

Aus der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Inaugural-Dissertation**

**Unerwünschte kardiale Nebenwirkungen unter BRAF- und  
MEK-Inhibitor-Therapie: 3-Jahres-Beobachtung einer  
heterogenen Patientengruppe mit metastasiertem Melanom**

**zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

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

**vorgelegt von**

**Bössenecker, Isabell Hanna Bertina**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Eigentler

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 04.05.2023

Meinen Eltern und meinen liebsten Freunden  
in der schweren Zeit der COVID-19-Pandemie  
binnen der Corona-Krise gewidmet.

Wir wachsen nicht, wenn die Dinge einfach sind,  
wir wachsen, wenn wir uns Herausforderungen stellen!

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1 Das maligne Melanom.....	7
1.2 Aktuelle AJCC-Klassifikation (8.Auflage, 2017) .....	9
1.3 Melanomentstehung und pharmakologische Therapiegrundlagen .....	15
1.3.1 Tumorpathogenese .....	15
1.3.2 MAP-Kinase-Signalweg .....	16
1.4 Diagnostik- und Behandlungsschemata.....	18
1.4.1 Stadiengerechte Therapieoptionen .....	18
1.4.2 Standards im Stadium III/IV bei inoperablem Melanom.....	19
1.4.3 Medikamentöse Systemtherapie mit Signaltransduktionsinhibitoren.....	21
1.5 Entwicklung von Resistenzen.....	25
1.6 Nebenwirkungen unter BRAF- und MEK-Inhibitoren.....	27
1.6.1 CTCAE-Bewertungskriterien.....	27
1.6.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	27
1.6.3 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen.....	28
1.7 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation .....	31
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>32</b>
2.1 Datenerhebung.....	32
2.2 Patientenkollektiv und Klassifikation der Variablen .....	34
2.3 Statistische Analyseverfahren.....	35
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>36</b>
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs .....	36

3.2	Analyseparameter .....	39
3.2.1	Patientencharakteristika .....	39
3.2.2	Primärtumormerkmale .....	40
3.2.3	Prognosefaktoren.....	42
3.2.4	Abbildungsübersicht .....	44
3.3	Zielgerichtete Pharmakotherapieschemata .....	51
3.3.1	First-Line-Therapie .....	51
3.3.2	Second-Line-Therapie.....	51
3.4	Dosisreduktionen und Kardiotoxizität.....	52
3.5	Unerwünschte kardiale Nebenwirkungen.....	53
3.6	Kardiolabor .....	53
3.7	Bewertung des Therapieansprechens (BOR) nach RECIST .....	56
3.7.1	RECIST-Bewertung (BOR) zielgerichteter Mono- und Kombinationstherapien.....	56
3.8	Überlebensanalysen .....	58
3.8.1	Altersverteilung im Melanom-Stadium IV .....	58
3.8.2	Patientengeschlecht .....	59
3.8.3	Lokalisation des Primärtumors .....	60
3.8.4	Histologischer Subtyp .....	60
3.8.5	Nachweis einer Ulzeration .....	61
3.8.6	Melanom-Stadium bei Erstdiagnose .....	62
3.8.7	Anzahl an Organmetastasen.....	62
3.8.8	Vorliegen von Hirn- und Lebermetastasen .....	63
3.8.9	S100-Spiegel und LDH-Wert.....	65
3.9	Einfluss von zielgerichteten Behandlungen auf das Überleben .....	67
3.9.1	Gesamtüberleben unter Erstlinien- vs. Zweitlinientherapie.....	67
3.9.2	Gesamtüberleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie.....	68
3.9.3	Progressionsfreies Überleben nach der Art der zielgerichteten Kombinationstherapie	71

