, die sich oft als Nebenwirkung im Magen-Darm-Trakt, der Haut oder den endokrinen Drüsen manifestiert. (Fecher et al., 2013)

### 1.2.2.3 Wirkmechanismus von PD-1 sowie Blockade durch Antikörper

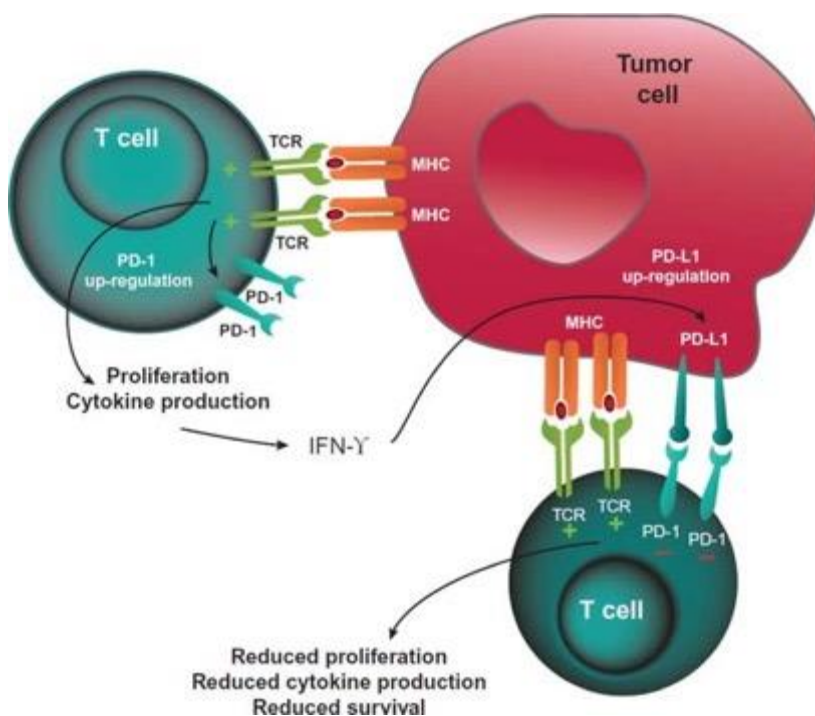


Abbildung 3 Wirkmechanismus von PD-1. PD-1 vermittelte Hemmung von T-Zellen. Werden Tumorantigene erkannt, können T-Zellen aktiviert werden und es kommt zur Proliferation, Zytokine werden ausgeschüttet und Apoptose wird verhindert. Werden T-Zellen länger stimuliert, kann eine PD-1 Expression die Folge sein. Angeregt durch Zytokine wie IFN-gamma, können Tumorzellen vermehrt PD-L1 auf ihrer Oberfläche exprimieren. Durch Bindung von PD-L1 an PD-1 wird die TCR-vermittelte positive Signalübertragung gehemmt. Folge ist eine verringerte Proliferation, Zytokinproduktion sowie Überleben. Übernommen aus: (Buchbinder and Desai, 2016)

PD-1 ist ein kostimulierender Rezeptor. Es reguliert die T-Zell-Aktivierung durch Bindung an den Liganden PD-L1 (programmierter Todesligand) und PD-L2. Wie auch bei der CTLA-4-Signalübertragung wird durch die PD-1-Aktivierung die T-Zell-Proliferation unterdrückt. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-2 werden gehemmt und die Apoptose der T-Zelle wird gefördert. (Keir et al., 2008)

Eine hohe PD-1-Expression ist typisch für erschöpfte T-Zellen, bei denen entsprechend ein hohes Maß an Stimulation stattgefunden hat. Dieser Zustand ist charakteristisch bei chronischen Infektionen oder Malignomen. Das Resultat ist eine suboptimale Kontrolle von Infektionen oder Tumoren. (Buchbinder and Desai, 2016)

Der Rezeptor PD-1 befindet sich nicht nur auf aktivierten T-Zellen, sondern auch auf B-Zellen und myeloiden Zellen. (Fife and Bluestone, 2008)

PD-L1-Liganden finden sich auf Leukozyten, nicht-hämatopoetischen Zellen und auch in nicht-lymphoiden Gewebe. (Lachman et al., 2004)

PD-1-Liganden werden hauptsächlich in peripherem Gewebe exprimiert. Aktuell ist davon auszugehen, dass die Interaktion mit dem PD-1-Rezeptor die Toleranz in lokal infiltriertem Gewebe aufrechterhält. (Fife and Bluestone, 2008)

#### 1.2.2.4 Metastasenzunahme als Pseudoprogression

Eine Zunahme von Metastasen bedeutet nicht immer, dass es sich um eine Tumorprogression handelt. Das Ansprechen auf die Immuntherapie kann verspätet stattfinden. Dieses Phänomen wird Pseudoprogression genannt. Bei der ersten radiologischen Kontrolle erscheint der Tumor vergrößert. Dies liegt an der Infiltration durch Lymphozyten. Durch eine Biopsie lässt sich dies überprüfen. Eine weitere Bildgebung ist dazu allerdings erforderlich. Pseudoprogressionen sind mit 10% allerdings relativ selten und von der Tumorentität abhängig. (Chiou and Burotto, 2015, Füreder, 2017)

#### 1.2.2.5 Die Therapie mit CTLA-4-Antikörpern

Ipilimumab ist die erste Immuntherapie, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim metastasierten Melanom gezeigt hat. (Hodi et al., 2010)

Der CTLA-4-AK ist von der Food and Drug Administration (FDA) und von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hinsichtlich der Melanomtherapie zugelassen. Derzeit werden 4 intravenöse Infusionen mit einer Dosis von 3 mg/kg/Infusion im Abstand von 3 Wochen verabreicht. Die Ansprechraten auf Ipilimumab liegen bei ca. 15%. Allerdings ist seit der Einführung der PD-1-AK Ipilimumab als Monotherapie auf Grund von schlechteren Ergebnissen hinsichtlich des Überlebens zur Zweitlinientherapie degradiert. In Kombination mit einem PD-1-AK wird es allerdings auch als Erstlinientherapie eingesetzt. (Garbe et al., 2019)

Hodi et al. zeigten 2010, dass das 1-Jahresgesamtüberleben unter Ipilimumab bei 45,6% lag. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 23,5%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 10,1 Monaten und 10,9% der Patienten zeigten ein Ansprechen auf Therapie. (Hodi et al., 2010)

2015 wurde eine gepoolte Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens aus 10 prospektiven und 2 retrospektiven Studien bei Patienten unter Ipilimumab mit metastasiertem oder nicht-resezierbarem Melanom von Schadendorfer et al. veröffentlicht. Die Zusammenschau aller Studien ergibt ein medianes Gesamtüberleben von 11,4 Monaten und ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 22%. Außerdem zeigt die Kaplan-Meier-Kurve um das 3. Jahr ein Plateau hinsichtlich des Gesamtüberlebens. (Schadendorf et al., 2015)

Die Beobachtung dieses langfristigen Überlebens einiger Patienten unter Immuntherapie hat bei einigen Forschern zu den begründeten Annahmen geführt, dass generell ein Potential zur Heilung besteht. (Rosenberg, 2012)

#### 1.2.2.6 Die Therapie mit PD-1-Antikörpern

Die PD-1-AK Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Behandlung von inoperablem metastasiertem Melanom von der FDA und der EMA zugelassen. (Garbe et al., 2019)

Die Studie „**Checkmate 066**“ verglich Nivolumab vs. Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Nivolumab war mit einem überlegenem mOS und mPFS assoziiert. Die objektive Ansprechraten war höher und weniger Patienten erlitten unter Nivolumab unerwünschte Nebenwirkungen vom Grad 3/4. (Robert et al., 2015a)

2019 wurde eine 5-Jahres-Verlaufskontrolle der „**Keynote 006**“-Studie veröffentlicht. Knapp 800 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurden einer Behandlung mit Pembrolizumab oder alternativ Ipilimumab zugewiesen. Das mediane OS bei Pembrolizumab lag hier bei 32,7 Monaten vs. 15,9 Monaten bei Ipilimumab. Auch das PFS war bei Pembrolizumab besser als bei Ipilimumab (8,4 Monate vs. 3,4 Monate). (Robert et al., 2019b)

Beinahe zur gleichen Zeit wurde eine 5-Jahres-Verlaufskontrolle der „**Keynote 001**“-Studie veröffentlicht, bei welcher 655 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Pembrolizumab erhielten. Unter den Patienten waren 151 behandlungsnaive Patienten vertreten. Die 5-Jahres-PFS betrug 21% (29% für behandlungsnaive Patienten). Das 5-Jahres-OS betrug 34% (41% für behandlungsnaive Patienten). 41% zeigten ein objektives Ansprechen. Leider berichteten 86% über behandlungsbedingte Nebenwirkungen. (Hamid et al., 2019)

#### 1.2.2.7 Die Therapie mit PD-1-Antikörpern + CTLA-4-Antikörpern

2019 erschien auch die 5-Jahres-Verlaufskontrolle der Phase-III-Studie („**Checkmate 067**“) bei welcher Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab vs. Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem, bislang nicht behandeltem oder nicht-resezierbarem Melanom verglichen wurden. Dies ist die längste Verlaufskontrolle für die Kombinationstherapie mit Checkpointinhibitoren. Schon in den Verlaufskontrollen derselben Studie in den Jahren zuvor wurde ein signifikanter Nutzen hinsichtlich OS, PFS und Ansprechen mit Nivolumab + Ipilimumab oder Nivolumab vs. Ipilimumab beobachtet. (Larkin et al., 2019)

Die dabei empfohlene Dosis beträgt 1mg/kg Nivolumab plus 3 mg/kg Ipilimumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös verabreicht wird. Nach den ersten 4 Dosen folgt eine Monotherapie mit Nivolumab (3mg/kg) alle 2 Wochen.

Zwischenzeitlich aktualisierte Daten aus der Checkmate-067-Studie zeigen, dass das OS nach 5 Jahren in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab 52% betrug, 44% hingegen in der Gruppe mit Nivolumab und 26% in der Gruppe unter Ipilimumab. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,5 Monate, 6,9 Monate und 2,9 Monate in den Gruppen Nivolumab + Ipilimumab, Nivolumab und Ipilimumab. Ein 5-Jahres-PFS von

36% wurde in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab erreicht. Die objektive Ansprechrate bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, betrug 58%, 45% in der Gruppe mit Nivolumab und nur 19% in der Gruppe mit Ipilimumab. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine PD-1-basierte Therapie wirksam ist bei Patienten mit und ohne BRAF-Mutationen als auch bei Patienten mit einer hohen (>5%) und niedrigen PD-L1-Expression (<5%). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen des 3. oder 4. Grades traten in den Gruppen Nivolumab + Ipilimumab, Nivolumab und Ipilimumab zu 59%, 23% und 28% auf. Dies ist fast identisch wie in der 4-Jahres-Verlaufskontrolle, die ein Jahr zuvor veröffentlicht wurde. (Hodi et al., 2018, Larkin et al., 2019)

Weitere Studien zeigen, dass die Kombinationstherapie und Nivolumab hinsichtlich PFS, OS und Ansprechen von Vorteil sind im Vergleich mit Ipilimumab. (Hodi et al., 2016, Postow et al., 2015, Wolchok et al., 2017)

In der **Checkmate-511**-Studie wurden 360, vorher unbehandelte Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Die eine erhielt 3 mg/kg Nivolumab plus 1 mg/kg Ipilimumab (NIVO3+IPI1) und die andere 1 mg/kg Nivolumab plus 3 mg/kg Ipilimumab (NIVO1+IPI3). Patienten, die mit NIVO3+IPI1 behandelt wurden, hatten weniger unerwünschte Nebenwirkungen (33,9% vs. 48,3%). Objektive Ansprechraten bei NIVO3+IPI1 und NIVO1+IPI3 waren ähnlich (45,6% vs. 50,6%). Ebenso ähnelten sich PFS und OS zwischen den beiden Gruppen. (Lebbe et al., 2019)

#### 1.2.2.8 Immuntherapie bei Patienten mit reseziertem Melanom im Stadium III/IV

Die **Checkmate-238-Studie** zeigt, dass bei Patienten mit reseziertem Melanom im Stadium III/IV, bei denen ein hohes Risiko eines Rezidivs besteht, die adjuvante Gabe von Nivolumab gegenüber Ipilimumab überlegen ist. In der 2019 veröffentlichten 3-Jahres-Verlaufskontrolle beträgt das rezidivfreie Überleben in der Gruppe mit Nivolumab 58% und in der Gruppe mit Ipilimumab 45%. Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren auch in dieser Studie bei Patienten mit Nivolumab signifikant niedriger als bei Ipilimumab. (Weber, 2019)

In der **Immured-Studie**, eine randomisierte Phase-II-Studie (Start 2015) wurde Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo bei Patienten mit komplett reseziertem Melanom im Stadium IV verglichen. Primärer Endpunkt war auch hier das

rezidivfreie Überleben. Die auf der Europäischen Gesellschaft für Onkologie (ESMO) 2019 präsentierten Ergebnisse zeigten, dass die 2-Jahres-Verlaufskontrolle ein rezidivfreies Überleben von 70%, 42% und 14% in den Gruppen Nivolumab plus Ipilimumab, Nivolumab und Placebo betrug. Die Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 betrugen 27% für Nivolumab und 71% für die Kombinationstherapie und sind somit höher als in der Studie „**Checkmate 067**“ bei Patienten mit nichtreseziertem Melanom. (Schadendorf, 2019)

#### 1.2.2.9 Nebenwirkungen einer Immuntherapie

Immunbedingte Nebenwirkungen können jedes Organ betreffen, meistens jedoch die Haut, den Dickdarm, die Lunge, die Leber sowie endokrine Organe. Typischerweise treten die Nebenwirkungen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der Behandlung auf. Die häufigsten Nebenwirkungen von CTLA-4-AK sowie PD-1-AK manifestieren sich an der Haut (Exantheme, Pruritus). Diarrhöen sind häufiger mit CTLA-4-AK und Lungensymptome sowie Funktionsstörungen der Schilddrüse sind häufiger mit PD-1-AK assoziiert. Die Nebenwirkungen werden in 4 Grade eingeteilt:

- Bei Nebenwirkungen des 1. Grades (leicht) und 2. Grades (mäßig) ist eine symptomatische Behandlung meistens ausreichend.
- Nebenwirkungen des 3. Grades (schwer) und 4. Grades (sehr schwer/lebensbedrohlich) erfordern in der Regel einen Abbruch der Immuntherapie. Patienten sollten vom jeweiligen Facharzt behandelt werden.

Bei schweren oder auch persistierenden Nebenwirkungen kommen Kortikosteroide (oral oder i.v.) oder Immunsuppressiva zum Einsatz. (Haanen et al., 2017)

In einer Phase-III-Studie war die Rate an Nebenwirkungen des Grades größer gleich 3 bei Ipilimumab mit 20% höher als bei Pembrolizumab (10-13%). Dies lässt sich durch eine stärkere T-Zell-Proliferation oder auch durch verminderte Treg-vermittelte Immunsuppression durch CTLA-4-AK erklären. (Farolfi et al., 2012)

Eine Hypophysitis wird bei ca. 3% der Patienten unter Ipilimumab und nur bei <1% der Patienten unter PD-1-Blockade beobachtet. (Hodi et al., 2010) Dies liegt an der ektopen

Expression von CTLA-4 in der Hypophyse, bei der es durch die Blockade zu einer Entzündung kommt. (Iwama et al., 2014)

In der 5-Jahres-Verlaufskontrolle der Studie von Larkin et al. zeigt sich schon wie in den Verlaufskontrollen der vorherigen Jahre die höchste Rate an Nebenwirkungen des Grades 3 und 4 in der Gruppe mit der Kombinationstherapie (59%). Patienten unter Nivolumab oder Ipilimumab kommen dabei auf 23% und 28%. (Larkin et al., 2019)

### 1.2.3 Zielgerichtete Therapie

Bei etwa 45% der Patienten mit einem Melanom wird eine Mutation im BRAF-V600-Gen nachgewiesen. Bei 15-20% der Patienten liegt ein mutiertes NRAS-Gen und bei 2-5% ein mutiertes cKIT-Gen vor. Diese Mutationen führen zu einer aktivierenden Signalübertragung im RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg. Zugelassene BRAF-Inhibitoren zur Behandlung des malignen Melanoms sind Vemurafenib und Dabrafenib. Sowohl Vemurafenib als auch Dabrafenib werden zwei Mal täglich oral verabreicht. Vemurafenib mit einer Standarddosis von 960 mg und Dabrafenib mit einer Dosis von 150 mg. Im Vergleich mit Dacarbazin wurde in Studien ein verlängertes PFS und OS nachgewiesen. Hierbei zeigt sich auch ein gutes und schnelles Ansprechen bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. (Chapman et al., 2011, Sosman et al., 2012)

Leider ist der Therapieerfolg häufig durch die Entwicklung von Sekundärresistenzen zeitlich begrenzt. Durch die Kombination mit einem zweiten Signalweg-Inhibitor wie dem MEK-Inhibitor wird versucht, die Entwicklung von Resistenzen zu verlangsamen oder gar zu verhindern. Die Kombination aus BRAF/MEK-Inhibitoren blockiert so den oben genannten Signalweg auf zwei Ebenen. Bis dato existieren vier Phase-III-Studien, die zeigen, dass die Kombination aus BRAF/MEK-Inhibitoren das Gesamtüberleben, die progressionsfreie Rate und die objektive Ansprechratesignifikant erhöhen: COMBI-D-Studie (Dabrafenib + Trametinib vs. Dabrafenib), COMBI-V-Studie (Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib), coBRIM-Studie (Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib), COLUMBUS-Studie (Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib). (Ascierto et al., 2016, Robert et al., 2019a, Grob et al., 2015, Dummer et al., 2018b)

Für Patienten mit NRAS-Mutation gibt es derzeit noch keine effektiven Moleküle, die NRAS inhibieren. Zwei Studien verglichen die MEK-Inhibitoren Binimetinib und

Pimasertib vs. Monochemotherapie mit Dacarbazin. Die NEMO-Studie (Binimetinib vs. Dacarbazin) liefert Belege, dass das PFS unter Therapie mit Binimetinib besser als unter Dacarbazin ist. Allerdings gab es keine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens. (Dummer et al., 2017)

Im Falle einer cKIT-Mutation kam der cKIT-Inhibitor Imatinib-Mesylat zum Einsatz. In einer Phase-II-Studie aus dem Jahr 2011 liegt so die Gesamtansprechrate bei etwa 20%. (Guo et al., 2011, Garbe et al., 2019)

Zu den Nebenwirkungen zielgerichteter Therapien zählen: Arthralgien, Müdigkeit, Lichtempfindlichkeit, Entwicklung von Epitheltumoren und in seltenen Fällen neue Primärmelanome. Allerdings treten Nebenwirkungen, die sich an der Haut manifestieren, bei der Kombinationstherapie seltener auf. MEK-Inhibitoren können zu zusätzlichen kardialen und ophthalmologischen Nebenwirkungen führen. (Garbe et al., 2019)

Eine Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren sollte nur bei absoluter Kontraindikation für MEK-Inhibitoren zum Einsatz kommen. (Michielin et al., 2019)

#### 1.2.4 Aktuelle Empfehlung systemischer Therapie im Stadium III/IV bei nicht-resezierbarem Melanom

#### 1.2.5 Erstlinientherapie

Die ESMO hat im Oktober 2019 die aktualisierte Leitlinie zur Behandlung von kutanem Melanom veröffentlicht. Die derzeitige Erstlinien-Behandlungsstandards sind, unabhängig vom BRAF-Status, eine Anti-PD1-Monotherapie (Nivolumab, Pembrolizumab) oder eine Kombinationstherapie aus einer PD-1-Blockade (Nivolumab) plus CTLA-4-Blockade (Ipilimumab). Auch die aktuelle Leitlinie der AWMF zur Therapie des Melanoms empfiehlt dieses Therapieschema. (Eigentler, 2019, Michielin et al., 2019, 2019)

Wird bei Patienten eine BRAF-V600E- oder V600K-Mutation nachgewiesen, kann alternativ zur Immuntherapie auch eine Kombination aus BRAF/MEK-Inhibitoren als Erstlinientherapie angeboten werden. (Ascierto et al., 2016, Michielin et al., 2019, Garbe et al., 2019, Eigentler, 2019, 2019)



Metaanalysen legen nahe, dass die Immuntherapie trotz besserer Ergebnisse für zielgerichtete Therapien innerhalb des ersten Jahres ein besseres Überleben nach einem Jahr haben können. (Dummer et al., 2018a, Ugurel et al., 2017, Levine et al., 2017)

Derzeit laufen die ersten prospektiven Studien (z.B. SECOMBIT), bei welcher das Finden der richtigen Behandlungssequenz angestrebt wird und dabei die Immuntherapie sowie die zielgerichtete Therapie in den Fokus geraten. (Michielin et al., 2019)

Aufgrund der beschränkten Wirksamkeit von MEK-Inhibitoren bei NRAS-mutierten Melanomen gehört die Immuntherapie bei diesen Patienten zur ersten Wahl. Ähnliches gilt für Patienten mit nachgewiesener cKIT-Mutation. Die Immuntherapie gehört bei diesen Patienten ebenfalls zur Erstlinientherapie. (Dummer et al., 2017, Michielin et al., 2019)