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>73</b>
4.1	Zusammenschau der Ergebnisse.....	73
4.2	Patientencharakteristika .....	75
4.3	Primärtumormerkmale .....	76
4.3.1	BRAF-Mutationsstatus.....	76
4.3.2	Primärtumorlokalisation.....	77
4.3.3	Histologischer Subtyp .....	77
4.4	Prognosefaktoren .....	78
4.4.1	Anzahl an Organmetastasen und Vorliegen von Hirn- und Lebermetastasen .....	78
4.4.2	S100 und LDH .....	79
4.5	Überlebensanalysen .....	80
4.5.1	Gesamtüberleben nach Analyseparametern .....	80
4.5.2	Gesamtüberleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie.....	85
4.5.3	Progressionsfreies Überleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie.....	87
4.6	Schlussfolgerungen.....	89
4.7	Leistungen und Grenzen der vorliegenden Studie.....	91
4.7.1	Vorteile.....	91
4.7.2	Einschränkungen .....	91
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>106</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>107</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	AJCC	American Joint Committee on Cancer
	AE	Adverse event
	ALM	Akrolentiginöses Melanom
	AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>B</b>	BNP	B-natriuretisches Peptid
	BMI	Body-Mass-Index
	BOR	Best overall response
	BRAF	Humanes Protoonkogen
	Bspw.	Beispielsweise
<b>C</b>	CK-MB	Isoenzym der Kreatinkinase
	CMMR	Central Malignant Melanoma Registry in Germany
	CT	Computertomographie
	CTC	Common Toxicity Criteria
	CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
	CR	Complete response
<b>D</b>	DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
	DTIC	Dacarbazin
	D+T	Dabrafenib plus Trametinib
<b>E</b>	ERK	Extracellular-signal regulated kinases
	EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
	ESMO	European Society for Medical Oncology
	E+B	Encorafenib plus Binimetinib
<b>I</b>	IT	Immuntherapie
	IQR	Interquartilsabstand (Deskriptive Statistik)
<b>L</b>	LDH	Laktatdehydrogenase
	LK	Lymphknoten
	LLT	Lowest level term
	LMM	Lentigo-maligna-Melanom
	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

<b>M</b>	MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
	MEK	Enzym aus der Protoonkogen-Signaltransduktionskaskade
	mg	Milligramm
	MM	Malignes Melanom
	MRT	Magnetresonanztomographie
	mOS	Median overall survival
	mPFS	Median progression free survival
<b>N</b>	NCI	National Cancer Institute
	NM	Noduläres Melanom
	NRAS	Neuroblastoma RAS, humanes Protoonkogen
	NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids
<b>O</b>	OS	Overall survival
<b>P</b>	PEK	Plattenepithelkarzinom
	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
	PFS	Progressionsfreies Überleben
	PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
	PR	Partial response
<b>R</b>	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>S</b>	SD	Stable disease
	SNB	Sentinel-Node-Biopsie
	SLN	Sentinel lymph node, Sentinel-Lymphknoten
	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (1968), Superior Performing Software System (1983)
	SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
<b>T</b>	TT	Targeted Therapie
<b>U</b>	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
	UICC	Union for International Cancer Control
	ULN	Upper limit of normal
<b>V</b>	V+C	Vemurafenib plus Cobimetinib
<b>W</b>	WHO	Weltgesundheitsorganisation
<b>Z</b>	ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Abbildung des MAPK-Signalwegs und der Inhibitoren durch BRAF- und MEK-Inhibitoren. Übernommen aus: Deutsches Ärzteblatt, 2018, Dtsch Arztebl 2018; 115(20-21): [4]; DOI: 10.3238/PersDerma.2018.05.21.01, Supplement: Perspektiven der Dermatologie.....	18
Abbildung 2 Schematische Darstellung mutmaßlicher Auswirkungen von BRAF- und MEK-Inhibitoren auf zellulärer Ebene. Übernommen aus: (Ziogas et al., 2021).....	20
Abbildung 3 Resistenzmechanismen bei der zielgerichteten Therapie des malignen Melanoms. Übernommen aus: Journal Onkologie T.Sinnberg, T.Amaral, Universitäts-Hautklinik Tübingen, 2017. ....	26
Abbildung 4 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose .....	44
Abbildung 5 Patientengeschlecht.....	44
Abbildung 6 BRAF-Mutationsstatus .....	45
Abbildung 7 Primärtumorlokalisation .....	45
Abbildung 8 Histologische Subtypen .....	46
Abbildung 9 Ulzeration.....	46
Abbildung 10 T-Klassifikation nach AJCC .....	47
Abbildung 11 Spezifizierte T-Klassifikation nach AJCC.....	47
Abbildung 12 Stadium bei Erstdiagnose.....	48
Abbildung 13 Anzahl an Organmetastasen.....	48
Abbildung 14 Vorliegen von Hirnmetastasen.....	49
Abbildung 15 Vorliegen von Lebermetastasen.....	49
Abbildung 16 S100 .....	50
Abbildung 17 LDH .....	50
Abbildung 18 Überlebensanalyse Altersverteilung Melanom-Stadium IV .....	59
Abbildung 19 Überlebensanalyse Patientengeschlecht.....	59
Abbildung 20 Überlebensanalyse Primärtumorlokalisation .....	60
Abbildung 21 Überlebensanalyse histologischer Subtyp.....	61
Abbildung 22 Überlebensanalyse Ulzeration .....	61