Eine Misteltherapie sollte während einer Immuntherapie nicht durchgeführt werden. (S3-Leitlinie Diagnostik, 2019)

#### 1.2.6 Zweitlinientherapie

Die Auswahl der Zweitlinientherapie hängt von der Strategie der Erstlinientherapie und dem Mutationsstatus des Tumors ab. Begrenzt sind die Möglichkeiten bei Patienten mit BRAF-Wildtyp. Sollten Patienten eine PD-1-Monotherapie in der ersten Linie erhalten haben, sind weitere Optionen möglich: Ipilimumab oder die Kombinationstherapie aus Nivolumab plus Ipilimumab. (Ascierto et al., 2017, Zimmer et al., 2017)

In einigen Fällen kann als Überbrückungstherapie auch eine Chemotherapie mit Dacarbazin oder Temozolomid erwogen werden. Ebenso können Patienten mit nicht-resezierbaren Metastasen auch Polychemotherapien angeboten werden. Zwar wird dabei das Gesamtüberleben nicht verlängert, jedoch ist zu erwarten, dass die Ansprechrate höher ist. Hingegen soll eine Biochemotherapie mit Interferon- $\alpha$  und Interleukin 2 laut AWMF-Leitlinien auf Grund von hoher Toxizität und nicht eindeutigen Vorteil hinsichtlich Überlebens nicht mehr angeboten werden. (S3-Leitlinie Diagnostik, 2019)

Sollte eine BRAF-Mutation nachgewiesen werden, sind zusätzlich BRAF/MEK-Inhibitoren einzusetzen, wenn sie nicht schon in der ersten Linie Anwendung fanden. Allerdings sollten BRAF/MEK-Inhibitoren nicht zu spät im Krankheitsverlauf zum

Einsatz kommen, da Parameter wie LDH, Anzahl von Metastasen negative prädiktive Faktoren sind. (Schadendorf et al., 2017, Michielin et al., 2019)

Bei Patienten mit nachgewiesener NRAS-Mutation zeigten Studien eine eingeschränkte Wirksamkeit von MEK-Inhibitoren. Binimetinib zeigte jedoch im Vergleich zu Dacarbazin ein verbessertes PFS und kann somit für eine Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit cKIT-Mutationen können cKIT-Inhibitoren wie Imatinib oder Nilotinib in zweiter Linie zum Einsatz kommen. (Guo et al., 2017, Michielin et al., 2019, Eigentler, 2019, 2019)

### 1.3 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit basiert darauf, dass drei Subkollektive gesondert analysiert werden:

- 1) Patienten, die eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten
- 2) Die Subgruppe von 1), die nach Erstlinien-ICI-Therapie noch eine Zweitlinien-ICI-Therapie erhalten haben
- 3) Patienten, die eine PD-1 basierte ICI als Therapie der zweiten Linie erhalten haben, in der Regel nach zielgerichteter Therapie in der ersten Linie

Dabei geht diese Arbeit folgenden Fragen nach:

1. Wie ist das Gesamtüberleben der Patienten nach Diagnosestellung der Fernmetastasierung bei einer First-Line-ICI-Therapie im Vergleich zu einer Second-Line-ICI-Therapie zu prognostizieren, welche in der Regel nach vorangegangener zielgerichteter Therapie erfolgt?
2. Wie wirkt sich die Therapielinie auf das Ansprechen der Patienten aus?
3. Welche Besonderheit weist das Kollektiv auf, das zwei Linien von Immuntherapie erhalten hat?
4. Welche Faktoren sind mit Ansprechen auf ICI-Therapie signifikant assoziiert? Dieses soll gesondert für Erst- und Zweitlinientherapie betrachtet werden.
5. Welchen Einfluss hat die kombinierte Immuntherapie im Vergleich zur Mono-PD-1-Therapie auf das gesamte Überleben der Patienten und auch auf das

progressionsfreie Überleben derer? Der dahin gehende Vergleich soll getrennt für Erst- und Zweitlinien-Therapie durchgeführt werden.

6. Lässt sich im Patientenkollektiv mit Zweitlinientherapie unterscheiden, ob zuvor eine Progression unter zielgerichteter Therapie oder keine Progression vorlag?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Erhobene Daten

Eine Genehmigung der lokalen Ethikkommission für diese Studie liegt vor (Genehmigungsnummer 213/2019BO2).

Die Daten der vorliegenden retrospektive Studie stammen aus dem Zentralregister Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Das ZRMM wurde im Jahre 1983 von der DDG in Kooperation mit dem Bundesgesundheitsamt etabliert und ist zuständig für die systematische Erhebung der Daten der Patienten. Kliniken auf nationaler Ebene sowie Kliniken in der Schweiz sowie Österreich sind hier beteiligt.

641 Daten von neu diagnostizierten Patienten im Stadium IV von Januar 2015 - Dezember 2018 wurden dokumentiert, die an der Universitäts-Hautklinik Tübingen behandelt wurden.

Der Fokus dieser Arbeit ist auf die Daten von 402 Patienten gerichtet, die Immuntherapien mit PD1-AK oder PD1-AK plus CTLA4-AK in der ersten oder zweiten Linie erhalten haben.

Die Daten des ZRMM standen über eine Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Tabelle zur Verfügung. Darin standen folgende Informationen über Patienten zur Verfügung: Datum des Eintritts ins Stadium IV, Geburtsdatum, Geschlecht, TNM-Stadium bei Erstdiagnose, Lokalisation des Primärtumors, histologischer Subtyp, Ausbreitung des Tumors.

Ein weiterer erforderlicher Informationsgewinn stammt aus der elektronischen Patientenakte des Universitätsklinikums Tübingen (SAP ISH GUI for Windows, Copyright 1993-2004): BRAF-, NRAS-, ckit- Mutationen, S-100-Wert, LDH-Wert, PDL-1 Expression, MDM2-Status, Nebenwirkungen der Therapien, radiologische Stagings, Art, Start und Ende systemischer Therapien, lokale Therapien wie Strahlentherapie, bestes Ansprechen auf die jeweiligen Therapien, Datum der letzten Nachsorge bzw. Tod des Patienten. Diese Daten wurden über das Statistik-Software Programm Epi Info™ gesammelt und danach auf SPSS übertragen.

Schließlich wurden die Daten von Epi Info™ mit den Daten des ZRMM in eine gemeinsame SPSS Tabelle übertragen, die für die Auswertung genutzt wurde.

## 2.2 Kollektive und Klassifikation der Variablen

Die vorliegende Arbeit basiert darauf, dass drei Subkollektive aus dem Gesamtkollektiv (n=402) gesondert analysiert werden:

- 4) Patienten, die eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten (n=351)
- 5) Subgruppe von 1), die nach Erstlinien-ICI-Therapie noch eine Zweitlinien-ICI-Therapie erhalten hat (n=55)
- 6) Patienten, die eine PD-1 basierte ICI als Therapie der zweiten Linie erhalten haben, in der Regel nach zielgerichteter Therapie in der ersten Linie (n=51)

Die drei Kollektive werden auf das Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben sowie auf prognostische Faktoren hin untersucht. Hierbei werden folgende Parameter berücksichtigt: Alter in Gruppen, Geschlecht, Zahl der befallenen Organe, Vorhandensein von Hirn-, und Lebermetastasen, Histologischer Subtyp, Lokalisation des Tumors, Stadium bei Erstdiagnose, BRAF Status, LDH, S-100, PD-L1 Expression, MDM2 Status.

Es erfolgt eine Analyse für die Altersverteilung in folgenden Subgruppen (Alter zum Zeitpunkt des Eintritts ins Stadium IV): <60 Jahre, 60 – 75 Jahre, > 75 Jahre. Ebenso wird die Verteilung der Geschlechter (männlich, weiblich) betrachtet. Bezüglich der Anzahl der befallenen Organe wird folgende Aufteilung vorgenommen: 1-3 und >3 befallene Organe. Weiterhin wird geprüft, ob ein Vorhandensein von Hirn- und Lebermetastasen vorliegt. Der histologische Subtyp wird aufgeteilt in: Superfiziell spreitendes Melanom (SSM), Noduläres Melanom (NM), Lentigo-Maligna-Melanom (LMM), Akrolentiginöses Melanom (ALM), Schleimhautmelanome und sonstige Melanome. Weiterhin wird die Lokalisation des Melanoms eingeteilt in die Bereiche: Kopf und Hals, Rumpf, Extremitäten und Sonstige Lokalisation. Zu den sonstigen Lokalisationen zählen: Aderhaut des Auges, Schleimhaut. Das Stadium bei Erstdiagnose (I, II, III und IV) sollte ebenfalls mit in Betracht gezogen werden. Mithilfe des BRAF-Status soll differenziert werden, ob eine Mutation im BRAF-Gen vorhanden ist oder ein BRAF-Wildtyp vorliegt.

Außerdem wird zwischen normwertigem und erhöhtem LDH sowie S-100 separiert. Ein erhöhtes LDH liegt ab einem Wert von 200 U/L und ein erhöhtes S-100 ab einem Wert von 0,1 µg/l vor. Schließlich wird geprüft, ob ein Vorhandensein einer PD-L1 Expression vorliegt. Definiert wird eine positive PD-L1-Expression ab einem Wert von >5%. Die Unterteilung angesichts des MDM2-Status erfolgt in: amplifiziert und nicht amplifiziert. Die Follow-up-Zeit wird definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Diagnose des Stadium IV und dem Datum der letzten Nachbeobachtung oder des Todes.

Das Therapieansprechen wird anhand der „Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren“ (RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) bewertet und eingeteilt in: CR (complete response): Komplette Remission, PR (partial response): Partielle Remission, SD (stable disease): Stabile Erkrankung, PD (progressive disease): Progression. (Eisenhauer et al., 2009)

### 2.3 Statistische Methoden

Die Patientenmerkmale werden anhand von deskriptiven statistischen Analysen sowie Häufigkeits- und Kreuztabellen charakterisiert. Für einige Variablen wird der Mittelwert, der Median-Wert sowie die Standardabweichung berechnet.

Kaplan-Meier-Kurven werden verwendet, um die Überlebenskurven (Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben) sowie die mediane Überlebenszeit unter Verwendung von Log-Rank-Tests für die statistische Signifikanzprüfung zu bestimmen. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wird als statistisch signifikant gewertet.

Das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben wird mit einem 95% - Konfidenzintervall berechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten werden anhand des Datums der Diagnose des Stadium IV analysiert. In den Gesamtüberleben-Analysen werden alle Todesursachen berücksichtigt.

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Analyse wird das Programm IBM SPSS Statistics Version 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) genutzt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Kollektivs

641 Daten von neu diagnostizierten Patienten im Stadium IV von Januar 2015 - Dezember 2018 wurden dokumentiert, die an der Universitäts-Hautklinik Tübingen behandelt wurden.

Die vorliegende Arbeit basiert darauf, dass drei Subkollektive aus dem Gesamtkollektiv (**n=402**) gesondert analysiert werden:

- 1) Patienten, die eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten (n=351)
- 2) Subgruppe von 1), die nach Erstlinien-ICI-Therapie noch eine Zweitlinien-ICI-Therapie erhalten hat (n=55)
- 3) Patienten, die eine PD-1 basierte ICI als Therapie der zweiten Linie erhalten haben, in der Regel nach zielgerichteter Therapie in der ersten Linie (n=51)

Die mediane Follow-up-Zeit beträgt 20 Monate (95% KI: 17,66-22,34), IQR: 10-31.

*Tabelle 1: Patientencharakteristika der drei Subkollektive*

	<b>ICI-Therapie</b> (n=402)		
	<b>Erstlinien-ICI-Therapie</b> (n=351)	<b>Zweitlinien-ICI-Therapie</b> (n=51)	<b>Erst- plus Zweitlinien-ICI-Therapie</b> (n= 55)
<b>Alter</b>			
<b>median</b>	68 (56,0-78,0)	53 (43,0-71,0)	68 (59,0-78,0)
<b>&lt;60</b>	109 (31,1%)	30 (58,8%)	15 (27,3%)
<b>60-75</b>	126 (35,9%)	11 (21,6%)	21 (38,2%)
<b>&gt;75</b>	116 (33,0%)	10 (19,6%)	19 (34,5%)
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	209 (59,5)	29 (56,9%)	31 (56,4%)
<b>Weiblich</b>	142 (40,5%)	22 (43,1%)	24 (43,6%)
<b>Zahl der befallenen Organe</b>			
<b>1-3</b>	312 (88,9%)	42 (82,4%)	50 (90,9%)
<b>&gt;3</b>	39 (11,1%)	9 (17,6%)	5 (9,1%)
<b>Hirnmetastasen</b>			
<b>Ja</b>	68 (19,4%)	15 (29,4%)	6 (10,9%)
<b>Nein</b>	283 (80,6%)	36 (70,6%)	49 (89,1%)
<b>Lebermetastasen</b>			

	<b>ICI-Therapie</b> (n=402)		
	<b>Erstlinien-ICI-Therapie</b> (n=351)	<b>Zweitlinien-ICI-Therapie</b> (n=51)	<b>Erst- plus Zweitlinien-ICI-Therapie</b> (n= 55)
<b>Ja</b>	124 (35,3%)	16 (31,4%)	16 (29,1%)
<b>Nein</b>	227 (64,7%)	35 (68,6%)	39 (70,9%)
<b>Histologischer Subtyp ♦</b>			
<b>SSM</b>	91 (34,3%)	18 (52,9%)	9 (20,9%)
<b>NM</b>	74 (27,9%)	12 (35,3%)	8 (18,6%)
<b>LMM</b>	16 (6,0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>ALM</b>	31 (11,7%)	1 (2,9%)	14 (32,6%)
<b>Schleimhaut</b>	19 (7,2%)	0 (0%)	7 (16,3%)
<b>Sonstige</b>	34 (12,8%)	3 (8,8%)	5 (11,6%)
<b>Lokalisation ♦</b>			
<b>Kopf und Hals</b>	59 (21,0%)	3 (7,7%)	5 (11,4%)
<b>Rumpf</b>	87 (31,0%)	20 (51,3%)	9 (20,5%)
<b>Extremitäten</b>	116 (41,3%)	16 (41,0%)	23 (52,3%)
<b>Sonstige</b>	19 (6,8%)	0 (0%)	7 (15,9%)
<b>Stadium bei Erstdiagnose ♦</b>			
<b>I</b>	56 (18,5%)	11 (22,4%)	6 (12,8%)
<b>II</b>	92 (30,5%)	10 (20,4%)	16 (34,0%)
<b>III</b>	105 (34,8%)	19 (38,8%)	16 (34,0%)
<b>IV</b>	49 (16,2%)	9 (18,4%)	9 (19,1%)
<b>BRAF ♦</b>			
<b>Mutation</b>	96 (43,6%)	46 (95,8%)	11 (29,7%)
<b>Wildtyp</b>	124 (56,4%)	2 (4,2%)	26 (70,3%)
<b>LDH ♦</b>			
<b>Erhöht</b>	101 (32,4%)	21 (45,7%)	10 (20,8%)
<b>Normwertig</b>	211 (67,6%)	25 (54,3%)	38 (79,2%)
<b>S-100 ♦</b>			
<b>Erhöht</b>	140 (44,6%)	29 (65,9%)	15 (29,4%)
<b>Normwertig</b>	174 (55,4%)	15 (34,1%)	36 (70,6%)
<b>PD-L1 ♦</b>			
<b>Positiv</b>	25 (33,8%)	6 (46,2%)	5 (33,3%)
<b>Negativ</b>	49 (66,2%)	7 (53,8%)	10 (66,7%)
<b>MDM2 ♦</b>			
<b>Amplifiziert</b>	4 (5,2%)	0 (0%)	1 (6,3%)
<b>Nicht amplifiziert</b>	73 (94,8%)	12 (100%)	15 (93,7%)

♦ Patienten mit unbekanntem Status werden ausgeschlossen.



## 3.2 Patientencharakteristika: prognostische Faktoren im Vergleich

Für das Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) und Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) wird Tabelle 1 im Folgenden erläutert. Für das Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie + Zweitlinien-ICI-Therapie (n=55) siehe Tabelle 1.

### 3.2.1 Alter und Geschlecht

Beim Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) beträgt der Median zum Zeitpunkt der Diagnose Stadium IV bei 68 Jahren (IQR [56.0-78.0]). Der jüngste Patient ist 19 Jahre alt und der älteste 91 Jahre. Die Standardabweichung liegt bei 14,42 Jahren.

Beim Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) ist der jüngste Patient zum Zeitpunkt des Eintritts ins Stadium IV 26 Jahre alt, der älteste 85 Jahre alt. Der Medianwert liegt bei 53(IQR [43-71]). Die Standardabweichung beträgt 16,81 Jahre.

Jedes Kollektiv wird in drei Altersgruppen unterteilt.

In der Gruppe Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) ist die Mehrheit (35,9%) der Patienten (126/351) zum Zeitpunkt des Eintritts ins Stadium IV zwischen 60 und 75 Jahre alt. 30 (58,8%) in der Gruppe Zweitlinien-ICI-Therapie ist beim Eintritt ins Stadium IV jünger als 60 Jahre gewesen.

In beiden Gruppen ist das männliche Geschlecht öfter vertreten als das weibliche. In der Gruppe Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) sind es 209/351 Männer (59,5%) im Vergleich zu 142/351 Frauen (40,5%). Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) befinden sich 29/51 (56,9%) Männer und 22/51 (43,1%) Frauen. Eine ähnliche Verteilung findet sich auch in dem Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie + Zweitlinien-ICI-Therapie (n=55) (56,4% Männer vs. 43,6% Frauen).

### 3.2.2 Zahl der befallenen Organe

Beim Betrachten der befallenen Organe werden Patienten gegenübergestellt, die 1-3 oder mehr als 3 Organmetastasen aufweisen. In der Gruppe Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) werden 88,9% der Patienten mit 1-3 Organmetastasen erfasst (312/351) und nur 11,1% Patienten haben mehr als 3 Organmetastasen (39/351). Ähnliches bildet sich im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) ab. Allerdings gibt

es hier relativ gesehen mehr Patienten mit mehr als 3 Organmetastasen (17,6% mit mehr als 3 Organmetastasen vs. 82,4% mit 1-3 Organmetastasen).

### 3.2.3 Hirn- und Lebermetastasen

Bei 19,4% (68/351) des Kollektivs Erstlinien-ICI-Therapie (N=351) werden Hirnmetastasen festgestellt. 29,5% (15/51) des Patientenkollektivs Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) weisen Hirnmetastasen auf.

Beim Betrachten des Kollektivs Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) gibt es absolut (124/351) und relativ (35,3%) mehr Patienten mit Lebermetastasen im Vergleich zu den Hirnmetastasen.

In der Gruppe Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) findet sich ein beinahe identischer Wert (31,4%) im Vergleich zur Hirnmetastasierung (29,4%).

### 3.2.4 Histologischer Subtyp

Im gesamten Kollektiv (N=402) liegen bei 103 Patienten (25,6%) keine Daten bezüglich des histologischen Subtyps vor. Diese Patienten werden in der Tabelle ausgeschlossen.

Sowohl im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (34,3%) als auch im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (52,9%) rangiert das SSM auf Platz 1 des am häufigsten vorliegenden Subtyp. Das NM kommt in beiden Kollektiven am zweithäufigsten vor (Erstlinien-ICI-Therapie (27,9%) vs. Zweitlinien-ICI-Therapie 35,3%).

Beim Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie folgen die sonstigen Melanome mit 12,8%. Schleimhautmelanome (7,2%) und LMM (6,0%) kommen hier seltener vor.

Bei Betrachten der Patienten mit Zweitlinien-ICI-Therapie gibt es 8,8% mit „sonstigen“ Melanomen, 2,9% mit ALM und keine Patienten mit LMM oder Schleimhautmelanomen.

### 3.2.5 Lokalisation des Primärtumors

Bei 82 von 402 aus dem gesamten Kollektiv liegen keine Information zur Lokalisation des Primärtumors vor. Diese Patienten werden in der Analyse der Tabelle 1 ausgeschlossen.

Im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) findet sich der Primärtumor in der Mehrzahl der Patienten mit 41,3% an den Extremitäten, gefolgt von der Lokalisation am Rumpf (31,0%) und am Kopf und Hals (21,0%). Sonstige Lokalisationen machen mit 6,8% die Minderheit aus.

In der Gruppe Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) befindet sich der Primärtumor am häufigsten am Rumpf mit 51,3%. Es folgen Extremitäten (41,0%) und Kopf und Hals (7,7%). Es gibt keine Patienten mit „sonstiger“ Lokalisation.

### 3.2.6 Stadium bei Erstdiagnose

Beim Vergleich des Aspekts „Stadium bei Erstdiagnose“ sind die Unterschiede in den Gruppen Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) vs. Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) nicht sonderlich groß. Bei 51 Patienten aus dem gesamten Kollektiv liegen allerdings keine Daten hinsichtlich des zu untersuchenden Merkmals vor. Deshalb werden diese Patienten ausgeschlossen. Beim Betrachten des Kollektivs Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) ist die Mehrheit im Stadium III bei Erstdiagnose (34,8%), gefolgt von Patienten, die im Stadium II diagnostiziert werden (30,5%) und Patienten im Stadium I (18,5%). Die wenigstens Patienten sind bei Erstdiagnose im Stadium IV (16,2%). Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die eine Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) erhalten haben. Die Mehrheit ist im Stadium III (38,8%). Daraufhin folgen: Stadium I (22,4%), Stadium II (20,4%) und Stadium IV (18,4%).