Abbildung 23 Überlebensanalyse Organmetastasen.....	62
Abbildung 24 Überlebensanalyse Hirnmetastasen .....	63
Abbildung 25 Überlebensanalyse Lebermetastasen .....	64
Abbildung 26 Überlebensanalyse S100.....	65
Abbildung 27 Überlebensanalyse LDH.....	66
Abbildung 28 OS First-Line .....	67
Abbildung 29 OS Second-Line.....	68
Abbildung 30 Gesamtüberleben First-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie .....	70
Abbildung 31 Gesamtüberleben Second-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie ..	70
Abbildung 32 PFS 1 First-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie.....	72
Abbildung 33 PFS 2 Second-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie .....	72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8 <sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585. *Der Primärtumor kann klinisch nicht beurteilt werden. Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor.....	11
Tabelle 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8 <sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.....	12
Tabelle 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8 <sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585. ZNS: zentrales Nervensystem; LDH: Lactatdehydrogenase; (0) LDH nicht erhöht, (1) LDH erhöht. ....	12
Tabelle 4 Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8 <sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585. ....	13
Tabelle 5 Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8 <sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585. ....	14
Tabelle 6 Übersicht Patientencharakteristika, Primärtumormerkmale, Prognosefaktoren.....	36
Tabelle 7 Targeted Therapie in First-Line .....	51
Tabelle 8 Targeted Therapie in Second-Line.....	52
Tabelle 9 Dosisreduktionen unter First-Line/Second-Line und Kardiotoxizität .....	53
Tabelle 10 Schweregradeinteilung der Hyperkaliämie unter Targeted Therapie .....	54
Tabelle 11 Schweregradeinteilung der Hypokaliämie unter Targeted Therapie .....	54
Tabelle 12 Schweregradeinteilung der Hypercalcämie unter Targeted Therapie.....	54
Tabelle 13 Schweregradeinteilung der Hypocalcämie unter Targeted Therapie.....	55

Tabelle 14 Bewertung des Therapieansprechens (BOR) nach RECIST.....	56
Tabelle 15 RECIST-Bewertung (BOR) First-Line Therapieansprechen unter Kombi- und Monotherapie .....	57
Tabelle 16 RECIST-Bewertung (BOR) Second-Line Therapieansprechen unter Kombi- und Monotherapie .....	57
Tabelle 17 Gesamtüberleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie.....	69
Tabelle 18 PFS nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie.....	71

# 1 Einleitung

## 1.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der von pigmentproduzierenden Melanozyten ausgeht. Bei der Melanogenese wird das Pigment Melanin gebildet, welches die Hautfarbe und die Braunfärbung gutartiger Nävi determiniert. Die unkontrollierte Proliferation von Pigmentzellen, die vorwiegend in der Cutis lokalisiert sind, ist ursächlich für die Entstehung eines kutanen Melanoms. Melanozyten können in vielen Organen des Körpers vorkommen, weswegen sowohl die Haut, als auch die Schleimhäute betroffen sein können. Klinisch seltener beschrieben sind Aderhautmelanome sowie meningeale Melanome. (DiemMatthews et al., 2017, Diem et al., 2016)

Eine frühe Metastasierung ist sowohl lymphogen als auch hämatogen möglich. Wichtig sind deswegen eine möglichst rasche Diagnose, eine ideale patientenindividuelle Behandlung sowie eine optimale Nachsorge. (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019)