### 3.2.7 BRAF-Status

Bei 134 Patienten konnten keine Daten bezüglich des BRAF-Status erfasst werden. Betrachtet man das Kollektiv, das eine Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) erhalten hat, ergibt sich ein homogeneres Bild im Vergleich zum Kollektiv, das eine Zweitlinien-ICI-Therapie erhalten (n=51) hat. 43,6% der Patienten mit Erstlinien-ICI-Therapie weisen

eine BRAF Mutation auf und 56,4% weisen ein Wildtyp-BRAF-Gen auf. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie dagegen, haben 95,8% eine Mutation im BRAF Gen und nur 4,2% Patienten sind ohne Nachweis einer BRAF-Mutation erfasst.

### 3.2.8 LDH und S-100

Bei der Analyse von LDH und S-100 wird zwischen erhöhten und normalen Werten unterschieden. Grenzwerte ab welchem der Wert als erhöht definiert wird, sind bereits in Kapitel 2.2 erläutert. Bei 44 Patienten konnten die Werte für beide Parameter nicht erfasst werden.

Patienten mit Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) haben mehrheitlich ein normwertiges LDH (67,6%). 32,4% dagegen weisen einen erhöhten LDH-Wert auf. Bei Patienten mit Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) fällt der Unterschied innerhalb der Gruppe geringer aus. 54,3% haben ein normwertiges LDH und 45,7% weisen einen erhöhten LDH-Wert auf.

Hinsichtlich S-100 fällt auf, dass das Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie mehrheitlich ein normwertiges S-100 abbildet (55,4%) und bei 44,6% der Patienten wird ein erhöhter Wert für S-100 registriert. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie haben 65,9% der Patienten ein erhöhtes S-100 und 34,1% ein normwertiges S-100.

### 3.2.9 PD-L1 und MDM2

Letztlich werden die PD-L1 Expression und der MDM2-Status analysiert. Bei 315 Patienten sind keine Daten bezüglich der PD-L1-Expression bzw bei 313 Patienten keine Daten zum MDM2-Status bekannt. Diese Patienten werden von der Analyse ausgeschlossen.

66,2% der Patienten der Gruppe Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) weisen eine negative PD-L1-Expression auf und 33,8% zeigen eine positive PD-L1-Expression. 46,2% der Patienten im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) weisen eine positive PD-L1-Expression auf und 53,8% zeigen eine negative PD-L1-Expression. Hinsichtlich des MDM2-Status bildet sich ab, dass mehrheitlich (94,8%) keine MDM2-Amplifikation aufgewiesen wird und nur 5,2% zeigen eine MDM2-Amplifikation.

Patienten der Gruppe Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) weisen zu 100% keine MDM2-Amplifikation auf.

### 3.3 Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie

#### 3.3.1 Vergleich des Gesamtüberlebens

Abbildung 4 demonstriert den Vergleich mit Blick auf das Gesamtüberleben zwischen den Kollektiven Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) vs. Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51). Tabelle 2 bildet die dazugehörigen Überlebensraten ab. 87,3% der Patienten haben eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten und 12,7% haben eine Zweiliniien-ICI-Therapie erhalten. Mit einem p-Wert von 0,094 zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch bildet sich ein Vorteil ab für Patienten mit Erstlinien-ICI-Therapie (mOS von 26 Monaten (95% KI: 21,38-30,62) im Vergleich zu Patienten mit Zweitlinien-ICI-Therapie (mOS von 18 Monaten (95% KI: 12,48-23,52). Für die Erstlinien-ICI-Therapie präsentiert sich ein 1-Jahres-OS von 72,1% (95% KI: 67,0-77,20) und ein 3-Jahres-OS von 40,7% (95% KI: 32,66-48,74). Schlechter schneidet hingegen die Zweiliniien-ICI-Therapie ab mit einem 1-Jahres-OS von 62,1% (95% KI: 48,18-76,02) und einem 3-Jahres-OS von 25,1% (95% KI: 6,10-44,10).

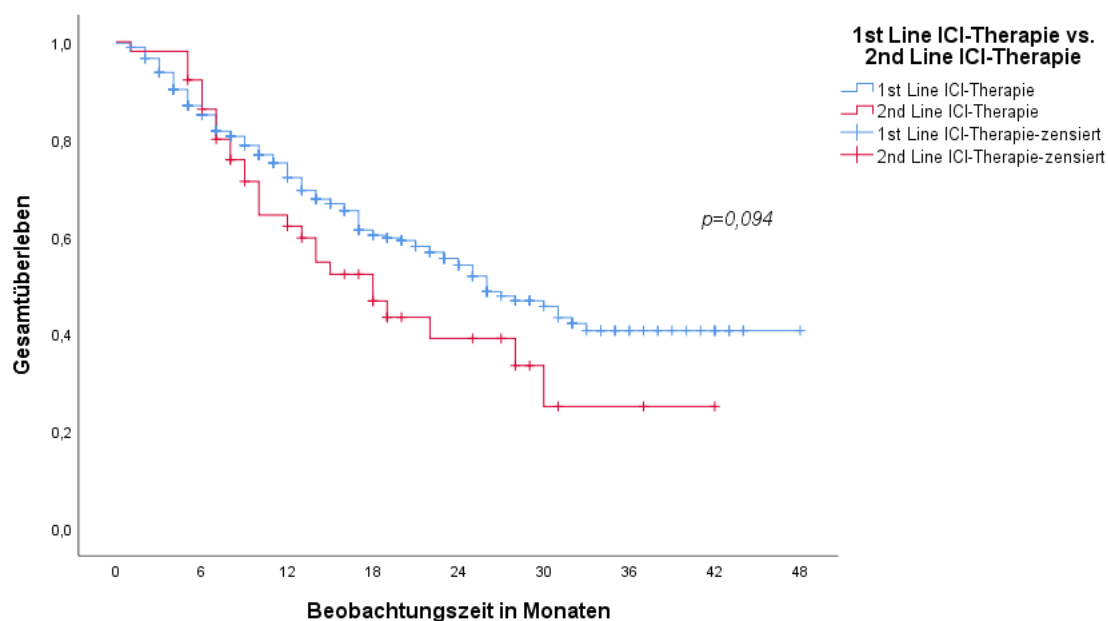


Abbildung 4 Gesamtüberleben Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie

Tabelle 2: Gesamtüberleben Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie

	p-Wert	Median OS (Monate; 95% KI)	OS (%; 95% KI)		
			1-Jahres-OS	2-Jahres-OS	3-Jahres-OS
<b>ICI-Therapie</b> (n=402)	0,094				
<b>Erstlinien-ICI-Therapie</b> n=351 (87,3%)		26 (21,38-30,62)	72,1 (67,0-77,20)	54,1 (47,63-60,57)	40,7 (32,66-48,74)
<b>Zweitlinien-ICI-Therapie</b> n=51 (12,7%)		18 (12,48-23,52)	62,1 (48,18-76,02)	39,1 (23,22-54,98)	25,1 (6,10-44,10)

### 3.3.2 Vergleich der Kollektive mit Blick auf Patientencharakteristika

Tabelle 3 stellt die Kollektive Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) vs. Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) gegenüber. Dabei bilden sich hinsichtlich folgender Merkmale signifikante Unterschiede ab: Alter, Lokalisation des Primärtumors, BRAF-Status sowie S-100.

Im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie ist die Altersgruppe der 60-75-Jährigen mit 35,9% am häufigsten vertreten. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie ist hingegen die Altersgruppe, der unter 60-Jährigen mit 58,8% führend. Es bildet sich ein signifikanter Unterschied mit einem p Wert von 0,001 ab.

Hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors ist im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie die Kategorie „Extremität“ mit 42,3% an der Spitze. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie ist der Rumpf mit 51,3% am häufigsten befallen. Der p Wert stellt sich ebenfalls signifikant mit 0,019 dar.

Einen deutlichen Unterschied (p-Wert < 0,005) kommt bei der Analyse des BRAF-Status zur Geltung. 95,8% des Kollektivs Zweitlinien-ICI-Therapie weisen eine BRAF-Mutation auf. Hingegen finden sich im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie nur 43,6% der Patienten mit einer BRAF-Mutation.

Zuletzt zeigt sich auch beim Marker S-100 (p-Wert 0,008) ein signifikanter Unterschied. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie lässt sich öfter ein erhöhter Wert nachweisen (65,9%) als im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (44,6%).

Tabelle 3: Vergleich Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie mit Blick auf Patientencharakteristika

	Erstlinien-ICI-Therapie (n=351)	Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)	$\chi^2$ test
<b>Alter</b>			<b>0,001</b>
<b>median</b>	68 (56,0-78,0)	53 (43,0-71,0)	
<b>&lt;60</b>	109 (31,1%)	30 (58,8%)	
<b>60-75</b>	126 (35,9%)	11 (21,6%)	
<b>&gt;75</b>	116 (33,0%)	10 (19,6%)	
<b>Geschlecht</b>			0,716
<b>Männlich</b>	209 (59,5)	29 (56,9%)	
<b>Weiblich</b>	142 (40,5%)	22 (43,1%)	
<b>Zahl der befallenen Organe</b>			0,179
<b>1-3</b>	312 (88,9%)	42 (82,4%)	
<b>&gt;3</b>	39 (11,1%)	9 (17,6%)	
<b>Hirnmetastasen</b>			0,098
<b>Ja</b>	68 (19,4%)	15 (29,4%)	
<b>Nein</b>	283 (80,6%)	36 (70,6%)	
<b>Lebermetastasen</b>			0,580
<b>Ja</b>	124 (35,3%)	16 (31,4%)	
<b>Nein</b>	227 (64,7%)	35 (68,6%)	
<b>Histologischer Subtyp ♦</b>			0,063
<b>SSM</b>	91 (34,3%)	18 (52,9%)	
<b>NM</b>	74 (27,9%)	12 (35,3%)	
<b>LMM</b>	16 (6,0%)	0 (0%)	
<b>ALM</b>	31 (11,7%)	1 (2,9%)	
<b>Schleimhaut</b>	19 (7,2%)	0 (0%)	
<b>Sonstige</b>	34 (12,8%)	3 (8,8%)	
<b>Lokalisation ♦</b>			<b>0,019</b>
<b>Kopf und Hals</b>	59 (21,0%)	3 (7,7%)	
<b>Rumpf</b>	87 (31,0%)	20 (51,3%)	
<b>Extremitäten</b>	116 (41,3%)	16 (41,0%)	
<b>Sonstige</b>	19 (6,8%)	0 (0%)	
<b>Stadium bei Erstdiagnose ♦</b>			0,549
<b>I</b>	56 (18,5%)	11 (22,4%)	
<b>II</b>	92 (30,5%)	10 (20,4%)	
<b>III</b>	105 (34,8%)	19 (38,8%)	
<b>IV</b>	49 (16,2%)	9 (18,4%)	
<b>BRAF ♦</b>			<b>&lt;0,005</b>
<b>Mutation</b>	96 (43,6%)	46 (95,8%)	
<b>Wildtyp</b>	124 (56,4%)	2 (4,2%)	
<b>LDH ♦</b>			0,076
<b>Erhöht</b>	101 (32,4%)	21 (45,7%)	

	<b>Erstlinien-ICI-Therapie (n=351)</b>	<b>Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)</b>	$\chi^2$ test
<b>Normwertig</b>	211 (67,6%)	25 (54,3%)	
<b>S-100 ♦</b>			<b>0,008</b>
<b>Erhöht</b>	140 (44,6%)	29 (65,9%)	
<b>Normwertig</b>	174 (55,4%)	15 (34,1%)	
<b>PD-L1 ♦</b>			0,390
<b>Positiv</b>	25 (33,8%)	6 (46,2%)	
<b>Negativ</b>	49 (66,2%)	7 (53,8%)	
<b>MDM2 ♦</b>			0,419
<b>Amplifiziert</b>	4 (5,2%)	0 (0%)	
<b>Nicht amplifiziert</b>	73 (94,8%)	12 (100%)	

♦ Patienten mit unbekanntem Status werden ausgeschlossen.

### 3.4 Faktoren, die mit Ansprechen auf ICI-Therapie assoziiert werden können

#### 3.4.1 Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika bei Erstlinien-ICI-Therapie

*Tabelle 4: Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika bei Erstlinien-ICI-Therapie*

	<b>1st Line (n=338*)</b>		$\chi^2$ test
	<b>Responder n=136 (40,2%)</b>	<b>Non-Responder n=202 (59,8%)</b>	
<b>Alter</b>			0,238
<b>&lt;60</b>	48 (35,3%)	57 (28,3%)	
<b>60-75</b>	49 (36,0%)	71 (35,1%)	
<b>&gt;75</b>	39 (28,7%)	74 (36,6%)	
<b>Geschlecht</b>			<b>0,019</b>
<b>Männlich</b>	92 (67,6%)	111 (55,0%)	
<b>Weiblich</b>	44 (32,4%)	91 (45,0%)	
<b>Zahl der befallenen Organe</b>			0,063
<b>1-3</b>	126 (92,6%)	174 (86,1%)	
<b>&gt;3</b>	10 (7,4%)	28 (13,9%)	
<b>Hirnmetastasen</b>			0,603
<b>Ja</b>	28 (20,6%)	27 (18,3%)	
<b>Nein</b>	108 (79,4%)	165 (81,7%)	
<b>Lebermetastasen</b>			0,075



	1st Line (n=338*)		$\chi^2$ test
	Responder n=136 (40,2%)	Non-Responder n=202 (59,8%)	
<b>Ja</b>	41 (30,1%)	80 (39,6%)	
<b>Nein</b>	95 (69,9%)	122 (60,4%)	
<b>Histologischer Subtyp ♦</b>			<b>0,001</b>
SSM	32 (29,6%)	51 (34,9%)	
NM	37 (34,3%)	36 (24,7%)	
LMM	13 (12,0%)	2 (1,4%)	
ALM	7 (6,5%)	24 (16,4%)	
Schleimhaut	8 (7,4%)	10 (6,8%)	
Sonstige	11 (10,2%)	23 (15,8%)	
<b>Lokalisation ♦</b>			<b>&lt;0,005</b>
Kopf und Hals	37 (31,9%)	21 (13,8%)	
Rumpf	37 (31,9%)	42 (27,6%)	
Extremitäten	34 (29,3%)	79 (52,0%)	
Sonstige	8 (6,9%)	10 (6,6%)	
<b>Stadium bei Erstdiagnose ♦</b>			0,493
I	20 (16,4%)	33 (19,5%)	
II	44 (36,1%)	47 (27,8%)	
III	40 (32,8%)	59 (34,9%)	
IV	18 (14,8%)	30 (17,8%)	
<b>BRAF ♦</b>			0,309
Mutation	42 (47,2%)	49 (40,2%)	
Wildtyp	47 (52,8%)	73 (59,8%)	
<b>LDH ♦</b>			0,142
Erhöht	35 (27,8%)	62 (35,8%)	
Normwertig	91 (72,2%)	111 (64,2%)	
<b>S-100 ♦</b>			0,097
Erhöht	49 (39,2%)	86 (48,9%)	
Normwertig	76 (60,8%)	90 (51,1%)	
<b>PD-L1 ♦</b>			<b>0,03</b>
Positiv	12 (48%)	10 (22,7%)	
Negativ	13 (52%)	34 (77,3%)	
<b>MDM2 ♦</b>			0,133
Amplifiziert	0 (0%)	4 (8,5%)	
Nicht amplifiziert	25 (100%)	43 (91,5%)	

♦ Patienten mit unbekanntem Status werden ausgeschlossen.

\* Keine Daten zum Ansprechen bei 13 Patienten.

351 Patienten wurden mit einer Erstlinien-ICI-Therapie behandelt. Im folgenden Kapitel wird das Ansprechen in zwei Gruppen aufgeteilt. Unter Respondern sind Patienten zu verstehen, die als bestes Ansprechen eine CR oder PR aufweisen (=Patienten mit Ansprechen). Non-Responder sind Patienten, die als bestes Ansprechen SD bzw. PD zeigen. (=Patienten ohne Ansprechen).

Bei 13 Patienten fehlen Daten im Hinblick auf das Ansprechen bei Erstlinien-ICI-Therapie. Diese werden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Bei 40,2% (136/338) Patienten liegt ein Ansprechen auf die Erstlinien-ICI-Therapie vor. 59,8% (202/338) zeigen kein Ansprechen auf Erstlinien-ICI-Therapie. Auf Grund des Unterschieds sind die beiden Gruppen nicht homogen (siehe Tabelle 4).

Beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Ansprechens zeigen sich signifikante Unterschiede im Geschlecht, beim histologischen Subtyp, der Lokalisation des Primärtumors sowie bei der PD-L1 Expression.

67,6% unter der Respondern sind Männer und nur 32,4% sind Frauen. Bei den Non-Responder ist die Differenz kleiner. 55% sind männlich und 45% sind weiblich.

Hinsichtlich des histologischen Subtyps ist erkennbar, dass das Noduläre Melanom am häufigsten in der Gruppe der Responder vorkommt (34,3%). An zweiter Stelle steht das SSM (29,6%). Danach folgen LMM (12%) und „sonstige“ Melanome (6,9%). Schleimhautmelanome (7,4%) und ALM (6,5%) bilden das Schlusslicht.

Unter den Non-Respondern kommt das SSM (34,9%) am häufigsten vor. Es folgen: NM (24,7%), ALM (16,4%), Sonstige Melanome (15,8%), Schleimhaut (6,8%), LMM (1,4%).

Im Hinblick auf die Lokalisation des Primärtumors ist die Verteilung unter den Respondern homogener (Kopf und Hals: 31,9%, Rumpf: 31,9%, Extremitäten (29,3%)). Die Kategorie „sonstige“ Lokalisation bildet hier die Ausnahme mit nur 6,9%.

Auf der anderen Seite zeigt sich, dass mehr als die Hälfte der Non-Responder (52%) den Primärtumor an einer Extremität aufweisen. Bei 27,6% der Non-Responder liegt der Primärtumor im Bereich des Rumpfes. Bei 13,8% im Bereich des Kopfs und Halses und bei 6,6% an „sonstiger“ Lokalisation.

Die PD-L1-Expression ist ebenfalls signifikant. 48% der Responder zeigen eine PD-L1-Expression und nur 22,7% der Non-Responder weisen eine PD-L1-Expression auf.

Weitere Merkmale, die sich als nicht signifikant darstellen, lassen sich Tabelle 4 entnehmen.

### 3.4.2 Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika bei Zweitlinien-ICI-Therapie

51 Patienten aus dem Gesamtkollektiv werden mit einer Zweitlinien-ICI-Therapie behandelt. Allerdings werden in Tabelle 5 vier Patienten ausgeschlossen, weil Daten zum Therapieansprechen für die Analyse fehlen.

Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie gibt es 11 Responder (Patienten mit Ansprechen auf Therapie) und 36 Non-Responder (Patienten, die auf Therapie nicht ansprechen). Somit ist die Verteilung der Gruppen nicht sehr homogen.

Beim Betrachten der Altersgruppen fällt auf, dass die Gruppe „<60 Jahre“ sowohl bei den Respondern (45,5%) als auch bei den Non-Respondern (66,7%) am stärksten vertreten ist.

Keines der untersuchten Merkmale ist signifikant. Allerdings zeigt sich hier auch, dass 81,8% der Responder keine Lebermetastasen aufzeigen und 66,7% der Non-Responder ebenfalls keine Lebermetastasen aufweisen.

Beim Vergleich der beiden Kollektive Responder vs. Non-Responder hinsichtlich des LDH-Werts wird deutlich, dass sich die beiden Gruppen kaum unterscheiden. 40% der Responder und 40,6% der Non-Responder weisen ein erhöhten Wert für LDH auf.

Weder Respondern als auch Non-Responder weisen eine MDM2-Amplifikation auf.

Tabelle 5: Vergleich Responder vs. Non-Responder betreffend Patientencharakteristika bei Zweitlinien-ICI-Therapie

	2nd Line (n=47*)		$\chi^2$ test
	Responder n=11 (23,4%)	Non-Responder n=36 (76,6%)	
<b>Alter</b>			0,306
<60	5 (45,5%)	24 (66,7%)	
60-75	2 (18,2%)	6 (16,7%)	
>75	4 (36,3%)	6 (16,7%)	
<b>Geschlecht</b>			0,810
Männlich	7 (63,6%)	21 (58,3%)	
Weiblich	4 (36,4%)	15 (41,7%)	
<b>Zahl der befallenen Organe</b>			0,198
1-3	10 (90,9%)	30 (83,3%)	
>3	1 (9,1%)	6 (16,7%)	
<b>Hirnmetastasen</b>			0,129
Ja	5 (45,5%)	9 (25,0%)	
Nein	6 (54,5%)	27 (75,0%)	
<b>Lebermetastasen</b>			0,061
Ja	2 (18,2%)	12 (33,3%)	
Nein	9 (81,8%)	24 (66,7%)	
<b>Histologischer Subtyp ♦</b>			0,079
SSM	2 (28,6%)	15 (60,0%)	
NM	4 (57,1%)	7 (28,0%)	
LMM	0 (0%)	0 (0%)	
ALM	1 (14,3%)	0 (0%)	
Schleimhaut	0 (0%)	0 (0%)	
Sonstige	0 (0%)	3 (12,0%)	
<b>Lokalisation ♦</b>			0,634
Kopf und Hals	0 (0%)	3 (10,3%)	
Rumpf	4 (57,1%)	13 (44,8%)	
Extremitäten	3 (42,9%)	13 (44,8%)	
Sonstige	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Stadium bei Erstdiagnose ♦</b>			0,706
I	2 (18,2%)	9 (26,5%)	
II	1 (9,1%)	6 (17,6%)	
III	5 (45,5%)	14 (41,2%)	
IV	3 (27,3%)	5 (14,7%)	
<b>BRAF ♦</b>			0,403
Mutiert	10 (90,9%)	32 (97,0%)	
Wildtyp	1 (9,1%)	1 (3,0%)	
<b>LDH ♦</b>			0,972
Erhöht	4 (40,0%)	13 (40,6%)	

	2nd Line (n=47*)		$\chi^2$ test
	Responder n=11 (23,4%)	Non-Responder n=36 (76,6%)	
<b>Normwertig</b>	6 (60,0%)	19 (59,4%)	0,572
<b>S-100 ♦</b>			
<b>Erhöht</b>	7 (70,0%)	18 (60,0%)	0,155
<b>Normwertig</b>	3 (30,0%)	12 (40,0%)	
<b>PD-L1 ♦</b>			-
<b>Positiv</b>	0 (0%)	6 (54,5%)	
<b>Negativ</b>	2 (100%)	5 (45,5%)	
<b>MDM2 ♦</b>			-
<b>Amplifiziert</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Nicht amplifiziert</b>	1 (100%)	11 (100%)	

♦ Patienten mit unbekanntem Status werden ausgeschlossen.

\*Keine Daten zum Ansprechen bei 4 Patienten.

### 3.5 Aspektbezogener Vergleich PD-1 basierte Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Erstlinien-ICI-Therapie

#### 3.5.1 Gesamtüberleben

Abbildung 5 zeigt den Unterschied PD-1-basierter Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Nivolumab + Ipilimumab) bei Erstlinien-ICI-Therapie (n=351). In Tabelle 6 finden sich die dazugehörigen Zahlen.

87,3% (351/402) der Patienten aus dem Gesamtkollektiv (n=402) haben eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten. Bezüglich des Gesamtüberlebens ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,951$ ) beim Vergleich der beiden Therapieregimes. Für das mOS ergibt sich für beide Gruppen ein Wert von 26 Monaten (95% KI: 20,20-31,80 (PD-1 Monotherapie) vs. 18,91-33,10 (kombinierte ICI-Therapie)).

Das 1-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten, die mit einer PD-1 basierten Monotherapie therapiert wurden, liegt bei 71,8% (95% KI: 64,94-78,66). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben beträgt dagegen nur noch 40,6% (95% KI: 31,39-49,81). Ähnliche Zahlen zeigen sich beim Betrachten des Gesamtüberlebens im Kollektiv, das die kombinierte ICI-Therapie erhalten hat. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben bildet einen Wert von 73,1% (95% KI: 65,46-80,74) ab. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben beträgt auch bei der Kombinationstherapie nur noch 40,4% (22,17-58,63).

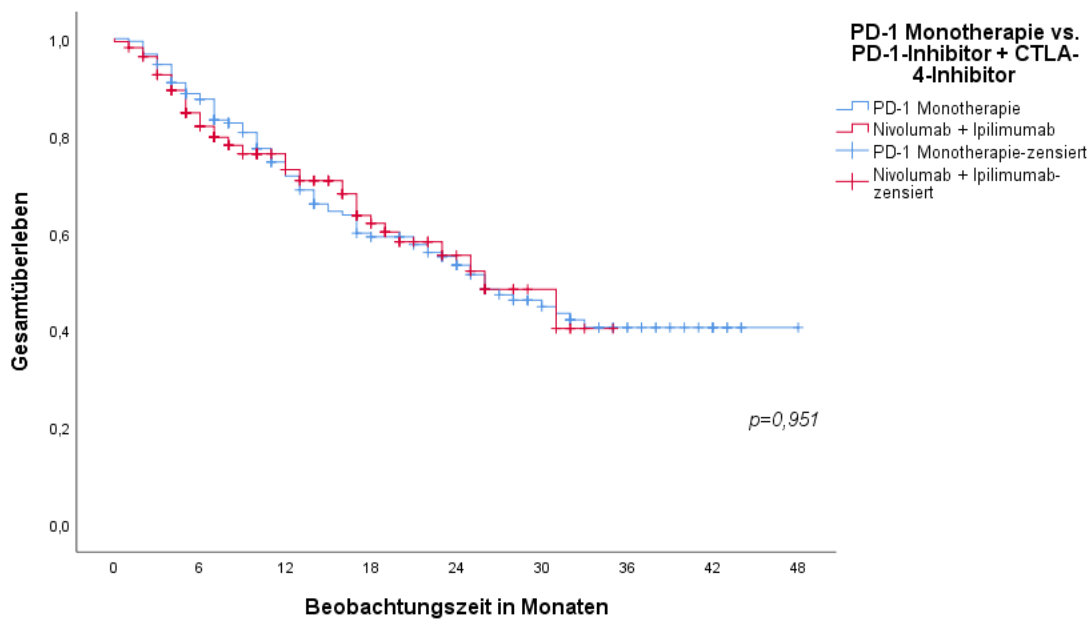


Abbildung 5 Gesamtüberleben PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Erstlinien-ICI-Therapie)

Tabelle 6: Vergleich Gesamtüberleben bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Erstlinien-ICI-Therapie

	<i>p</i> -Wert	Median OS (Monate; 95% KI)	OS (%; 95% KI)		
			1-Jahres-OS	2-Jahres-OS	3-Jahres-OS
<b>ICI-Therapie</b> (n=351)	0,951				
<b>PD-1-Monotherapie</b> n=188 (53,6%)		26 (20,20-31,80)	71,8 (64,94-78,66)	53,4 (45,17-61,63)	40,6 (31,39-49,81)
<b>Kombinierte ICI-Therapie</b> n=163 (46,4%)		26 (18,91-33,10)	73,1 (65,46-80,74)	55,5 (44,33-66,67)	40,4 (22,17-58,63)

### 3.5.2 Progressionsfreies Überleben

Abbildung 6 bildet den Vergleich des PFS bei Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) der Kollektive PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie ab. Tabelle 7 liefert die dazugehörigen Zahlen. Bei 13 Patienten liegen keine Daten zur Response vor, somit ergibt sich ein neues Gesamtkollektiv für die Auswertung des PFS von n=388. 183 (54,14%) Patienten haben die PD-1 Monotherapie erhalten und 155 (45,86%) die kombinierte ICI-Therapie.

Mit einem p-Wert von 0,047 liegt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PFS der beiden Gruppen vor. Das mPFS für die PD-1 Monotherapie kommt auf 3 Monate (95% KI: 1,87-4,13) bei einem 1-Jahres-PFS von 32,7% (95% KI:25,45-39,95) und einem 2-Jahres-PFS von 27,5 % (95% KI:20,25-34,75). Besser hingegen bildet sich das PFS im Kollektiv der kombinierten ICI-Therapie ab, mit einem mPFS von 8 Monaten (95% KI: 0,12-15,88) und einem 1-Jahres-PFS von 47,8% (95% KI:39,37-56,23) und einem 2-Jahres-PFS von 42,9% (95% KI:33,69-52,11).

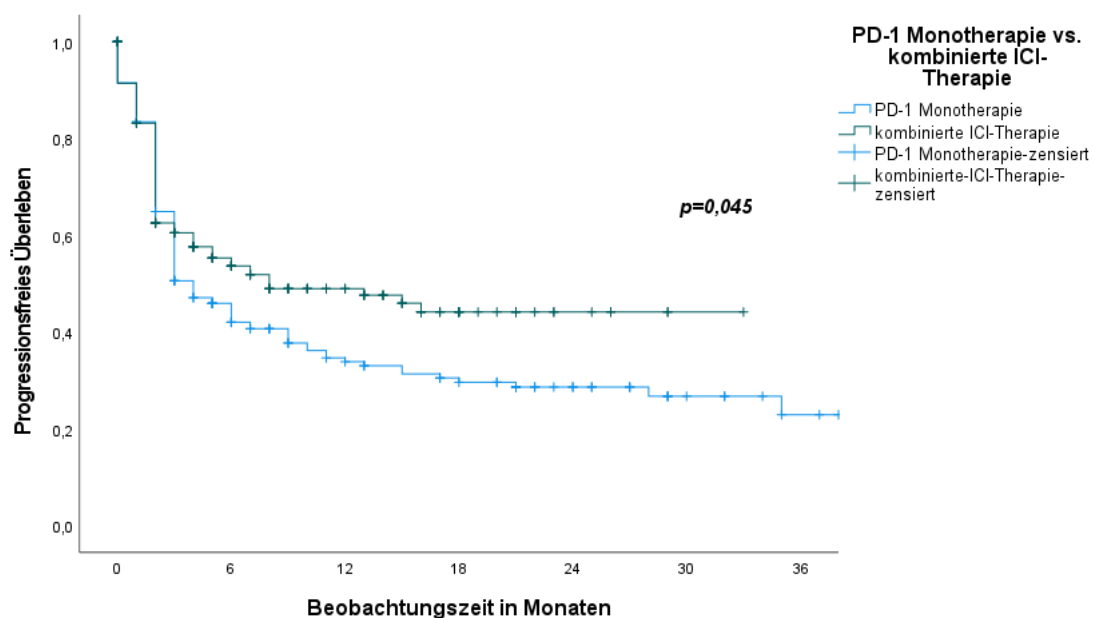


Abbildung 6 PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie  
(Erstlinien-ICI-Therapie)

Tabelle 7: Vergleich PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Erstlinien-ICI-Therapie

	p-Wert	Median PFS (Monate; 95% KI)	PFS (%; 95% KI)		
			1-Jahres-PFS	2-Jahres-PFS	3-Jahres-PFS
<b>ICI-Therapie</b> (n=338*)	<b>0,047</b>				
<b>PD-1 Mono</b> n=183 (54,14%)		3 (1,87-4,13)	32,7 (25,45-39,95)	27,5 (20,25-34,75)	22,0 (12,79-31,21)
<b>Kombinierte ICI-Therapie</b> n=155 (45,86%)		8 (0,12-15,88)	47,8(39,37-56,23)	42,9 (33,69-52,11)	-

\*fehlende Daten zum Ansprechen bei 13 Patienten

### 3.5.3 Patientencharakteristika

Tabelle 8 stellt Patienten gegenüber, die entweder eine PD1-basierte Monotherapie erhalten haben oder eine kombinierte ICI-Therapie (Nivolumab plus Ipilimumab).

Signifikante Unterschiede zeigen sich bei den Altersgruppen, der Zahl der befallenen Organe, dem Vorhandensein von Hirnmetastasen und bezüglich des BRAF-Status.

Die Mehrheit der Patienten, die eine PD-1-basierte Monotherapie erhalten haben, sind älter als 75 Jahre (39,9%). Die Altersgruppe „<60 Jahre“ bilden die Minderheit (25%). Betrachtet man die Altersgruppen bei Patienten, die die kombinierte ICI-Therapie erhalten haben, fällt auf, dass Patienten <60 Jahre mit 38% die Mehrheit bilden. Patienten >75 Jahre sind mit 25,2% weniger stark vertreten.

In der Gruppe, die mit einer PD1-basierten Monotherapie behandelt wurde, finden sich nur 8% der Patienten mit mehr als 3 Metastasen. Deutlich mehr Patienten (92%) weisen 1-3 Metastasen auf. Bei Patienten, die mit der kombinierten ICI-Therapie behandelt wurden, fällt der Unterschied etwas geringer aus. 85,3% der Patienten weisen einen Befall von 1-3 Organen auf und 14,7% Patienten einen Befall von mehr als 3 Organen.

Bei 14,4% der Patienten, die mit einer PD1-basierten Monotherapie behandelt wurden, liegen Hirnmetastasen vor. 25,2% der Patienten unter kombinierter ICI-Therapie hatten zum Zeitpunkt der Stadium IV Diagnose Hirnmetastasen.



Der BRAF-Status ist ebenfalls signifikant differenzierter beim Vergleich der beiden Gruppen. In der Gruppe der PD1-basierten Monotherapie behandelten Patienten weisen 36,7% eine Mutation im BRAF Gen auf. 53,3% der Patienten mit kombinierter ICI-Therapie sind BRAF mutiert.

Der Marker S-100 ist nicht signifikant. Bei 42,6% der Patienten aus der Gruppe PD-1-Monotherapie liegt ein erhöhter S-100-Wert vor. 46,4% der Patienten mit kombinierter ICI-Therapie hatten einen erhöhten Wert für S-100. Allerdings waren die beiden Gruppen nicht ganz homogen.

Weitere nicht signifikante Merkmale finden sich in Tabelle 8.

*Tabelle 8: Patientencharakteristika, Vergleich PD-1 basierte Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie*

	Erstlinien-ICI-Therapie (n=351)		$\chi^2$ test
	PD-1 Monotherapie (n=188)	Kombinierte ICI-Therapie (n=163)	
<b>Alter</b>			<b>0,005</b>
<60	47 (25,0%)	62 (38,0%)	
60-75	66 (35,1%)	60 (36,8%)	
>75	75 (39,9%)	41 (25,2%)	
<b>Geschlecht</b>			0,505
Männlich	115 (61,2%)	94 (57,7%)	
Weiblich	73 (38,8%)	69 (42,3%)	
<b>Zahl der befallenen Organe</b>			<b>0,045</b>
1-3	173 (92,0%)	139 (85,3%)	
>3	15 (8,0%)	24 (14,7%)	
<b>Hirnmetastasen</b>			<b>0,011</b>
Ja	27 (14,4%)	41 (25,2%)	
Nein	161 (85,6%)	122 (74,8%)	
<b>Lebermetastasen</b>			0,060
Ja	58 (30,9%)	66 (40,5%)	
Nein	130 (69,1%)	97 (59,5%)	
<b>Histologischer Subtyp♦</b>			0,097
SSM	41 (29,5%)	50 (39,7%)	
NM	46 (33,1%)	28 (22,2%)	

<b>Erstlinien-ICI-Therapie (n=351)</b>			
	<b>PD-1 Monotherapie (n=188)</b>	<b>Kombinierte ICI- Therapie (n=163)</b>	<b><math>\chi^2</math> test</b>
<b>LMM</b>	11 (7,9%)	5 (4,0%)	
<b>ALM</b>	15 (10,8%)	16 (12,7%)	
<b>Schleimhaut</b>	12 (8,6%)	7 (5,6%)	
<b>Sonstige</b>	14 (10,1%)	20 (15,9%)	
<b>Lokalisation ♦</b>			<b>0,688</b>
<b>Kopf und Hals</b>	36 (22,9%)	23 (18,5%)	
<b>Rumpf</b>	46 (29,3%)	41 (33,1%)	
<b>Extremitäten</b>	63 (40,1%)	53 (42,7%)	
<b>Sonstige</b>	12 (7,6%)	7 (5,6%)	
<b>Stadium bei Erstdiagnose ♦</b>			<b>0,734</b>
<b>I</b>	29 (17,6%)	27 (19,7%)	
<b>II</b>	51 (30,9%)	41 (29,9%)	
<b>III</b>	55 (33,3%)	50 (36,5%)	
<b>IV</b>	30 (18,2%)	19 (13,9%)	
<b>BRAF ♦</b>			<b>0,015</b>
<b>Mutiert</b>	47 (36,7%)	49 (53,3%)	
<b>Wildtyp</b>	81 (63,3%)	43 (46,7%)	
<b>LDH ♦</b>			<b>0,213</b>
<b>Erhöht</b>	46 (29,1%)	55 (35,7%)	
<b>Normwertig</b>	112 (70,9%)	99 (64,3%)	
<b>S-100 ♦</b>			<b>0,543</b>
<b>Erhöht</b>	70 (42,9%)	70 (46,4%)	
<b>Normwertig</b>	93 (57,1%)	81 (53,6%)	
<b>PD-L1 ♦</b>			<b>0,267</b>
<b>Positiv</b>	12 (41,4%)	13 (28,9%)	
<b>Negativ</b>	17 (58,6%)	32 (71,1%)	
<b>MDM2 ♦</b>			<b>0,642</b>
<b>Amplifiziert</b>	2 (6,7%)	2 (4,3%)	
<b>Nicht amplifiziert</b>	28 (93,3%)	45 (95,7%)	

♦ Patienten mit unbekanntem Status werden ausgeschlossen.

### 3.6 Aspektbezogener Vergleich PD-1 basierte Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie bei Zweitlinien-ICI-Therapie

#### 3.6.1 Gesamtüberleben

41,2% der Patienten, die eine Immuntherapie ausschließlich in der zweiten Linie erhalten haben, wurden mit einer PD1-basierten Monotherapie behandelt. 58,8% der Patienten haben eine kombinierte ICI-Therapie (Nivolumab + Ipilimumab) erhalten. (siehe Tabelle 9).

Der Unterschied zwischen den beiden betrachteten Gruppen mit Blick auf das Gesamtüberleben ist mit einem p-Wert von 0,002 signifikant. Das mediane Gesamtüberleben liegt in der Gruppe PD1-Monotherapie bei 30 Monaten (95% KI: 15,54-44,46). Nur 12 Monate (95% KI: 7,91-16,09) beträgt das mOS bei Patienten, die mit der kombinierten ICI-Therapie behandelt wurden.

Für die PD1-Monotherapie liegt das 1-Jahres-Gesamtüberleben bei 80,4% (95% KI: 63,15-97,65). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei 63,3% (95% KI: 41,15-85,45).

Deutlich niedriger beträgt das 1-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten unter der kombinierten ICI-Therapie (47,9%, 95% KI (28,50-67,30)). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben hat nur noch einen Wert von 26,6% (95% KI: 7,59-45,61). Abbildung 7 verdeutlicht graphisch den signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

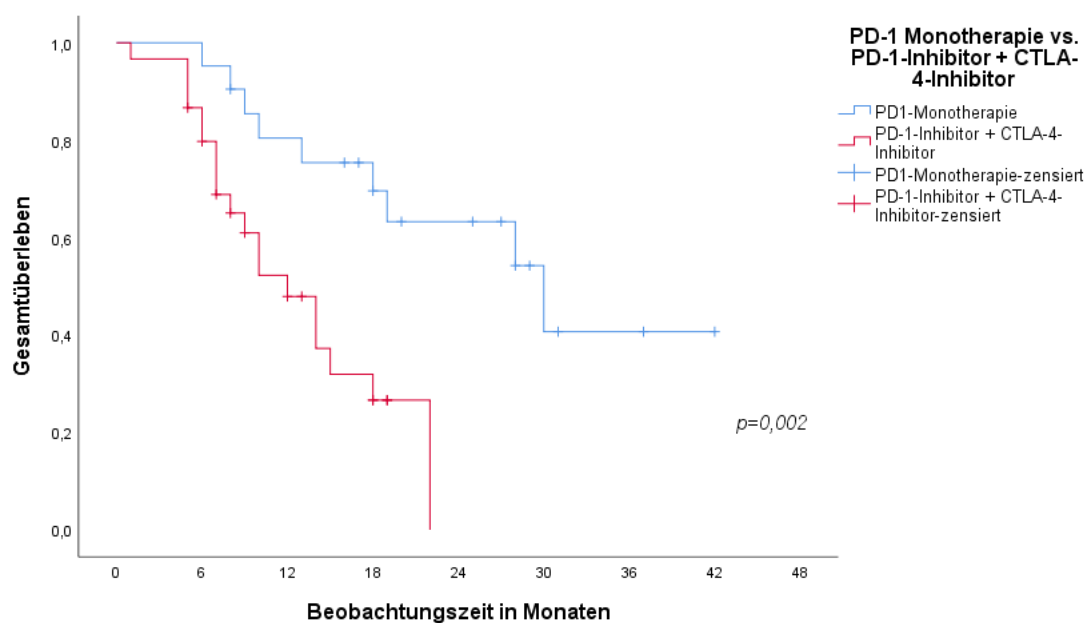


Abbildung 7 Gesamtüberleben bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie)

Tabelle 9: Vergleich Gesamtüberleben bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie)

	p-Wert	Median OS (Monate; 95% KI)	OS (%; 95% KI)		
			1-Jahres-OS	2-Jahres-OS	3-Jahres-OS
<b>ICI-Therapie</b> (n=51)	<b>0,002</b>				
<b>PD1-Mono</b> n=21 (41,2%)		30 (15,54-44,46)	80,4 (63,15-97,65)	63,3 (41,15-85,45)	40,7 (10,91-70,49)
<b>Kombi</b> n=30 (58,8%)		12 (7,91-16,09)	47,9 (28,50-67,30)	26,6 (7,59-45,61)	-

### 3.6.2 Progressionsfreies Überleben

Abbildung 8 verdeutlicht den Vergleich des PFS (PD-1 Monotherapie (n=21) vs. kombinierte ICI-Therapie (n=30)) bei Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) graphisch. Bei 4 Patienten fehlen Daten zum Ansprechen, somit ergibt sich für die Auswertung ein neues

Kollektiv aus 47 Patienten. 42,55% (n=20) haben die PD-1 Monotherapie erhalten und 57,45% (n=27) wurden mit der kombinierten ICI-Therapie therapiert. Überraschenderweise präsentiert sich die PD-1 Monotherapie vorteilhafter mit einem 1-Jahres-PFS von 53,3% (27,82-78,78) im Vergleich zur kombinierten ICI-Therapie, die ein 1-Jahres-PFS von lediglich 14,2% (0-30,66) abbildet. Die Ergebnisse lassen sich Tabelle 10 entnehmen.