Gegenwärtig gibt es zahlreiche Erklärungsansätze in der Fachliteratur über ursächliche Risikofaktoren mit der Folge der Entstehung eines malignen Melanoms. Aus ätiologischer Sicht sind multifaktoriell bedingte Abläufe unabweislich. Bedeutende Risiken stellen die Anzahl der kongenitalen ebenso wie die der erworbenen atypischen Nävuszellnävi am Integument, eine positive Familienanamnese genauso wie die genetische Veranlagung dar. Das Risiko für Zweitmelanome steigt bei Hautkrebspatienten bedeutsam an. (Ribero et al., 2016)

Ausschlaggebend für die Entstehung eines Melanoms ist auch die Exposition gegenüber solarer und künstlicher UV-Strahlung. Insbesondere die hohe kurzzeitige Exposition, mit der Folge eines Sonnenbrandes, führt zur Risikosteigerung. Die erhöhte Anzahl erworbener Nävi aufgrund häufiger UV-Exposition im Kindesalter scheint einen großen Einfluss auf die Entstehung eines Melanoms zu haben. (Colantonio et al., 2014)

Anhand unterschiedlicher Hautreaktionen auf UV-Licht sind sechs verschiedene Hauttypen nach dem amerikanischen Arzt Thomas Fitzpatrick definiert: Personen mit blonden oder roten Haaren und mit blasser Haut (Pigmenttyp I) neigen zu

Sonnenbränden. Ein heller Hautton mit geringer UV-Lichtverträglichkeit ist demnach einem erhöhten Melanomrisiko gegenüber dunkleren Hauttypen ausgesetzt. Neben genetischen Risikofaktoren sind Adipositas, sozioökonomischer Status und Lebensstil in der Risikoberechnung nicht zu vernachlässigen. (Ribero et al., 2016, Jiang et al., 2015)

Weltweit tritt das maligne Melanom, umgangssprachlich schwarzer Hautkrebs, immer öfter auf. Alle Altersgruppen können betroffen sein. Überwiegend erkranken Jahrgänge mittleren Alters daran. Tumorerkrankungen im jungen Erwachsenenalter sind deutlich seltener, dennoch gehört das Melanom zu den am häufigsten diagnostizierten Krebsarten bei jungen Patienten. (Matthews et al., 2017)

Von allen Krebsneuerkrankungen entfallen 4,5% auf das maligne Melanom. Seit einigen Jahrzehnten vervielfacht sich die Inzidenz bei beiden Geschlechtern. Die Entwicklung ist unabsehbar. Bereits vor einigen Jahren erkrankten allein in Deutschland über 20 000 Personen/Jahr am malignen Melanom der Haut. Frauen und Männer waren in etwa gleich häufig betroffen, wobei das durchschnittliche Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt rechnerisch bei 64 Jahren liegt. Im Durchschnitt erkranken Frauen 8 Jahre früher als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 60 Jahren. Die höchste Mortalität und Metastasierungsrate aller Hauttumoren weist das maligne Melanom auf. Jährlich versterben in Deutschland einige tausende Menschen am schwarzen Hautkrebs. (Ferlay et al., 2013, Gordon and Rowell, 2015, 2017)

Trotz der drastischen Zunahme an Neuerkrankungen fällt der Anstieg der Mortalität unverkennbar geringer aus. Demzufolge kann eine entsprechende Stabilisierung der Mortalitätsraten angenommen werden. Ursachen der relativen Stabilisierung der Sterblichkeit und die damit verbundene Verlängerung an Überlebenszeit liegt zum einen an der verbesserten Frühdiagnostik mit der Etablierung der Hautkrebsvorsorge zum anderen auch an neuen zielgerichteten Therapieansätzen. (Michael Shaughness, 2018)

Weiterhin ist die Prognose und das damit verbundene Gesamtüberleben abhängig vom histologischen Subtyp. Superfiziell spreitende Melanome (SSM), noduläre Melanome (NM), Lentigo-maligna-Melanome (LMM) und akrolentiginöse Melanome (ALM) sind Formen des schwarzen Hautkrebses unterschiedlicher Klinik. Die Gruppe der mukosalen Melanome ist im Vergleich zu kutanen malignen Melanomen wesentlich seltener vertreten. (Ward et al., 2017) Aderhautmelanome, meningeale Melanome und