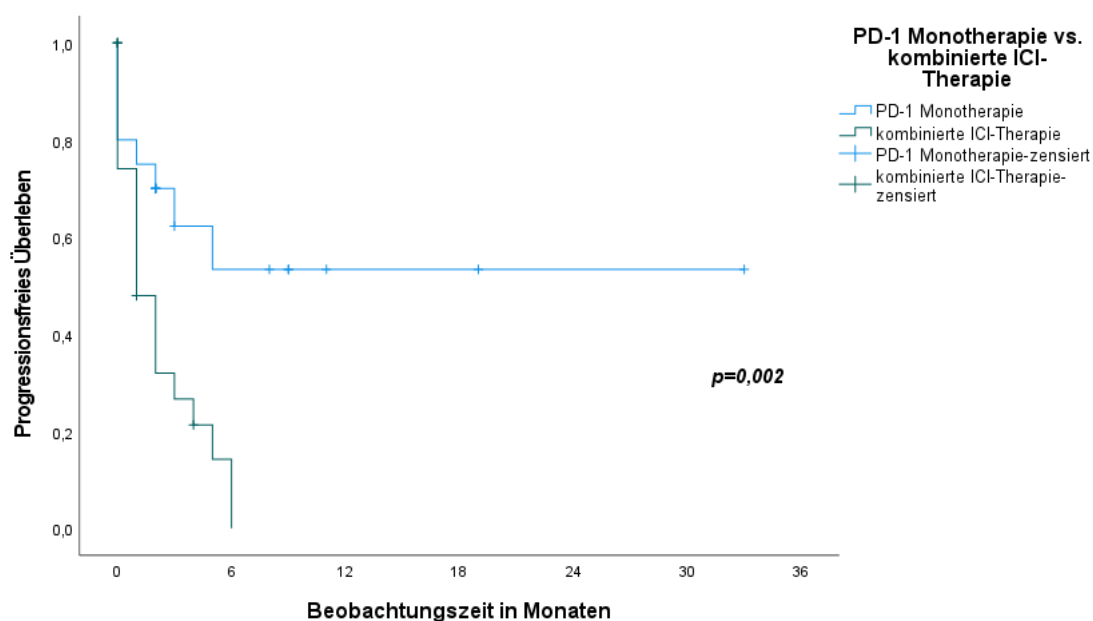


Abbildung 8 PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie)

Tabelle 10: Vergleich PFS bei PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie (Zweitlinien-ICI-Therapie)

	<i>p</i> Wert	Median PFS (Monate; 95% KI)	PFS (%; 95% KI)		
			1-Jahres-PFS	2-Jahres-PFS	3-Jahres-PFS
<b>ICI-Therapie</b> (n=47*)	<b>0,002</b>				
<b>PD-1 Mono</b> n=20 (42,55%)	-	53,3 (27,82- 78,78)	-	-	-
<b>Kombi</b> n=27 (57,45%)	1	14,2 (0-30,66)	-	-	-

\*Keine Daten zur Response bei 4 Patienten

### 3.6.3 Patientencharakteristika

In diesem Kapitel werden die Patientencharakteristika hinzugezogen und die PD-1 Monotherapie (n=21) der kombinierten ICI-Therapie (n=30) bei Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) tabellarisch gegenübergestellt (Tabelle 11).

Signifikante Unterschiede ergeben sich bei den Aspekten: Alter, Zahl der befallenen Organe, Lebermetastasen, LDH und S-100.

Zunächst betrachten wir das Alter. Dabei fällt auf, dass bei der kombinierten-ICI-Therapie nur 6,7% der Patienten über 75 Jahre sind. Demgegenüber liegt der Anteil der über 75-Jährigen bei der PD-1-Monotherapie bei knapp 38%.

Weiterhin zeigt das Kollektiv der kombinierten-ICI-Therapie signifikant häufiger mehr als drei befallene Organe als die Gruppe PD-1-Monotherapie (26,7% vs. 4,8%) und ebenso bildet sich ein signifikanter Unterschied mit Blick auf Lebermetastasen ab beim Vergleich der beiden Kollektive (43,4% Patienten der kombinierten-ICI-Therapie vs. 14,3% der Patienten bei PD-1-Monotherapie).

Zuletzt präsentieren sich die bekanntermaßen negativen prognostischen Parameter LDH (p Wert 0,027) sowie S-100 (p Wert 0,001) mit einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. 59,3% (kombinierte-ICI-Therapie) vs. 26,3% (PD-1-Monotherapie) werden mit einem erhöhten Wert für LDH analysiert und 87,5% (kombinierte ICI-Therapie) vs. 40,0% (PD-1 Monotherapie) weisen einen erhöhten Wert für S-100 auf.

*Tabelle 11: Patientencharakteristika im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie*

	<b>Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)</b>		<b><math>\chi^2</math> test</b>
	<b>PD-1 Monotherapie (n=21)</b>	<b>Kombinierte ICI-Therapie (n=30)</b>	
<b>Alter</b>			<b>0,012</b>
<60	11 (52,4%)	19 (63,3%)	
60-75	2 (9,5%)	9 (30,0%)	
>75	8 (38,1%)	2 (6,7%)	
<b>Geschlecht</b>			0,973
Männlich	12 (57,1%)	17 (56,7%)	

<b>Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)</b>			
	<b>PD-1 Monotherapie (n=21)</b>	<b>Kombinierte ICI- Therapie (n=30)</b>	<b><math>\chi^2</math> test</b>
<b>Weiblich</b>	9 (42,9%)	13 (43,3%)	
<b>Zahl der befallenen Organe</b>			<b>0,045</b>
<b>1-3</b>	20 (95,2%)	22 (73,3%)	
<b>&gt;3</b>	1 (4,8%)	8 (26,7%)	
<b>Hirnmetastasen</b>			0,463
<b>Ja</b>	5 (23,8%)	10 (33,3%)	
<b>Nein</b>	16 (76,2%)	20 (66,7%)	
<b>Lebermetastasen</b>			<b>0,028</b>
<b>Ja</b>	3 (14,3%)	13 (43,4%)	
<b>Nein</b>	18 (85,7%)	17 (56,7%)	
<b>Histologischer Subtyp ♦</b>			0,503
<b>SSM</b>	6 (42,9%)	12 (60,0%)	
<b>NM</b>	6 (42,9%)	6 (30,0%)	
<b>LMM</b>	0	0	
<b>ALM</b>	1 (7,1%)	0	
<b>Schleimhaut</b>	1 (7,1%)	0	
<b>Sonstige</b>	0	2 (10,0%)	
<b>Lokalisation ♦</b>			0,202
<b>Kopf und Hals</b>	2 (11,8%)	1 (4,5%)	
<b>Rumpf</b>	6 (35,3%)	14 (63,6%)	
<b>Extremitäten</b>	9 (52,9%)	7 (31,8%)	
<b>Sonstige</b>	0	0	
<b>Stadium bei Erstdiagnose ♦</b>			0,424
<b>I</b>	5 (23,8%)	6 (21,4%)	
<b>II</b>	6 (28,6%)	4 (14,3%)	
<b>III</b>	8 (38,1%)	11 (39,3%)	
<b>IV</b>	2 (9,5%)	7 (25,0%)	
<b>BRAF ♦</b>			0,807
<b>Mutiert</b>	19 (95,0%)	27 (96,4%)	
<b>Wildtyp</b>	1 (5,0%)	1 (3,6%)	
<b>LDH ♦</b>			<b>0,027</b>
<b>Erhöht</b>	5 (26,3%)	16 (59,3%)	
<b>Normwertig</b>	14 (73,7%)	11 (40,7%)	
<b>S-100 ♦</b>			<b>0,001</b>
<b>Erhöht</b>	8 (40,0%)	21 (87,5%)	
<b>Normwertig</b>	12 (60,0%)	3 (12,5%)	
<b>PD-L1 ♦</b>			0,416
<b>Positiv</b>	2 (66,7%)	4 (40,0%)	
<b>Negativ</b>	1 (33,3%)	6 (60,0%)	

<b>Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)</b>			
	<b>PD-1 Monotherapie (n=21)</b>	<b>Kombinierte ICI- Therapie (n=30)</b>	$\chi^2$ test
<b>MDM2 ♦</b>			-
<b>Amplifiziert</b>	0	0	
<b>Nicht amplifiziert</b>	3 (100%)	9 (100%)	

♦ Patienten mit fehlenden Daten wurden ausgeschlossen.

### 3.7 Ansprechen der drei Subkollektive im Vergleich

#### 3.7.1 Erstlinien-ICI-Therapie

Tabelle 12 zeigt den Vergleich der PD-1-Monotherapie vs. kombinierte-ICI-Therapie hinsichtlich des besten Ansprechens auf Therapie. Zwar werden in der vorliegenden Studie im Kollektiv PD-1-Monotherapie (19,1%) im Vergleich zur kombinierten ICI-Therapie (11,0%) mehr Patienten mit CR analysiert. Allerdings werden in der Gruppe kombinierte ICI-Therapie deutlich mehr mit PR registriert (32,9%) als in der Gruppe PD-1-Monotherapie (18,0%). Somit ergeben sich objektive Ansprechraten von **43,9% für die kombinierte-ICI-Therapie** und **37,1% für die PD-1-Monotherapie**. Mehr Patienten in der Gruppe PD-1-Monotherapie weisen als bestes Ansprechen eine „PD“ auf (44,3%) im Vergleich zur kombinierten ICI-Therapie (34,2%).

*Tabelle 12: Bestes Ansprechen (Erstlinien-ICI-Therapie)*

	<b>Erstlinien-ICI-Therapie (n=338*)</b>	
	<b>PD-1 Monotherapie (N=183*)</b>	<b>Kombinierte ICI-Therapie (N=155*)</b>
<b>Bestes Ansprechen</b>		
<b>CR</b>	35 (19,1%)	17 (11,0%)
<b>PR</b>	33 (18,0%)	51 (32,9%)
<b>SD</b>	34 (18,6%)	34 (21,9%)
<b>PD</b>	81 (44,3%)	53 (34,2%)

\*fehlende Daten zum Ansprechen bei 13 Patienten



### 3.7.2 Zweitlinien-ICI-Therapie

Bei 4 Patienten liegen keine Daten zum Ansprechen vor, somit ergibt sich aus dem ursprünglichen Kollektiv für die Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) ein neues Kollektiv aus 47 Patienten. Tabelle 13 stellt die beiden Therapieregimes mit Blick auf das beste Ansprechen gegenüber. Die objektive Ansprechrates für die **PD-1 Monotherapie ist bei 25%** (n=5) und für die **kombinierte ICI-Therapie 22,2%** (n=6). Mit knapp 60% zeigen beide Kollektive eine gleiche relative Anzahl an Patienten, die als bestes Ansprechen eine „PD“ aufzeigen.

Tabelle 13: Bestes Ansprechen (Zweitlinien-ICI-Therapie)

	Zweitlinien-ICI-Therapie (n=47*)	
	PD-1 Monotherapie (n=20*)	Kombinierte ICI-Therapie (n=27*)
<b>Bestes Ansprechen</b>		
<b>CR</b>	2 (10,0%)	1 (3,7%)
<b>PR</b>	3 (15,0%)	5 (18,5%)
<b>SD</b>	3 (15,0%)	5 (18,5%)
<b>PD</b>	12 (60,0%)	16 (59,3%)

\*fehlende Daten zum Ansprechen bei 4 Patienten

### 3.7.3 Erstlinien-ICI-Therapie plus Zweitlinien-ICI-Therapie

In diesem Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie und Zweitlinien-ICI-Therapie sind bei acht Patienten keine Daten zum Ansprechen vorgelegen. Aus dem ursprünglichen Kollektiv (n=55) entsteht somit ein neues Kollektiv aus 47 Patienten für die Auswertung des besten Ansprechens. Die Tabelle 14 stellt die zwei Therapieregimes tabellarisch gegenüber. Die objektive Ansprechrates präsentiert sich für die **kombinierte ICI-Therapie mit 21,9%** leicht vorteilhafter als für die **PD-1 Monotherapie (20,0%)**. In beiden Kollektiven überwiegen Patienten, die als bestes Ansprechen eine PD aufweisen. (PD-1-Monotherapie: 60%, kombinierte ICI-Therapie: 53,1%).

Tabelle 14: Bestes Ansprechen bei 2nd Line ICI-Therapie nach 1st Line ICI-Therapie

	<b>Erst- plus Zweitlinien-ICI-Therapie (n=47*)</b>	
	<b>PD-1-Monotherapie (n=15*)</b>	<b>Kombinierte-ICI-Therapie (n=32*)</b>
<b>Bestes Ansprechen</b>		
<b>CR</b>	2 (13,3%)	0 (0%)
<b>PR</b>	1 (6,7%)	7 (21,9%)
<b>SD</b>	3 (20,0%)	8 (25,0%)
<b>PD</b>	9 (60,0%)	17 (53,1%)

\*fehlende Daten zum Ansprechen bei 8 Patienten

### 3.8 Blick auf die Erstlinientherapie im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)

Das Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) hat in erster Linie folgende Therapie erhalten:

- Zielgerichtete Therapie (n=46)
- Chemotherapie (n=3)
- „andere Therapie“ (n=2)

Die drei Patienten, die eine Chemotherapie in erster Linie erhalten haben, haben diese im Jahr 2015 und 2016 erhalten. Tabelle 15 zeigt das beste Ansprechen auf Erstlinien-Zielgerichteter-Therapie im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51). 46 Patienten haben eine zielgerichtete Therapie in der ersten Linie erhalten. Bei einem Patienten liegen keine Daten zum Ansprechen vor, somit ergibt sich für die Auswertung ein neues Kollektiv auf 45 Patienten. Die objektive Ansprechrates liegt bei 25,0% (n=5). 60% (n=12) weisen als bestes Ansprechen eine PD auf.

43 Patienten haben eine kombinierte BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie erhalten und nur drei Patienten haben eine BRAF-Monotherapie bekommen.

88,2% (n=45) haben eine Progression gezeigt. Bei 11,6% (n=6) hat keine radiologische Progression (mixed response) vorgelegen. Allerdings hatte ein Patient einen klinischen Progress, im Sinne von neu aufgetreten Symptomen, gezeigt. Bei fünf Patienten ist es zu einem Abbruch der zielgerichteten Therapie auf Grund von Nebenwirkungen gekommen.

*Tabelle 15: Bestes Ansprechen bei Erstlinien-Zielgerichteter-Therapie im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)*

<b>Zielgerichtete Therapie (n=45*)</b>	
<b>Bestes Ansprechen</b>	
<b>CR</b>	2 (10,0%)
<b>PR</b>	3 (15,0%)
<b>SD</b>	3 (15,0%)
<b>PD</b>	12 (60,0%)

\*fehlende Daten zum Ansprechen bei 8 Patienten

### 3.9 Blick auf die Erstlinientherapie im Kollektiv Erst- plus Zweitlinien-ICI-Therapie

Tabelle 16 präsentiert das Ansprechen auf Erstlinien-ICI-Therapie im Kollektiv, das zwei Linien von ICI-Therapie (n=55) erhalten hat. Bei einem Patienten sind keine Daten zum Ansprechen vorgelegen, somit ergibt sich für die Auswertung des besten Ansprechens ein neues Kollektiv aus 54 Patienten. Die **objektive Ansprechrate liegt bei 20,4%** (n=11). Mehr als die Hälfte (53,7%) weisen als bestes Ansprechen eine PD auf.

Tabelle 17 betrachtet die Patienten, die in der ersten Linie als bestes Ansprechen eine PD aufweisen. Dabei wird in der vorliegenden Studie festgestellt, dass 93,1% (n=27) von 29 Patienten mit „PD“ in der ersten Linie eine PD-1-Monotherapie erhalten haben. In zweiter Linie hatte die Mehrheit der Patienten (69,0%) eine kombinierte-ICI-Therapie erhalten. 10,3% wurden mit einer PD-1-Monotherapie und 20,7% mit einer CTLA-4-Monotherapie behandelt.

*Tabelle 16: Bestes Ansprechen auf Erstlinien-ICI-Therapie im Kollektiv, das zwei Linien von ICI-Therapie erhalten hat (n=55)*

<b>ICI-Therapie in erster Linie (n=54*)</b>	
<b>Bestes Ansprechen</b>	
<b>CR</b>	3 (5,6%)
<b>PR</b>	8 (14,8%)
<b>SD</b>	14 (25,9%)
<b>PD</b>	29 (53,7%)

\* Keine Daten zur Response bei einem Patienten

*Tabelle 17: Therapieregimes bei Patienten mit PD in Erstlinien-ICI-Therapie*

	<b>ICI-Therapie 1st Line</b> (n=29)	<b>ICI-Therapie 2nd Line</b> (n=29)
<b>Therapieregimes</b>		
<b>PD-1 Monotherapie</b>	27 (93,1%)	3 (10,3%)
<b>PD-1-I + CTLA-4-I</b>	2 (6,9%)	20 (69,0%)
<b>CTLA-4 Monotherapie</b>	0 (0%)	6 (20,7%)

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

- 1) Zunächst ist festzuhalten, dass das Gesamtüberleben bei Patienten nach Diagnosestellung der Fernmetastasierung bei einer Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) besser als bei einer Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) ist, welche in der Regel nach vorangegangener zielgerichteter Therapie erfolgte.
- 2) Die Faktoren, die bei Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) signifikant mit einem Therapieansprechen assoziiert werden können, sind das Geschlecht (Männer haben eine positivere Prognose), das noduläre Melanom, die Lokalisation des Primärmelanoms an Kopf/Hals oder Rumpf, sowie eine positive (>5%) PD-L1-Expression.
- 3) Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) liegen hingegen keine Faktoren vor, die signifikant mit dem Ansprechen auf Therapie assoziiert sind.
- 4) Überraschenderweise zeigt sich im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) ein sehr ähnliches Ergebnis hinsichtlich des Gesamtüberlebens beim Vergleich von kombinierter ICI-Therapie vs. PD-1 basierter Monotherapie. Die kombinierte ICI-Therapie präsentiert sich jedoch mit einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben im Vergleich zur PD-1 Monotherapie. Selektionseffekte sind auf das überraschend ähnliche Ergebnis der zwei Therapieregimes zurückzuführen.
- 5) Das Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) zeigt ein paradoxes Ergebnis: Die PD-1 Monotherapie präsentiert sich signifikant besser im Vergleich zur kombinierten ICI-Therapie, sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Auch hier kann die negative Selektion (Patienten mit schlechterer Prognose haben öfter die kombinierte ICI-Therapie erhalten) für das paradox anmutende Ergebnis verantwortlich gemacht werden.
- 6) Die objektive Ansprechrate unter Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) ist sowohl für die PD-1 Monotherapie als auch für die kombinierte ICI-Therapie vorteilhafter als bei Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51).

- 7) Im Patientenkollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) lag zuvor unter zielgerichteter Therapie zu 90% eine Progression vor. 10% der Patienten mussten die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen abbrechen.
- 8) Das Kollektiv, das zwei Linien von ICI-Therapie erhalten hat (n=55), hat in erster Linie zu mehr als 50% als bestes Ansprechen eine Progression gezeigt. Von diesen Patienten wurden mehr als 90% in der ersten Linie mit einer PD-1 Monotherapie behandelt. In zweiter Linie hat die Mehrheit (69,0%) der Patienten die kombinierte ICI-Therapie erhalten.

#### 4.2 Gesamtüberleben Erstlinien-ICI-Therapie vs. Zweitlinien-ICI-Therapie

Das Gesamtüberleben bei Patienten nach Diagnosestellung der Fernmetastasierung ist bei einer Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) besser als bei einer Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51), welche in der Regel nach vorangegangener zielgerichteter Therapie erfolgt. Mit einem medianen OS von 26 Monaten präsentiert sich die Erstlinien-ICI-Therapie im Vergleich zu einem mOS von nur 18 Monaten bei der Zweitlinien-ICI-Therapie. Auch das 1-, 2-, sowie 3-Jahres-Gesamtüberleben demonstriert, wenngleich nicht signifikant ( $p=0,094$ ), die Überlegenheit der First-Line-ICI-Therapie und zeigt beim 2- sowie 3-Jahres-Vergleich des Gesamtüberlebens sogar eine Differenz von knapp 15% zugunsten der Erstlinien-ICI-Therapie. Nach 3 Jahren waren bei der Erstlinien-ICI-Therapie noch 40,7% der Patienten am Leben und bei der Zweitlinien-ICI-Therapie nur noch 25,1%.

Damit stellt sich die Frage, wie die Differenz zwischen den beiden Therapielinien erklärt werden kann. Die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika ergibt signifikante Differenzierung beim Alter, der Lokalisation, dem BRAF-Status und beim S-100-Wert.

Diese Varianz geht vermutlich zurück auf die Tatsache, dass Patienten der Gruppe Zweitlinien-ICI-Therapie mit einem medianen Alter von 53 Jahren deutlich jünger sind als in der Gruppe Erstlinien-ICI-Therapie (medianes Alter 68 Jahre). Patienten der Gruppe Zweitlinien-ICI-Therapie zeigen zu 95,8% eine BRAF-V600-Mutation. In der Studie von Long et al. wird nachgewiesen, dass Patienten mit BRAF-Mutation jünger gewesen sind als diejenigen mit BRAF-Wildtyp (medianes Alter bei Diagnose der Fernmetastasierung 56 Jahre vs. 63 Jahre). (Long et al., 2011)

Mit einem p-Wert von  $<0,005$  zeigt sich eine signifikante Differenz hinsichtlich des BRAF-Mutationsstatus zwischen den beiden Therapielinien. Bei der Zweitlinien-ICI-Therapie weisen 95,8% und bei der Erstlinien-ICI-Therapie nur 43,6% eine BRAF-V600-Mutation auf. Aus diesem Grund wurde das Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie in erster Linie meistens mit einer zielgerichteten Therapie behandelt.

Meckbach et al. haben bei Patienten mit BRAF-Mutation im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Wildtyp keinen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt. Von Vorteil für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation ist allerdings, dass durch die zielgerichtete Therapie eine zusätzliche Möglichkeit zur Behandlung bei diesen Patienten besteht. (Meckbach et al., 2014)

Prognostisch ungünstig ist ein erhöhter Wert für S-100. Auch bezüglich dieses Faktors zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapielinien. Die Mehrheit (65,9%) der Therapielinie Zweitlinien-ICI-Therapie präsentiert sich mit einem erhöhten Wert für S-100 und nur 44,6% der Therapielinie Erstlinien-ICI-Therapie führen zu einem erhöhten Wert für S-100. Datenanalysen von Weide et al. sind zu dem Schluss gekommen, dass ein erhöhter Wert für S-100 der beste prognostische Marker für das Langzeit-Gesamtüberleben ist. Erhöhtes LDH findet sich auch bei anderen, nicht krebsbedingten entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Gewebsverletzungen. Im Gegensatz dazu ist S-100 relativ gewebsspezifisch. Exprimiert wird S-100 vor allem auf Gliazellen, Melanozyten und Chondrozyten. (Weide et al., 2013)

Auch der Marker LDH liegt im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie bei mehr Patienten erhöht vor im Vergleich zur Erstlinien-ICI-Therapie. Allerdings ist der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,076$ ). Studien von Weide et al., Diem et al., Delyon et al. und Keldermann et al. haben gezeigt, dass erhöhtes LDH mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. (Weide et al., 2013, Diem et al., 2016, Delyon et al., 2013, Kelderman et al., 2014) Auch in der vorliegenden Studie hat das Kollektiv, das häufiger ein erhöhtes LDH aufweist, ein schlechteres Gesamtüberleben (Zweitlinien-ICI-Therapie).

Unterschiede im allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten sind möglicherweise verantwortlich für das Gesamtüberleben in den jeweiligen Kollektiven. Entsprechende Indikatoren für eine schlechtere Prognose – erhöhtes S-100, erhöhtes LDH, BRAF-

Mutation, Hirnmetastasen, >3 befallene Organe – waren im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie häufiger als im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie.

### 4.3 Therapieansprechen

#### 4.3.1 Ansprechen der Therapielinien im Vergleich

Das Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) zeigt sowohl für die PD-1 Monotherapie als auch für die kombinierte ICI-Therapie eine bessere objektive Ansprechrates als das Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie. Die OAR im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie beträgt für die **PD-1 Monotherapie 37,1%** und für die **kombinierte ICI-Therapie 43,9%**. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie zeigt sich eine bessere OAR für die PD-1-Monotherapie mit **25%** im Vergleich zu **22,2%** für die kombinierte ICI-Therapie. Dieses überraschende Ergebnis für die Zweitlinien-ICI-Therapie kann wiederum auf die schlechteren prognostischen Faktoren in diesem Kollektiv zurückgeführt werden, über die schon in Kapitel 1.1 berichtet worden ist.

Im Folgenden sollen die vorliegenden Ergebnisse mit großen Studien verglichen werden, die behandlungsnaive Patienten therapiert haben und somit als Erstlinientherapie einzustufen sind.

Die Checkmate-067-Studie und die Checkmate-069-Studie erzielen für die kombinierte ICI-Therapie eine OAR von 58% und 59% und somit um mehr als 10% besser als in der vorliegenden Studie. Die Checkmate-067-Studie erzielt für Nivolumab eine OAR von **45%** und die Checkmate-069-Studie weist für Ipilimumab eine OAR von 11% auf. (Larkin et al., 2019, Hodi et al., 2016)

Auch das Ergebnis der Checkmate-066-Studie hat mit **42,9%** eine bessere OAR für Patienten ergeben, die Nivolumab erhalten haben. Dagegen beträgt die OAR für Dacarbazin nur 14,4%. (Ascierto et al., 2019)

Weitere Studien zu PD-1 basierter Erstlinien-ICI-Therapien erreichen für Nivolumab und die kombinierte ICI-Therapie ebenfalls bessere Werte und kommen auf eine OAR zwischen **40%-61%**. Ipilimumab dagegen zeigt ein OAR von knapp 10%. (Postow et al., 2015, Hodi et al., 2010, Robert et al., 2015a)



Rekapitulierend zeigt sich in der Vergleichsliteratur für die Erstlinientherapie eine bessere OAR für die ICI-Therapie als in der vorliegenden Arbeit. Allerdings weisen diese Studien Einschlusskriterien (ECOG 0-1, keine aktiven bzw. unbehandelten Hirnmetastasen, kein Augenprimär) auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben indes ein wirklichkeitsgetreues Bild ab, da auch Patienten mit schlechter Prognose behandelt worden sind.

Die Checkmate-037-Studie (Nivolumab vs. Dacarbazin) und die Keynote-002-Studie (Pembrolizumab vs. Dacarbazin) werten Daten von Patienten aus, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Patienten beider Studien haben in der ersten Linie Ipilimumab oder eine zielgerichtete Therapie bei Vorhandensein einer BRAF-Mutation, erhalten. In diesen Studien hat man ähnliche objektive Ansprechraten von **27%** (Nivolumab), **21%** (Pembrolizumab 2mg alle 3 Wochen), **26%** (Pembrolizumab 10 mg alle 3 Wochen) und 10% bzw 4% (Dacarbazin), erzielt. (Larkin et al., 2018, Ribas et al., 2015)

Die vorliegende Studie basiert allerdings auf dem Vergleich von zwei verschiedenen Gruppen, die eine Zweitlinien-ICI-Therapie erhalten. Die eine Subgruppe erhält in der Regel eine zielgerichtete Therapie in der ersten Linie (n=51) und die andere Subgruppe (n=55) erhält eine PD-1-basierte Immuntherapie in der ersten Linie. Beim Vergleich beider Subgruppen, zeigt sich ein sehr ähnliches Ergebnis für die OAR (**23,4% vs. 22,3%**).

#### 4.3.2 Faktoren, die mit Therapieansprechen assoziiert werden können

Hier richtet sich der Blick auf den Vergleich der Patientencharakteristika von Respondern vs. Non-Respondern.

Unter Responder fassen wir Patienten zusammen, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) zeigen. Non-Responder zeigen kein objektives Ansprechen (SD oder PD).

Das Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) weist mehr Non-Responder (59,8%) als Responder auf (40,2%). Hingegen größer bildet sich der Unterschied im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) ab. Hier werden in vorliegender Studie 23,4% Responder und 76,6% Non-Responder erfasst.

Bei der Erstlinien-ICI-Therapie zeigen sich signifikante Unterschiede beim Geschlecht ( $p=0,019$ ), dem Histologischen Subtyp ( $p=0,001$ ), der Lokalisation des Primärtumors ( $p<0,005$ ) und bei der PD-L1-Expression ( $p=0,03$ ). Demgegenüber gibt es keine signifikanten Unterschiede im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie beim Vergleich Responder vs. Non-Responder im Hinblick auf Patientencharakteristika.

Bei näherer Betrachtung der signifikanten Merkmale in der Subgruppe Erstlinien-ICI-Therapie fällt auf, dass sich unter den Respondern mehr Männer (67,6%) als bei den Non-Respondern (55,0%) befinden.

Der häufigste histologische Subtyp bei den Respondern ist das Noduläre Melanom (34,3%), bei den Non-Respondern ist das SSM (34,9%) führend.

Im Hinblick auf die Lokalisation des Primärtumors teilen sich bei den Respondern „Kopf und Hals“ und „Rumpf“ die Spitze mit 31,9%. Non-Responder haben zu 52,0% ihren Primärtumor an einer Extremität. In die Kategorie Extremität fallen die ALM, die bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose einhergehen. (Huang et al., 2020)

Letztlich zeigt sich, dass 48% der Responder eine PD-L1-Expression aufweisen. Nur 22,7% der Non-Responder zeigen eine PD-L1-Expression.

Bei der Checkmate 067-Studie kommt es zu einem ähnlichen Vergleich. Das objektive Ansprechen (objektives Ansprechen= Responder) für Patienten mit einer positiven ( $>5\%$ ) PD-L1-Expression beträgt 57,5% (Nivolumab), 72,1% (Nivolumab + Ipilimumab) und 21,3% (Ipilimumab). Demgegenüber ist der Wert für das objektive Ansprechen für PD-L1-negative Patienten niedriger. Die Nivolumab-Gruppe erzielt 41,3%, Nivolumab + Ipilimumab 54,8% und Ipilimumab 17,8%.

## 4.4 Überleben: PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie

### 4.4.1 Erstlinien-ICI-Therapie

Überraschenderweise zeigt sich nur ein marginaler Unterschied beim Vergleich PD-1 Monotherapie vs. kombinierte ICI-Therapie. Beide Gruppen erreichen ein mOS von 26 Monaten. Trotz der beinahe identischen Kaplan-Meier-Kurven erzielt die kombinierte ICI-Therapie leicht bessere Ergebnisse hinsichtlich des 1-Jahres-OS (73,1% vs. 71,8%) und 2-Jahres-OS (55,5% vs. 53,4%) im Vergleich zur PD-1 Monotherapie. Das 3-Jahres-

OS beträgt in beiden Gruppen knapp 40%. Mit einem p-Wert von 0,951 zeigt sich damit kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen.

In der Checkmate-067-Studie findet man in der Kombinationstherapie ein ähnliches 1-Jahres-OS (73%), jedoch ein besseres 2-, (64%) sowie 3-Jahres-OS (58%). In derselben Studie beträgt das 3-Jahres-OS für Nivolumab 52%. Damit stellt es sich ebenfalls besser als in der vorliegenden Analyse (40,6%) dar. Die aktuelle 5-Jahres Verlaufskontrolle der Checkmate-067-Studie zeigt erstaunliche Werte für das Gesamtüberleben von 52% für die kombinierte ICI-Therapie und 44% für Nivolumab. (Wolchok et al., 2017, Hodi et al., 2016, Larkin et al., 2019) Die besseren Ergebnisse der Checkmate-067-Studie sind eventuell auf die Tatsache zurückzuführen, dass dort Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen sind (keine Hirnmetastasen, kein Augenprimär, ECOG 0-1). Im Gegensatz dazu werden in der vorliegenden Analyse auch diejenigen mit schlechterer Prognose eingeschlossen und geben somit ein realistisches Bild ab.

Patienten mit BRAF-Wildtyp unter Nivolumab zeigen in der Checkmate-066-Studie ebenfalls ein ähnliches 1-Jahres-OS (72,9%). Das 3-Jahres-OS für Nivolumab beträgt 51,2% und ist somit um mehr als 10% besser als in der vorliegenden Analyse für die PD-1-Monotherapie. (Robert et al., 2015a, Ascierto et al., 2019)

Die Keynote-006-Studie, bei der Pembrolizumab vs. Ipilimumab verglichen wird, weist für Pembrolizumab ein ähnliches Gesamtüberleben auf wie in den zwei letztgenannten Studien. Das 1-Jahres-OS bildet ein ähnliches Ergebnis ab, das 2- sowie 3-Jahres-OS schneidet in der Studie besser ab als in der vorliegenden Analyse. Das 5-Jahres-OS liegt bei 38,7%. (Robert et al., 2015b, Robert et al., 2019b)

In der vorliegenden Arbeit präsentiert sich die kombinierte ICI-Therapie mit einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben im Vergleich zur PD-1 Monotherapie. Das 1-Jahres-PFS (47,8%) der kombinierten ICI-Therapie bildet einen ähnlichen Wert ab wie in der Übersichtsarbeit von Ugurel et al. für die kombinierte ICI-Therapie (50,9%) erfasst worden ist. Hingegen schlechter stellt sich das 1-Jahres-PFS (32,7%) für die PD-1 Monotherapie der vorliegenden Studie dar und weicht überdies um knapp 15% von den Durchschnittswerten für die PD-1 Monotherapie der Studie von Ugurel et al. (46%), ab. (Ugurel et al., 2020) Das mediane PFS für die kombinierte ICI-Therapie der vorliegenden Arbeit bildet einen Wert von 8 Monaten ab, wohingegen die PD-1 Monotherapie auf nur

3 Monate kommt. Vergleichsstudien präsentieren für Nivolumab ein besseres mPFS von 5,1 und 6,9 Monaten. (Hodi et al., 2018, Robert et al., 2015a) Die kombinierte ICI-Therapie hat in der Checkmate-067-Studie ein ebenfalls besseres mPFS von 11,5 Monaten erzielt und in der Checkmate-069-Studie ist ein mPFS für die kombinierte ICI-Therapie noch nicht erreicht worden. Das 5-Jahres-PFS der Checkmate-067-Studie beträgt 36% für die kombinierte ICI-Therapie und 29% für Nivolumab. (Hodi et al., 2018, Hodi et al., 2016, Larkin et al., 2019)

Um nachvollziehen zu können, aus welchen Gründen die vorliegenden Ergebnisse von den meisten Studien hinsichtlich des Gesamtüberlebens der beiden Therapieregimes differieren, sind schließlich die Patientencharakteristika hinzugezogen worden. Es zeigt sich, dass Patienten mit ungünstigerer Prognose eher die kombinierte ICI-Therapie erhalten haben. Die Gruppe der Patienten, die die kombinierte ICI-Therapie erhalten haben, präsentiert sich hier häufiger mit mehr als 3 befallenen Organen und zeigt häufiger eine Hirn-, sowie Lebermetastasierung. Auch die Marker LDH und S-100 sind häufiger erhöht.

In der Übersichtsarbeit von Ugurel et al., bei der verschiedene Therapieregimes miteinander verglichen werden, zeigt sich, dass in den ersten 12 Monaten der Therapie mit BRAF+MEK-Inhibitoren als auch die BRAF-Monotherapie überlegene mittlere Überlebenskurven im Vergleich zur PD-1-Monotherapie oder in Kombination mit der CTLA-4-Blockade, sowohl für das PFS als auch für das OS, aufweisen. Im weiteren Verlauf der Studie haben sich die Überlebenskurven gekreuzt. Die ICI-Therapie hat sich als überlegen gegenüber der MAPI erwiesen. Dieser Befund spiegelt die klinisch beobachteten Phänomene des primäres Widerstands, der bei ICI-Therapie häufig ist und für den Rückgang der jeweiligen Überlebenskurven direkt nach Beginn der Therapie verantwortlich ist, sowie das Phänomen der erworbenen Resistenz, die bei MAPI häufig beobachtet wird und für den Rückgang der Überlebenskurven nach sechs-monatiger Behandlung verantwortlich ist. Die durchschnittlichen 3-Jahres-OS-Anteile für die Erstlinientherapie betragen 58,4% für die kombinierte ICI-Therapie, 49,9% für die PD-1-Hemmung und 41,3% für die BRAF+MEK-Hemmung. Somit scheint es einen langfristigen Überlebensvorteil von ICI im Vergleich zur kombinierten MAPI zu geben, das man klinisch durch länger anhaltendes Ansprechen der ICI im Vergleich zur MAPI beobachtet hat. Chemotherapie, BRAF-Monotherapie sowie Ipilimumab als Monotherapie

zeigen ein deutlich schlechteres 3-Jahres-OS als die oben genannten Therapieschemata. (Ugurel et al., 2020)

#### 4.4.2 Zweitlinien-ICI-Therapie

Ein überraschendes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Patienten (bei ausschließlicher 2nd Line ICI-Therapie) mit einer PD-1 Monotherapie bessere Überlebensraten aufzeigen, sowohl in Bezug auf das OS als auch auf das PFS, als diejenigen mit einer Kombinationstherapie.

Das 1-Jahres-OS (80,4% vs. 47,9%), das 2-Jahres-OS (63,3% vs. 26,6%) sowie das 3-Jahres-OS (40,7% vs. 26,6%) zeigen, dass Patienten mit einer PD-1 Monotherapie ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als diejenigen mit einer Kombinationstherapie. Auch das mOS favorisiert die PD-1 Monotherapie im Vergleich zur kombinierten ICI-Therapie in der vorliegenden Analyse (30 Monate vs. 12 Monate). Mit einem p-Wert von 0,002 stellt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieregimes dar.

Die Checkmate-004-Studie ist die bis dato einzige Studie, die das Gesamtüberleben für eine Second-Line-kombinierte-ICI-Therapie untersucht hat. Die Studie zeigte ein deutlich besseres Gesamtüberleben nach einem (80,3%), zwei (67,4%) sowie nach drei Jahren (62,1%). (Ugurel, 2020)

Sowohl die Checkmate-037-Studie als auch die Checkmate-003-Studie erzielten unter Second-Line Nivolumab ein schlechteres 1-Jahres-OS (58,8% und 61,8%) und ein schlechteres 2-Jahres-OS (39,3% und 48,4%) verglichen mit den vorliegenden Ergebnissen für die PD-1-Monotherapie. (Larkin et al., 2018, Topalian et al., 2014)

Auch für Patienten bei 2nd Line ICI-Therapie berechneten Ugurel et al. durchschnittliche Überlebensraten aus ausgewählten Studien. Patienten der hier vorliegenden Studie, die eine PD-1-Monotherapie erhielten, zeigen ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit PD-1-Monotherapie der Studie von Ugurel et al, sowohl nach 12 Monaten (80% vs. 62%) als auch nach 24 Monaten (63% vs. 46%). Nach 36 Monaten zeigen beide mit knapp 40% ein ähnliches Gesamtüberleben. Die kombinierte ICI-Therapie der hier vorliegenden Studie schneidet deutlich schlechter ab verglichen mit dem durchschnittlichen Gesamtüberleben der Studie Ugurel et al.. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben (80% vs. 48%)

sowie das 2-Jahres-Gesamtüberleben (67% vs. 26%) zeigen somit ein überraschendes Ergebnis. Auch die BRAF+MEK-Inhibitoren präsentieren sich besser in der Studie von Ugurel et al. als die PD-1-Monotherapie und die kombinierte ICI-Therapie der vorliegenden Studie mit einem 1-Jahres-OS von 84,5% und einem 3-Jahres-OS von 42,4%. (Ugurel, 2020)

Analog zum Gesamtüberleben bildet sich das progressionsfreie Überleben bei der PD-1-Monotherapie signifikant besser im Vergleich zur kombinierten ICI-Therapie ( $p=0,002$ ) ab.

Das 1-Jahres-PFS beträgt 53,3% für die PD-1-Monotherapie und 14,2% für die kombinierte ICI-Therapie. Das mPFS für die PD-1 Monotherapie wird nicht erreicht und beträgt 1 Monat für die kombinierte ICI-Therapie.

Große Studien, die das PFS für eine 2nd Line ICI-Therapie untersuchten, präsentieren mPFS-Werte für PD-1-Monotherapien zwischen 2,9 und 3,7 Monaten. (Topalian et al., 2014, Larkin et al., 2018)

Die Keynote-029-Studie, die bislang die einzige Studie ist, die das PFS für eine Second-Line-kombinierte ICI-Therapie untersuchte, weist ein 1-Jahres-PFS von knapp 68% und ein mPFS, das bislang noch nicht erreicht wurde, nach. (Long et al., 2017)

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, verglichen mit den Erkenntnissen großer Studien, ein paradoxes Ergebnis. Deshalb betrachten wir die beiden Kollektive näher mit Blick auf die Patientencharakteristika. Auch hier ist zu sehen, dass Patienten mit ungünstigerer Prognose vermehrt die Kombinationstherapie erhielten und sich somit mit einem schlechteren Überleben präsentieren. Signifikante Unterschiede zeigen sich bei den Merkmalen: Alter, Zahl der befallenen Organe, Lebermetastasen, LDH und S-100. Öfter wurde die kombinierte ICI-Therapie verabreicht bei mehr als 3 befallenen Organen, Hirn- und Lebermetastasen, erhöhtem LDH und S-100. Jüngere Patienten wurden häufiger mit der kombinierten ICI-Therapie behandelt.