amelanotische maligne Melanome (AMM) kommen ebenfalls weniger häufig vor. (Matthews et al., 2017) Unter den Patientenfällen mit bezeichnender Angabe ist das superfiziell spreitende Melanom der häufigste Subtyp (66%), gefolgt vom nodulären Melanom (16%) und dem Lentigo-maligna-Melanom (12%). Das akrolentiginöse Melanom ist in der weißen Bevölkerung selten (5%). (Rastrelli et al., 2014) Ferner unterscheiden sich die Subtypen histopathologisch wie klinisch. Infolgedessen sind bei einem Befund das Erscheinungsbild, die Prädilektionsstelle, die Art des Wachstums und die Neigung zur Metastasierung zu bewerten. (Rastrelli et al., 2014) Entsprechend der Beurteilung haben die Melanomtypen eine ungleiche Prognose, die sowohl für das noduläre Melanom als auch für das akrolentiginöse Melanom am schlechtesten ausfällt. (Ward et al., 2017)

Das kutane maligne Melanom tritt am häufigsten am Rumpf (33%) auf. Die oberen und unteren Extremitäten sind zu 24% bzw. 22% betroffen. Besonders betroffen sind vor allem Körperregionen, die einer hohen Sonnenexposition ausgesetzt sind. Bei Frauen entwickeln sich Melanome vorwiegend an der unteren Extremität. Hauptsächlich der Rumpf, insbesondere der Rücken, sind beim männlichen Geschlecht vom schwarzen Hautkrebs betroffen. Nichtsdestotrotz können andere Körperstellen erkranken, auch solche die kaum oder keiner Sonnenstrahlung exponiert sind. (Kraywinkel et al., 2014)

## 1.2 Aktuelle AJCC-Klassifikation (8.Auflage, 2017)

Zur Einschätzung der Prognose, zur Therapieplanung und -einleitung sowie zur optimalen Nachsorge ist eine Beurteilung der Karzinomausbreitung notwendig. Ebenso ist die Einordnung der Tumorerkrankung nach einer validierten Klassifikation wichtig.

Die Diagnose in einem frühen Stadium der Krankheit ist mitunter auf die Durchführung von Hautkrebsscreenings zurückzuführen. Die Mehrzahl aller invasiven malignen Melanome wird im Stadium I, einem anfänglichen UICC-Stadium, diagnostiziert. Die Inzidenz für Lentigo maligna und UICC-Stadium-I-Melanome nimmt für Frauen und Männer gleichermaßen signifikant zu, ohne eine bisher bemerkbare Abnahme der Inzidenz fortgeschrittener Stadien. (Friedrich, S., Kraywinkel, K. Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Onkologe* 24, 447–452 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0384-1>)

Vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung sind für Stadium-I-Patienten keine relevanten Einschränkungen der Überlebenschance feststellbar. Der Prozentsatz der Patienten im Stadium II, die überleben, sinkt für die nächsten 5 Jahre auf 90% und für weitere 5 Jahre auf 84%. Mit dem Progress der Erkrankung liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei Patienten im Stadium III bei 77% und das 10-Jahres-Überleben bei 69%. (Gershenwald et al., 2017) In fortgeschrittenen Tumorstadien verschlechtert sich die Prognose rapide. (Kraywinkel et al., 2014)

Die klinisch-pathologische Einteilung des Primärtumors ist wichtig, um diagnostische und therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Gleichzeitig ermöglicht eine einheitliche Klassifikation der Stadien die Realisierung und Vergleichbarkeit von klinischen Studien. Die TNM-Klassifikation der AJCC ist eine weltweit anerkannte Methode zum Staging von Melanomen. Wesentlich sind die fortwährende Überprüfung und Aktualisierung der AJCC-Klassifikation. Definiert sind derzeit 4 Stadien mit einer unterschiedlichen Anzahl an Subgruppen. (Gershenwald et al., 2017)

Grundlage der aktuellen achten Version aus dem Jahr 2017 ist die Datenauswertung von mehr als 46.000 Melanompatienten im Stadium I-III. Hinzukommen Angaben von rund 10.000 Patienten mit einer Stadium-IV-Diagnose. Letztere stammen aus einer Datenbank der vorherigen siebten AJCC-Ausgabe. Die Patientendaten wurden bezüglich des Krankheitsstadiums ausgewertet und die damit verbundene Überlebenschance analysiert. (Gershenwald et al., 2017)

Entsprechend der S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms sollte die neuste Ausgabe der AJCC-Klassifikation (2017) allgemeine Gültigkeit für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms haben. (S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019)

Die vertikale Tumoreindringtiefe in Millimetern definiert nach Breslow, ebenso wie das Vorhandensein einer Ulzeration (T) sind gemäß der TNM-Klassifikation von größter Wichtigkeit für die Prognose. Berücksichtigt werden außerdem betroffene regionale Lymphknoten (N) sowie darstellbare Fernmetastasen (M). Für die M-Klassifikation sind die anatomische Lokalisation der Metastasen im Körper und die Höhe der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) entscheidend. Ergänzend ist in der achten Ausgabe für jede M1-Unterkategorie ein Serum-LDH-Spiegel definiert. (Gershenwald et al., 2017) Eine

erhöhte LDH steht prognostisch für eine geringere Überlebenschance im fernmetastasierten Stadium. Die Überlebensraten bei erhöhter Lactatdehydrogenase verringern sich um mehr als die Hälfte gegenüber denen mit normwertiger LDH im Blutserum. (Wang et al., 2004)

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585. \*Der Primärtumor kann klinisch nicht beurteilt werden. Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor.

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzerationsstatus
Tis (Melanoma in situ)		Melanoma in situ, keine Tumordinvasion
Tx	keine Angabe	nicht zutreffend*
T1	≤1.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T1a	<0.8 mm	ohne Ulzeration
T1b	<0.8 mm	mit Ulzeration
	0.8-1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0-2.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T2a	>1.0-2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0-2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	mit Ulzeration

Tabelle 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

N-Klassifikation	Anzahl metastasierter Lymphknoten	In-Transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Lokale Lymphknoten nicht bewertet (z.B. SLN-Biopsie nicht durchgeführt, lokale LK zuvor aus einem anderen Grund entfernt)	nein
N0	keine lokalen LK-Metastasen	nein
N1	1 LK befallen oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne befallenen LK	
N1a	1 mikroskopische Metastase , klinisch okkult	nein
N1b	1 LK klinisch detektiert	nein
N1c	kein befallener LK	ja
N2	2-3 LK oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit 1 befallenen LK	
N2a	2-3 mikroskopische Metastasen, klinisch okkult, SNB	nein
N2b	2-3 LK-Metastasen, mind. 1 davon klinisch detektiert	nein
N2c	1 LK klinisch okkult oder klinisch nachweisbar	ja
N3	4 LK befallen oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit $\geq 2$ befallenen LK oder LK-Konglomerat mit/ohne In-Transit, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	4 mikroskopische LK-Metastasen, klinisch okkult, SNB	nein
N3b	4 mikroskopische LK-Metastasen, mind. 1 klinisch nachweisbar oder LK-Konglomerat	nein
N3c	$\geq 2$ LK-Metastasen, klinisch okkult oder nachweisbar und/oder Auftreten beliebig vieler verbackener Knoten	ja

Tabelle 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 2017, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585. ZNS: zentrales Nervensystem; LDH: Lactatdehydrogenase; (0) LDH nicht erhöht, (1) LDH erhöht.

M-Klassifikation	Lokalisation	LDH Wert
------------------	--------------	----------

M0	kein Nachweis von Fernmetastasierung	nicht zutreffend
M1	Nachweis von Fernmetastasierung	
M1a	Fernmetastasierung von Haut, Weichteile inklusive Muskeln und/oder nicht-regionalen Lymphknoten	
M1a(0)		nicht erhöht
M1a(1)		erhöht
M1b	Lungenmetastasen mit oder ohne Erkrankungen aus M1a-Stadium	
M1b(0)		nicht erhöht
M1b(1)		erhöht
M1c	Viszerale Fernmetastasen ohne ZNS-Beteiligung mit/ohne Erkrankungen aus dem M1a- oder M1b-Stadium	
M1c(0)		nicht erhöht
M1c(1)		erhöht
M1d	Fernmetastasen innerhalb des ZNS mit/ohne Erkrankungen aus den M1a-, M1b- oder M1c-Stadium	
M1d(0)		nicht erhöht
M1d(1)		erhöht

Tabelle 4 Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0

	T4a		
IIC	T4b	N0	M0
III	jedes T	≥ N1	M0
IIIA			
IIIB			M0
IIIC			M0
IIID			M0
IV	jedes T, Tis	jedes N	M1