Ugurel et al. stellte in der Übersichtsarbeit fest, dass die BRAF+MEK-Hemmung in der zweiten Linie der Anti-PD-1-Monotherapie in den ersten drei Jahren überlegen ist. Die jeweiligen OS- und PFS-Überlebenskurven kreuzten nicht vor 40 Monaten. Die durchschnittlichen 3-Jahres-OS-Anteile betragen 42,4% für die BRAF+MEK-Hemmung, 40,1% für die PD-1-Monotherapie und 62,1% für die kombinierte ICI-Therapie. Die

Überlegenheit der kombinierten ICI-Therapie muss allerdings mit Vorsicht betrachtet werden, da die Ergebnisse für OS und PFS auf den Ergebnissen einer einzelnen Studie beruhen. (Ugurel et al., 2020)

#### 4.5 Leistungen und Grenzen der vorliegenden Studie

Vorteile:

- Die Studie erfasst sehr viele Patienten (n=402), die mit einer ICI-Therapie in erster oder zweiter Linie behandelt wurden.
- Unsere Ergebnisse geben ein realistisches Bild, da die meisten Studien Einschlusskriterien aufweisen (ECOG 0-1, keine aktiven /unbehandelten Hirnmetastasen, kein Augenprimär). Dies würde auch teilweise erklären, warum das OS und PFS bei der kombinierten ICI-Therapie schlechter ist als in den meisten Studien (dies hat möglicherweise zu einer unterschiedlichen Auswahl der Patienten geführt und somit die Überlebensergebnisse der Patienten beeinflusst.)
- Das Kollektiv First-Line-ICI-Therapie umfasst eine ähnliche Anzahl von Patienten, die mit kombinierter ICI-Therapie sowie PD-1-Monotherapie behandelt wurden.
- Die Dokumentation beinhaltet die Erfassung von Patienten, die im Jahr 2015 bis Ende 2018 im Stadium IV diagnostiziert wurden und somit in der vorliegenden Analyse erfasst sind.
- Im Vergleich zu anderen Studien bildeten wir zwei Gruppen hinsichtlich der Zweitlinien-Immuntherapie. Einerseits diejenigen, die davor meistens eine zielgerichtete Therapie erhielten, und andererseits diejenigen, die davor auch schon eine ICI-Therapie erhielten. Diese strikte Trennung wurde bisher in keinen Studien vorgenommen.
- Alle Patienten der vorliegenden Arbeit wurden in einer multidisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und für jeden wurde die optimalste Therapie gewählt.

Nachteile:

- Die Vergleichsbasis zwischen den Kollektiven First-Line-ICI-Therapie vs. Second-Line-ICI-Therapie ist inhomogen. Zum einen besteht das Kollektiv First-Line-ICI-Therapie (n=351) aus knapp 7 mal mehr Patienten als das Kollektiv

Second-Line-ICI-Therapie (n=51), zum anderen zeigen sich signifikante Unterschiede bei prognostischen Parametern (Lokalisation, S-100) und fast alle Patienten des Kollektivs Second-Line-ICI-Therapie weisen eine BRAF-V600-Mutation auf.

- Der Auswahl der Therapie könnte möglicherweise eine Verzerrung der Patientenauswahl zugrunde liegen (retrospektive, monozentrische Studie). So wurden Patienten mit ungünstiger Prognose häufiger mit der kombinierten ICI-Therapie behandelt. Dies spiegelt sich in den Kaplan-Meier-Kurven zum OS und PFS wieder, die paradoxerweise im Kollektiv Second-Line-ICI-Therapie signifikant schlechter abgeschnitten hat als die PD-1 Monotherapie
- Zum Vergleich mit der Second-Line-ICI-Therapie liegen wenige Studien vor.
- Prognostische Faktoren, die das Überleben beeinflussen, wie ECOG, Tumorlast wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.
- Die vorliegende Studie bezieht sich nur auf systemische Therapien. Ergebnisse von Therapiemaßnahmen wie Bestrahlungen und chirurgische Resektionen wurden nicht analysiert.
- Einige Patienten wechselten im Laufe der Zeit das Therapiezentrum. In einigen Fällen war der Zugriff auf Daten der externen Therapiezentren nicht möglich. Dadurch entstand ein Informationsverlust hinsichtlich der weiteren Therapie dieser Patienten.



## 5 Zusammenfassung

Die aktuelle Entwicklung der Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV steht unter den Vorzeichen der Ausdifferenzierung und Kombination von vorhandenen Therapieoptionen. In den letzten Jahren hat sich die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie durchgesetzt. Metaanalysen legen allerdings nahe, dass die Immuntherapie trotz besserer Ergebnisse für zielgerichtete Therapien innerhalb des ersten Jahres ein besseres Überleben nach einem Jahr haben kann. (Ugurel et al., 2020)

In die vorliegende Analyse sind 402 metastasierte Melanompatienten im Stadium IV zwischen 2015 und 2018 aufgenommen worden, die eine PD-1 basierte Immuntherapie erhalten haben. Die vorliegende Arbeit basiert darauf, dass drei Subkollektive aus dem Gesamtkollektiv (n=402) gesondert analysiert werden:

- 1) Patienten, die eine Erstlinien-ICI-Therapie erhalten (n=351)
- 2) Die Subgruppe von 1), die nach Erstlinien-ICI-Therapie noch eine Zweitlinien-ICI-Therapie erhalten haben (n=55)
- 3) Patienten, die eine PD-1 basierte ICI als Therapie der zweiten Linie erhalten haben, in der Regel nach zielgerichteter Therapie in der ersten Linie (n=51)

Ein besonderer Fokus wird in der vorliegenden Studie auf die Kollektive 1) und 3) gelegt und dabei das Ansprechen, Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben gegenübergestellt. Dabei werden prognostische Faktoren bei der Auswertung berücksichtigt.

Zunächst zeigt sich, dass das Gesamtüberleben bei Patienten nach Diagnosestellung der Fernmetastasierung bei einer Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) besser als bei einer Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) ist, welche in der Regel nach vorangegangener zielgerichteter Therapie erfolgt hat. Diese Ergebnisse decken sich mit der erst kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Ugurel et al. (Ugurel et al., 2020)

Überraschend ist in der vorliegenden Studie, dass im Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) beim Vergleich kombinierte ICI-Therapie (n=163) vs. PD-1-Monotherapie (n=188), dass das Gesamtüberleben einen sehr ähnlichen Verlauf zeigt. Dies kann auf eine negative Selektion zurückgeführt werden. Patienten mit schlechteren prognostischen Parametern (erhöhtes S-100, erhöhtes LDH, Vorhandensein von Hirnmetastasen, Zahl

der befallenen Organe  $>3$ ) sind öfter mit der kombinierten ICI-Therapie behandelt worden. Die kombinierte ICI-Therapie stellt sich allerdings mit einem besseren progressionfreien Überleben dar als die PD-1-Monotherapie, was sich mit den Vergleichsstudien deckt.

Das Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) hat zuvor unter zielgerichteter Therapie zu 90% eine Progression gezeigt. 10% der Patienten haben die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen abbrechen müssen. Im Hinblick auf das zu untersuchende Überleben des Kollektivs Zweitlinien-ICI-Therapie zeigt sich ein paradoxes Ergebnis. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben sind bei der PD-1-Monotherapie (n=21) besser als bei der kombinierten ICI-Therapie (n=30). Diese überraschenden Ergebnisse können einerseits auf Selektionseffekte zurückgeführt werden, da es in der vorliegenden Untersuchung vor allem Patienten mit negativerer Prognose (erhöhtes S-100 und LDH, Vorhandensein von Hirnmetastasen, Zahl der befallenen Organe  $>3$ ) sind, die bei der kombinierten ICI-Therapie die schlechteren Ergebnisse zeigen. Andererseits ist das Kollektiv mit nur 51 Patienten relativ klein im Vergleich zum Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie, das 351 Patienten untersucht.

Kongruent zur Vergleichsliteratur bildet sich das Ansprechen auf die Immuntherapie ab. Die Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) zeigt ein besseres Therapieansprechen als die Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) und bei der Erstlinien-ICI-Therapie präsentiert sich die kombinierte-ICI-Therapie erwartungsgemäß mit einer besseren objektiven Ansprechrare als die PD-1-Monotherapie.

Schließlich bestehen in der vorliegenden Studie bei der Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) Faktoren, die signifikant mit einem Therapieansprechen assoziiert werden können. Dies sind: das Geschlecht (Männer haben eine positivere Prognose), das Noduläre Melanom, die Lokalisation des Primärmelanoms an Kopf/Hals oder Rumpf, sowie eine positive PD-L1-Expression. Im Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51) liegen hingegen keine Faktoren vor, die signifikant mit Ansprechen auf Therapie assoziiert sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben ein realistisches Bild ab, da die meisten Studien Einschlusskriterien aufweisen (ECOG 0-1, keine aktiven bzw. unbehandelten Hirnmetastasen, kein Augenprimär). Allerdings ist die Vergleichsbasis zwischen den Kollektiven Erstlinien-ICI-Therapie (n=351) und Zweitlinien-ICI-Therapie (n=51)

inhomogen. Zum einen besteht das Kollektiv Erstlinien-ICI-Therapie aus knapp 7-mal mehr Patienten als das Kollektiv Zweitlinien-ICI-Therapie. Zum anderen zeigen sich signifikante Unterschiede bei prognostischen Parametern (Lokalisation, S-100) und fast alle Patienten des Kollektivs Zweitlinien-ICI-Therapie weisen eine BRAF-V600-Mutation auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass metastasierten Melanompatienten im Stadium IV als systemische Therapie eine PD-1-basierte Erstlinien-ICI-Therapie angeboten werden sollte. Vor allem Patienten mit einem BRAF-Wildtyp sollten auf Grund der Langzeitergebnisse hinsichtlich des Überlebens und Ansprechens eine PD-1-basierte Immuntherapie angeboten bekommen. Andere Therapieregimes, wie Ipilimumab (3-Jahres-OS: 28,7%) oder eine Chemotherapie (3-Jahres-OS: 17,2%) zeigen über längere Sicht ein schlechteres Überleben als die kombinierte ICI-Therapie (3-Jahres-OS: 58,4%) und die PD-1 Monotherapie (3-Jahres-OS: 49,9%). (Ugurel et al., 2020) Bezüglich Patienten, die eine BRAF-V600E- oder V600K-Mutation aufweisen, legen Metaanalysen nahe, dass die kombinierte ICI-Therapie (3-Jahres-OS: 58,4%) der PD-1-Monotherapie (3-Jahres-OS: 49,9%), der BRAF-Monotherapie (3-Jahres-OS: 28,9%) und der zielgerichteten Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren (3-Jahres-OS: 41,3%) hinsichtlich des Überlebens langfristig überlegen ist. (Ugurel et al., 2020)

Die Zukunft wird zeigen, was die ersten prospektiven Studien hinsichtlich der richtigen Behandlungssequenz der verschiedenen Kombinationen ergeben. Bei der SECOMBIT-Studie kommt es zum Vergleich: kombinierte ICI-Therapie (Nivolumab/Ipilimumab) vs. kombinierte zielgerichtete Therapie (Encorafenib/Binimetinib) bei Patienten mit BRAF-Mutation. (Michielin et al., 2019) Hierzu bleibt es abzuwarten, was dieser Vergleich an weiteren neuen Erkenntnissen erbringt.

## Literaturverzeichnis

2019. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019).  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OLk\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-11\\_1\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLk_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-11_1_01.pdf).
- AMARAL, T., SEEBER, O., MERSE, E., SANCHEZ, S., THOMAS, I., MEIWES, A., FORSCHNER, A., LEITER, U., EIGENTLER, T., KEIM, U. & GARBE, C. 2020. Primary Resistance to PD-1-Based Immunotherapy-A Study in 319 Patients with Stage IV Melanoma. *Cancers (Basel)*, 12.
- ASCIERTO, P. A., DEL VECCHIO, M., ROBERT, C., MACKIEWICZ, A., CHIARION-SILENI, V., ARANCE, A., LEBBE, C., BASTHOLT, L., HAMID, O., RUTKOWSKI, P., MCNEIL, C., GARBE, C., LOQUAI, C., DRENO, B., THOMAS, L., GROB, J. J., LISZKAY, G., NYAKAS, M., GUTZMER, R., PIKIEL, J., GRANGE, F., HOELLER, C., FERRARESI, V., SMYLLIE, M., SCHADENDORF, D., MORTIER, L., SVANE, I. M., HENNICKEN, D., QURESHI, A. & MAIO, M. 2017. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 611-622.
- ASCIERTO, P. A., LONG, G. V., ROBERT, C., BRADY, B., DUTRIAX, C., DI GIACOMO, A. M., MORTIER, L., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., MCNEIL, C., KALINKA-WARZOCHA, E., SAVAGE, K. J., HERNBERG, M. M., LEBBE, C., CHARLES, J., MIHALCIOIU, C., CHIARION-SILENI, V., MAUCH, C., COGNETTI, F., NY, L., ARANCE, A., SVANE, I. M., SCHADENDORF, D., GOGAS, H., SACI, A., JIANG, J., RIZZO, J. & ATKINSON, V. 2019. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*, 5, 187-194.
- ASCIERTO, P. A., MCARTHUR, G. A., DRENO, B., ATKINSON, V., LISZKAY, G., DI GIACOMO, A. M., MANDALA, M., DEMIDOV, L., STROYAKOVSKIY, D., THOMAS, L., DE LA CRUZ-MERINO, L., DUTRIAX, C., GARBE, C., YAN, Y., WONGCHENKO, M., CHANG, I., HSU, J. J., KORALEK, D. O., ROONEY, I., RIBAS, A. & LARKIN, J. 2016. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17, 1248-60.
- AVRIL, M. F., AAMDAL, S., GROB, J. J., HAUSCHILD, A., MOHR, P., BONERANDI, J. J., WEICHENTHAL, M., NEUBER, K., BIEBER, T., GILDE, K., GUILLEM PORTA, V., FRA, J., BONNETERRE, J., SAIAG, P., KAMANABROU, D., PEHAMBERGER, H., SUFLIARSKY, J., GONZALEZ LARRIBA, J. L., SCHERRER, A. & MENU, Y. 2004. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 22, 1118-25.
- BUCHBINDER, E. I. & DESAI, A. 2016. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*, 39, 98-106.
- CHAMBERS, C. A., KUHNS, M. S., EGEN, J. G. & ALLISON, J. P. 2001. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol*, 19, 565-94.

- CHAPMAN, P. B., HAUSCHILD, A., ROBERT, C., HAANEN, J. B., ASCIERTO, P., LARKIN, J., DUMMER, R., GARBE, C., TESTORI, A., MAIO, M., HOGG, D., LORIGAN, P., LEBBE, C., JOUARY, T., SCHADENDORF, D., RIBAS, A., O'DAY, S. J., SOSMAN, J. A., KIRKWOOD, J. M., EGGERMONT, A. M., DRENO, B., NOLOP, K., LI, J., NELSON, B., HOU, J., LEE, R. J., FLAHERTY, K. T. & MCARTHUR, G. A. 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 364, 2507-16.
- CHEN, D. S. & MELLMAN, I. 2013. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39, 1-10.
- CHIOU, V. L. & BUROTTO, M. 2015. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*, 33, 3541-3.
- COLLINS, A. V., BRODIE, D. W., GILBERT, R. J., IABONI, A., MANSO-SANCHO, R., WALSE, B., STUART, D. I., VAN DER MERWE, P. A. & DAVIS, S. J. 2002. The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity*, 17, 201-10.
- DELYON, J., MATEUS, C., LEFEUVRE, D., LANOY, E., ZITVOGEL, L., CHAPUT, N., ROY, S., EGGERMONT, A. M., ROUTIER, E. & ROBERT, C. 2013. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol*, 24, 1697-703.
- 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. *Br J Cancer*, 114, 256-61.
- DUMMER, R., ASCIERTO, P. A., GOGAS, H. J., ARANCE, A., MANDALA, M., LISZKAY, G., GARBE, C., SCHADENDORF, D., KRAJSOVA, I., GUTZMER, R., CHIARION SILENI, V., DUTRIAUX, C., DE GROOT, J. W. B., YAMAZAKI, N., LOQUAI, C., MOUTOUH-DE PARSEVAL, L. A., PICKARD, M. D., SANDOR, V., ROBERT, C. & FLAHERTY, K. T. 2018a. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19, 1315-1327.
- DUMMER, R., ASCIERTO, P. A., GOGAS, H. J., ARANCE, A., MANDALA, M., LISZKAY, G., GARBE, C., SCHADENDORF, D., KRAJSOVA, I., GUTZMER, R., CHIARION-SILENI, V., DUTRIAUX, C., DE GROOT, J. W. B., YAMAZAKI, N., LOQUAI, C., MOUTOUH-DE PARSEVAL, L. A., PICKARD, M. D., SANDOR, V., ROBERT, C. & FLAHERTY, K. T. 2018b. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19, 603-615.
- DUMMER, R., SCHADENDORF, D., ASCIERTO, P. A., ARANCE, A., DUTRIAUX, C., DI GIACOMO, A. M., RUTKOWSKI, P., DEL VECCHIO, M., GUTZMER, R., MANDALA, M., THOMAS, L., DEMIDOV, L., GARBE, C., HOGG, D., LISZKAY, G., QUEIROLO, P., WASSERMAN, E., FORD, J., WEILL, M., SIRULNIK, L. A., JEHL, V., BOZON, V., LONG, G. V. & FLAHERTY, K. 2017. Binimetinib versus dacarbazine in patients with

- advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 435-445.
- EIGENTLER, T. 2019. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OLk\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-11\\_1\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLk_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-11_1_01.pdf).
- EISENHAEUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45, 228-247.
- ELWOOD, J. M. & JOPSON, J. 1997. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*, 73, 198-203.
- FAROLFI, A., RIDOLFI, L., GUIDOBONI, M., NICOLETTI, S. V., PICIUCCHI, S., VALMORRI, L., COSTANTINI, M., SCARPI, E., AMADORI, D. & RIDOLFI, R. 2012. Ipilimumab in advanced melanoma: reports of long-lasting responses. *Melanoma Res*, 22, 263-70.
- FECHER, L. A., AGARWALA, S. S., HODI, F. S. & WEBER, J. S. 2013. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist*, 18, 733-43.
- FIFE, B. T. & BLUESTONE, J. A. 2008. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*, 224, 166-82.
- FONG, L. & SMALL, E. J. 2008. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol*, 26, 5275-83.
- FRYDECKA, I., KOSMACZEWSKA, A., BOCKO, D., CISZAK, L., WOLOWIEC, D., KULICZKOWSKI, K. & KOCHANOWSKA, I. 2004. Alterations of the expression of T-cell-related costimulatory CD28 and downregulatory CD152 (CTLA-4) molecules in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer*, 90, 2042-8.
- FÜREDER, T. 2017. Immuntherapie in der Onkologie. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, 12, 17-33.
- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., PICCONI, O., BOYLE, P. & MELCHI, C. F. 2005. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 41, 45-60.
- GARBE, C., AMARAL, T., PERIS, K., HAUSCHILD, A., ARENBERGER, P., BASTHOLT, L., BATAILLE, V., DEL MARMOL, V., DRENO, B., FARGNOLI, M. C., GROB, J. J., HOLLER, C., KAUFMANN, R., LALLAS, A., LEBBE, C., MALVEHY, J., MIDDLETON, M., MORENO-RAMIREZ, D., PELLACANI, G., SAIAG, P., STRATIGOS, A. J., VIEIRA, R., ZALAUDEK, I. & EGGERMONT, A. M. M. 2019. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *Eur J Cancer*.
- GREEN, A. 2007. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*, 120, 1116-22.
- GROB, J. J., AMONKAR, M. M., KARASZEWSKA, B., SCHACHTER, J., DUMMER, R., MACKIEWICZ, A., STROYAKOVSKIY, D., DRUCIS, K., GRANGE, F., CHIARION-SILENI, V., RUTKOWSKI, P., LICHINITSER, M.,

- LEVCHENKO, E., WOLTER, P., HAUSCHILD, A., LONG, G. V., NATHAN, P., RIBAS, A., FLAHERTY, K., SUN, P., LEGOS, J. J., MCDOWELL, D. O., MOOKERJEE, B., SCHADENDORF, D. & ROBERT, C. 2015. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 16, 1389-98.
- GROB, J. J., GOUVERNET, J., AYMAR, D., MOSTAQUE, A., ROMANO, M. H., COLLET, A. M., NOE, M. C., DICONSTANZO, M. P. & BONERANDI, J. J. 1990. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*, 66, 387-95.
- GUO, J., CARVAJAL, R. D., DUMMER, R., HAUSCHILD, A., DAUD, A., BASTIAN, B. C., MARKOVIC, S. N., QUEIROLO, P., ARANCE, A., BERKING, C., CAMARGO, V., HERCHENHORN, D., PETRELLA, T. M., SCHADENDORF, D., SHARFMAN, W., TESTORI, A., NOVICK, S., HERTLE, S., NOURRY, C., CHEN, Q. & HODI, F. S. 2017. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol*, 28, 1380-1387.
- GUO, J., SI, L., KONG, Y., FLAHERTY, K. T., XU, X., ZHU, Y., CORLESS, C. L., LI, L., LI, H., SHENG, X., CUI, C., CHI, Z., LI, S., HAN, M., MAO, L., LIN, X., DU, N., ZHANG, X., LI, J., WANG, B. & QIN, S. 2011. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*, 29, 2904-9.
- HAANEN, J., CARBONNEL, F., ROBERT, C., KERR, K. M., PETERS, S., LARKIN, J. & JORDAN, K. 2017. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28, iv119-iv142.
- HAMID, O., ROBERT, C., DAUD, A., HODI, F. S., HWU, W. J., KEFFORD, R., WOLCHOK, J. D., HERSEY, P., JOSEPH, R., WEBER, J. S., DRONCA, R., MITCHELL, T. C., PATNAIK, A., ZAROOUR, H. M., JOSHUA, A. M., ZHAO, Q., JENSEN, E., AHSAN, S., IBRAHIM, N. & RIBAS, A. 2019. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*, 30, 582-588.
- HODI, F. S., CHESNEY, J., PAVLICK, A. C., ROBERT, C., GROSSMANN, K. F., MCDERMOTT, D. F., LINETTE, G. P., MEYER, N., GIGUERE, J. K., AGARWALA, S. S., SHAHEEN, M., ERNSTOFF, M. S., MINOR, D. R., SALAMA, A. K., TAYLOR, M. H., OTT, P. A., HORAK, C., GAGNIER, P., JIANG, J., WOLCHOK, J. D. & POSTOW, M. A. 2016. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 17, 1558-1568.
- HODI, F. S., CHIARION-SILENI, V., GONZALEZ, R., GROB, J.-J., RUTKOWSKI, P., COWEY, C. L., LAO, C. D., SCHADENDORF, D., WAGSTAFF, J., DUMMER, R., FERRUCCI, P. F., SMYLIE, M., HILL, A., HOGG, D., MARQUEZ-RODAS, I., JIANG, J., RIZZO, J., LARKIN, J. & WOLCHOK, J. D. 2018. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab

- alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19, 1480-1492.
- HODI, F. S., O'DAY, S. J., MCDERMOTT, D. F., WEBER, R. W., SOSMAN, J. A., HAANEN, J. B., GONZALEZ, R., ROBERT, C., SCHADENDORF, D., HASSEL, J. C., AKERLEY, W., VAN DEN EERTWEGH, A. J., LUTZKY, J., LORIGAN, P., VAUBEL, J. M., LINETTE, G. P., HOGG, D., OTTENSMEIER, C. H., LEBBE, C., PESCHEL, C., QUIRT, I., CLARK, J. I., WOLCHOK, J. D., WEBER, J. S., TIAN, J., YELLIN, M. J., NICHOL, G. M., HOOS, A. & URBA, W. J. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363, 711-23.
- HOLLY, E. A., KELLY, J. W., SHPALL, S. N. & CHIU, S. H. 1987. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 17, 459-68.
- HUANG, K., FAN, J. & MISRA, S. 2020. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival in the United States, 2006-2015, an Analysis of the SEER Registry. *J Surg Res*, 251, 329-339.
- IWAMA, S., DE REMIGIS, A., CALLAHAN, M. K., SLOVIN, S. F., WOLCHOK, J. D. & CATUREGLI, P. 2014. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*, 6, 230ra45.
- KEIR, M. E., BUTTE, M. J., FREEMAN, G. J. & SHARPE, A. H. 2008. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*, 26, 677-704.
- KELDERMAN, S., HEEMSKERK, B., VAN TINTEREN, H., VAN DEN BROM, R. R., HOSPERS, G. A., VAN DEN EERTWEGH, A. J., KAPITEIJN, E. W., DE GROOT, J. W., SOETEKOUW, P., JANSEN, R. L., FIETS, E., FURNESS, A. J., RENN, A., KRZYSTANEK, M., SZALLASI, Z., LORIGAN, P., GORE, M. E., SCHUMACHER, T. N., HAANEN, J. B., LARKIN, J. M. & BLANK, C. U. 2014. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 63, 449-58.
- LARKIN, J., CHIARION-SILENI, V., GONZALEZ, R., GROB, J. J., RUTKOWSKI, P., LAO, C. D., COWEY, C. L., SCHADENDORF, D., WAGSTAFF, J., DUMMER, R., FERRUCCI, P. F., SMYLLIE, M., HOGG, D., HILL, A., MARQUEZ-RODAS, I., HAANEN, J., GUIDOBONI, M., MAIO, M., SCHOFFSKI, P., CARLINO, M. S., LEBBE, C., MCARTHUR, G., ASCIERTO, P. A., DANIELS, G. A., LONG, G. V., BASTHOLT, L., RIZZO, J. I., BALOGH, A., MOSHYK, A., HODI, F. S. & WOLCHOK, J. D. 2019. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 381, 1535-1546.
- LARKIN, J., MINOR, D., D'ANGELO, S., NEYNS, B., SMYLLIE, M., MILLER, W. H., JR., GUTZMER, R., LINETTE, G., CHMIELOWSKI, B., LAO, C. D., LORIGAN, P., GROSSMANN, K., HASSEL, J. C., SZNOL, M., DAUD, A., SOSMAN, J., KHUSHALANI, N., SCHADENDORF, D., HOELLER, C., WALKER, D., KONG, G., HORAK, C. & WEBER, J. 2018. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 36, 383-390.
- LATCHMAN, Y. E., LIANG, S. C., WU, Y., CHERNOVA, T., SOBEL, R. A., KLEMM, M., KUCHROO, V. K., FREEMAN, G. J. & SHARPE, A. H. 2004.



- PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 10691-6.
- LEBBE, C., MEYER, N., MORTIER, L., MARQUEZ-RODAS, I., ROBERT, C., RUTKOWSKI, P., MENZIES, A. M., EIGENTLER, T., ASCIERTO, P. A., SMYLLIE, M., SCHADENDORF, D., AJAZ, M., SVANE, I. M., GONZALEZ, R., ROLLIN, L., LORD-BESSEN, J., SACI, A., GRIGORYEVA, E. & PIGOZZO, J. 2019. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*, 37, 867-875.
- LEVINE, O., DEVJI, T. & XIE, F. 2017. Systemic therapy for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma: navigating a shifting landscape. *Immunotherapy*, 9, 375-378.
- LONG, G. V., ATKINSON, V., CEBON, J. S., JAMESON, M. B., FITZHARRIS, B. M., MCNEIL, C. M., HILL, A. G., RIBAS, A., ATKINS, M. B., THOMPSON, J. A., HWU, W. J., HODI, F. S., MENZIES, A. M., GUMINSKI, A. D., KEFFORD, R., KONG, B. Y., TAMJID, B., SRIVASTAVA, A., LOMAX, A. J., ISLAM, M., SHU, X., EBBINGHAUS, S., IBRAHIM, N. & CARLINO, M. S. 2017. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 18, 1202-1210.
- LONG, G. V., MENZIES, A. M., NAGRAL, A. M., HAYDU, L. E., HAMILTON, A. L., MANN, G. J., HUGHES, T. M., THOMPSON, J. F., SCOLYER, R. A. & KEFFORD, R. F. 2011. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 29, 1239-46.
- MARKOVIC, S. N., ERICKSON, L. A., RAO, R. D., WEENIG, R. H., POCKAJ, B. A., BARDIA, A., VACHON, C. M., SCHILD, S. E., MCWILLIAMS, R. R., HAND, J. L., LAMAN, S. D., KOTTSCHADE, L. A., MAPLES, W. J., PITTELKOW, M. R., PULIDO, J. S., CAMERON, J. D. & CREAGAN, E. T. 2007. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*, 82, 364-80.
- MCCOY, K. D. & LE GROS, G. 1999. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. *Immunol Cell Biol*, 77, 1-10.
- MECKBACH, D., BAUER, J., PFLUGFELDER, A., MEIER, F., BUSCH, C., EIGENTLER, T. K., CAPPER, D., VON DEIMLING, A., MITTELBRONN, M., PERNER, S., IKENBERG, K., HANTSCHKE, M., BÜTTNER, P., GARBE, C. & WEIDE, B. 2014. Survival according to BRAF-V600 tumor mutations--an analysis of 437 patients with primary melanoma. *PLoS One*, 9, e86194.
- MICHIELIN, O., VAN AKKOOI, A. C. J., ASCIERTO, P. A., DUMMER, R. & KEILHOLZ, U. 2019. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol*, 30, 1884-1901.
- MIDDLETON, M. R., GROB, J. J., AARONSON, N., FIERLBECK, G., TILGEN, W., SEITER, S., GORE, M., AAMDAL, S., CEBON, J., COATES, A., DRENO, B., HENZ, M., SCHADENDORF, D., KAPP, A., WEISS, J., FRAASS, U., STATKEVICH, P., MULLER, M. & THATCHER, N. 2000. Randomized phase

- III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 18, 158-66.
- PEGGS, K. S., QUEZADA, S. A., KORMAN, A. J. & ALLISON, J. P. 2006. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*, 18, 206-13.
- POSTOW, M. A., CHESNEY, J., PAVLICK, A. C., ROBERT, C., GROSSMANN, K., MCDERMOTT, D., LINETTE, G. P., MEYER, N., GIGUERE, J. K., AGARWALA, S. S., SHAHEEN, M., ERNSTOFF, M. S., MINOR, D., SALAMA, A. K., TAYLOR, M., OTT, P. A., ROLLIN, L. M., HORAK, C., GAGNIER, P., WOLCHOK, J. D. & HODI, F. S. 2015. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 372, 2006-17.
- RASTRELLI, M., TROPEA, S., ROSSI, C. R. & ALAIBAC, M. 2014. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*, 28, 1005-11.
- RIBAS, A., PUZANOV, I., DUMMER, R., SCHADENDORF, D., HAMID, O., ROBERT, C., HODI, F. S., SCHACHTER, J., PAVLICK, A. C., LEWIS, K. D., CRANMER, L. D., BLANK, C. U., O'DAY, S. J., ASCIERTO, P. A., SALAMA, A. K., MARGOLIN, K. A., LOQUAI, C., EIGENTLER, T. K., GANGADHAR, T. C., CARLINO, M. S., AGARWALA, S. S., MOSCHOS, S. J., SOSMAN, J. A., GOLDINGER, S. M., SHAPIRA-FROMMER, R., GONZALEZ, R., KIRKWOOD, J. M., WOLCHOK, J. D., EGGERMONT, A., LI, X. N., ZHOU, W., ZERNHELT, A. M., LIS, J., EBBINGHAUS, S., KANG, S. P. & DAUD, A. 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 16, 908-18.
- RINGBORG, U., RUDENSTAM, C. M., HANSSON, J., HAFSTROM, L., STENSTAM, B. & STRANDER, H. 1989. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 6, 285-9.
- ROBERT, C. & GHIRINGHELLI, F. 2009. What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma? *Oncologist*, 14, 848-61.
- ROBERT, C., GROB, J. J., STROYAKOVSKIY, D., KARASZEWSKA, B., HAUSCHILD, A., LEVCHENKO, E., CHIARION SILENI, V., SCHACHTER, J., GARBE, C., BONDARENKO, I., GOGAS, H., MANDALA, M., HAANEN, J., LEBBE, C., MACKIEWICZ, A., RUTKOWSKI, P., NATHAN, P. D., RIBAS, A., DAVIES, M. A., FLAHERTY, K. T., BURGESS, P., TAN, M., GASAL, E., VOI, M., SCHADENDORF, D. & LONG, G. V. 2019a. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 381, 626-636.
- ROBERT, C., LONG, G. V., BRADY, B., DUTRIAUX, C., MAIO, M., MORTIER, L., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., MCNEIL, C., KALINKA-WARZOCHA, E., SAVAGE, K. J., HERNBERG, M. M., LEBBE, C., CHARLES, J., MIHALCIOIU, C., CHIARION-SILENI, V., MAUCH, C., COGNETTI, F., ARANCE, A., SCHMIDT, H., SCHADENDORF, D., GOGAS, H., LUNDGREN-ERIKSSON, L., HORAK, C., SHARKEY, B., WAXMAN, I. M.,

- ATKINSON, V. & ASCIERTO, P. A. 2015a. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 372, 320-30.
- ROBERT, C., RIBAS, A., SCHACHTER, J., ARANCE, A., GROB, J. J., MORTIER, L., DAUD, A., CARLINO, M. S., MCNEIL, C. M., LOTEM, M., LARKIN, J. M. G., LORIGAN, P., NEYNS, B., BLANK, C. U., PETRELLA, T. M., HAMID, O., SU, S. C., KREPLER, C., IBRAHIM, N. & LONG, G. V. 2019b. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 20, 1239-1251.
- ROBERT, C., SCHACHTER, J., LONG, G. V., ARANCE, A., GROB, J. J., MORTIER, L., DAUD, A., CARLINO, M. S., MCNEIL, C., LOTEM, M., LARKIN, J., LORIGAN, P., NEYNS, B., BLANK, C. U., HAMID, O., MATEUS, C., SHAPIRA-FROMMER, R., KOSH, M., ZHOU, H., IBRAHIM, N., EBBINGHAUS, S. & RIBAS, A. 2015b. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372, 2521-2532.
- ROSENBERG, S. A. 2012. Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*, 4, 127ps8.
- S3-LEITLINIE DIAGNOSTIK, T. U. N. D. M. 2019. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OLk\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-11\\_1\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLk_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-11_1_01.pdf).
- SCHADENDORF, D. 2019. Adjuvant IMMUnotherapy with nivolumab alone or in combination with ipilimumab vs. placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): A randomized, double-blind, phase II trial (IMMUNED). <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Adjuvant-immunotherapy-with-nivolumab-NIVO-alone-or-in-combination-with-ipilimumab-IPI-versus-placebo-in-stage-IV-melanoma-patients-with-no-evidence-of-disease-NED-A-randomized-double-blind-phase-2-trial-IMMUNED>.
- SCHADENDORF, D., HODI, F. S., ROBERT, C., WEBER, J. S., MARGOLIN, K., HAMID, O., PATT, D., CHEN, T. T., BERMAN, D. M. & WOLCHOK, J. D. 2015. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 33, 1889-94.
- SCHADENDORF, D., LONG, G. V., STROIKOVSKI, D., KARASZEWSKA, B., HAUSCHILD, A., LEVCHENKO, E., CHIARION-SILENI, V., SCHACHTER, J., GARBE, C., DUTRIAUX, C., GOGAS, H., MANDALA, M., HAANEN, J., LEBBE, C., MACKIEWICZ, A., RUTKOWSKI, P., GROB, J. J., NATHAN, P., RIBAS, A., DAVIES, M. A., ZHANG, Y., KAPER, M., MOOKERJEE, B., LEGOS, J. J., FLAHERTY, K. T. & ROBERT, C. 2017. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*, 82, 45-55.
- SOSMAN, J. A., KIM, K. B., SCHUCHTER, L., GONZALEZ, R., PAVLICK, A. C., WEBER, J. S., MCARTHUR, G. A., HUTSON, T. E., MOSCHOS, S. J., FLAHERTY, K. T., HERSEY, P., KEFFORD, R., LAWRENCE, D., PUZANOV, I., LEWIS, K. D., AMARAVADI, R. K., CHMIELOWSKI, B., LAWRENCE, H. J., SHYR, Y., YE, F., LI, J., NOLOP, K. B., LEE, R. J., JOE,

- A. K. & RIBAS, A. 2012. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*, 366, 707-14.
- STAM-POSTHUMA, J. J., VAN DUINEN, C., SCHEFFER, E., VINK, J. & BERGMAN, W. 2001. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol*, 44, 22-7.
- TITUS-ERNSTOFF, L., PERRY, A. E., SPENCER, S. K., GIBSON, J. J., COLE, B. F. & ERNSTOFF, M. S. 2005. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer*, 116, 144-9.
- TOPALIAN, S. L., SZNOL, M., MCDERMOTT, D. F., KLUGER, H. M., CARVAJAL, R. D., SHARFMAN, W. H., BRAHMER, J. R., LAWRENCE, D. P., ATKINS, M. B., POWDERLY, J. D., LEMING, P. D., LIPSON, E. J., PUZANOV, I., SMITH, D. C., TAUBE, J. M., WIGGINTON, J. M., KOLLIA, G. D., GUPTA, A., PARDOLL, D. M., SOSMAN, J. A. & HODI, F. S. 2014. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 32, 1020-30.
- TSAO, H. & NIENDORF, K. 2004. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 51, 803-8.
- UGUREL, S. 2020. SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED METASTATIC MELANOMA: THE IMPACT OF MAP KINASE PATHWAY INHIBITION AND IMMUNE CHECKPOINT INHIBITION.
- UGUREL, S., ROHMEL, J., ASCIERTO, P. A., BECKER, J. C., FLAHERTY, K. T., GROB, J. J., HAUSCHILD, A., LARKIN, J., LIVINGSTONE, E., LONG, G. V., LORIGAN, P., MCARTHUR, G. A., RIBAS, A., ROBERT, C., ZIMMER, L., SCHADENDORF, D. & GARBE, C. 2020. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*, 130, 126-138.
- UGUREL, S., ROHMEL, J., ASCIERTO, P. A., FLAHERTY, K. T., GROB, J. J., HAUSCHILD, A., LARKIN, J., LONG, G. V., LORIGAN, P., MCARTHUR, G. A., RIBAS, A., ROBERT, C., SCHADENDORF, D. & GARBE, C. 2017. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*, 83, 247-257.
- VEIEROD, M. B., WEIDERPASS, E., THORN, M., HANSSON, J., LUND, E., ARMSTRONG, B. & ADAMI, H. O. 2003. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1530-8.
- WATT, A. J., KOTISIS, S. V. & CHUNG, K. C. 2004. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*, 113, 1968-74.
- WEBER, J. 2019. Adjuvant Nivolumab Continues to Provide Superior Recurrence-Free Survival Benefit Over Ipilimumab at 3 Years in Patients with Resected Stage III or IV Melanoma. *Annals of Oncology* <https://www.esmo.org/Oncology-News/Adjuvant-Nivolumab-Continues-to-Provide-Superior-Recurrence-Free-Survival-Benefit-Over-Ipilimumab-at-3-Years-in-Patients-with-Resected-Stage-III-or-IV-Melanoma>.
- WEIDE, B., RICHTER, S., BUTTNER, P., LEITER, U., FORSCHNER, A., BAUER, J., HELD, L., EIGENTLER, T. K., MEIER, F. & GARBE, C. 2013. Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in

patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PLoS One*, 8, e81624.

- WOLCHOK, J. D., CHIARION-SILENI, V., GONZALEZ, R., RUTKOWSKI, P., GROB, J. J., COWEY, C. L., LAO, C. D., WAGSTAFF, J., SCHADENDORF, D., FERRUCCI, P. F., SMYLLIE, M., DUMMER, R., HILL, A., HOGG, D., HAANEN, J., CARLINO, M. S., BECHTER, O., MAIO, M., MARQUEZ-RODAS, I., GUIDOBONI, M., MCARTHUR, G., LEBBE, C., ASCIERTO, P. A., LONG, G. V., CEBON, J., SOSMAN, J., POSTOW, M. A., CALLAHAN, M. K., WALKER, D., ROLLIN, L., BHOORE, R., HODI, F. S. & LARKIN, J. 2017. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 377, 1345-1356.
- ZIMMER, L., APURI, S., EROGLU, Z., KOTTSCHADE, L. A., FORSCHNER, A., GUTZMER, R., SCHLAAK, M., HEINZERLING, L., KRACKHARDT, A. M., LOQUAI, C., MARKOVIC, S. N., JOSEPH, R. W., MARKEY, K., UTIKAL, J. S., WEISHAUPT, C., GOLDINGER, S. M., SONDAK, V. K., ZAGER, J. S., SCHADENDORF, D. & KHUSHALANI, N. I. 2017. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer*, 75, 47-55.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Claus Garbe und Frau Dr. Teresa Amaral für die Möglichkeit meine Promotion an der Universitäts-Hautklinik durchführen zu können und für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Auch möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen Dank aussprechen, die mich im Rahmen meines gesamten Studiums und der Anfertigung der Dissertation stets unterstützt haben.

## Veröffentlichungen

04/20

**Primary Resistance to PD-1-Based Immunotherapy—A Study in 319 Patients with Stage IV Melanoma (Amaral et al., 2020)**

- *Cancers* (Basel), 2020 Apr 22;12(4):1027. doi: 10.3390/cancers12041027.

## Eidesstaatliche Erklärung

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Hautklinik der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Sektion für Dermatologische Onkologie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. C. Garbe durchgeführt.

Die Konzeption der vorliegenden Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. C. Garbe, Sektionsleiter der Dermatologischen Onkologie und Dr. Teresa Amaral, Fachärztin für Onkologie und Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie. Herr Prof. Dr. med. Garbe hat das Manuskript kritisch kommentiert und mir Hinweise für die Korrektur gegeben.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch meine Person in Zusammenarbeit mit Olivia Seeber, Assistenzärztin der Universitätshautklinik Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Teresa Amaral eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Mir ist bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Tübingen, den 01.12.2020