Tabelle 5 Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms, übernommen aus: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III			
IIIA	T1a/b - T2a	N1a oder N2a	M0
IIIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T0</li> <li>▪ T1a/b - T2a</li> <li>▪ T2b/T3a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N1b, N1c</li> <li>▪ N1b/c oder N2b</li> <li>▪ N1a-N2b</li> </ul>	M0
IIIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T0</li> <li>▪ T1a - T3a</li> <li>▪ T3b/4a</li> <li>▪ T4b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N2b, N2c, N3b oder N3c</li> <li>▪ N2c oder N3a/b/c</li> <li>▪ jedes N ≥ N1</li> <li>▪ N1a-N2c</li> </ul>	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

### 1.3 Melanomentstehung und pharmakologische Therapiegrundlagen

#### 1.3.1 Tumorpathogenese

Das maligne Melanom, eine Neoplasie, ist eine irreguläre Gewebsansammlung körpereigener und entarteter Zellen, welche sich ungebremst und unkontrolliert vermehren können. In derartig veränderten Zellverbänden liegen Regulationsstörungen der Zellphysiologie vor. Die Zellhomöostase ist aufgehoben. Das Gleichgewicht zwischen Proliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose der Gewebsmasse ist nicht mehr gegeben. (Regad, 2013)

Veränderungen in der Autonomie von Wachstumssignalen, hinzukommend das uneingeschränkte Replikationspotential, die Umgehung der Apoptose ebenso wie die Immunevasion sind nach Hanahan und Weinberg für das maligne Tumorwachstum verantwortlich. (Hanahan and Weinberg, 2011)

Ist das Stammzellwachstum und deren Differenzierung zu Melanozyten gestört, beispielhaft durch die pathologische Aktivierung oder Inaktivierung spezifischer Zellzyklus-Regulatorgene, tragen jene letztlich maßgeblich zur Bildung eines malignen Melanoms bei. Vererbte Mutationen im Genom oder Exposition gegenüber Karzinogenen, wie zum Beispiel UV-Strahlung, aktivieren zellwachstumsrelevante Signalwege und führen damit zur ungehinderten Zellteilung. (Regad, 2013)

Bedeutsam für die Entstehung eines Melanoms, dessen Progression und Metastasierungsverhalten sind unterschiedliche Mutationen, welche eine andauernde Aktivität der MAPK-Kaskade begünstigen. Die häufigste genetische Veränderung von metastasierten kutanen Melanomen stellt mit rund 45% die Mutation im BRAF-Gen dar. Das humane Gen BRAF codiert für das Protein B-Raf, welches in der RAS-RAF-Signalkaskade am physiologischen Wachstum und Überleben von Zellen wesentlich beteiligt ist. Mutierte Formen können die genannte Signalkaskade pathologisch überaktivieren. Resultat ist ein unkontrolliertes Tumorwachstum. (Amaral et al., 2017a)

### 1.3.2 MAP-Kinase-Signalweg

Die Prüfung neuartiger zielgerichteter Therapieansätze gegen genetisch veränderte Phosphotransferasen stellt seit einigen Jahren einen bedeutenden Forschungsanteil der dermatologischen Onkologie dar. Die bestehenden Behandlungsschemata aus Chemo- und Immuntherapien des malignen Melanoms konnten aufgrund jüngerer molekularbiologischer Erkenntnisse optimiert werden. Ein detailliertes molekularbiologisches Wissen über Tumorzellen ist Voraussetzung zur Weiterentwicklung wirkungsvoller Medikamente und bestehender Therapien in der Behandlung des malignen Melanoms. Das Verstehen von intrazellulären Signalwegen ist enorm wichtig, um eine optimale Antitumorwirkung zu erzielen und dabei Nebenwirkungen und Toxizitäten möglichst gering zu halten. (Menzies and Long, 2014)

Hierfür bedeutend ist das verbesserte Verständnis über die enorme Relevanz des MAPK-Signalwegs für die Tumorentstehung, speziell für das maligne Melanom. (Menzies and Long, 2014)

Der für viele Tumoren wesentliche und besonders für das maligne Melanom relevante MAP-Kinase-Signalweg umfasst eine Reihe mehrstufiger Signalkaskaden. Diverse Faktoren können diesen Pathway aktivieren. Letztlich führt die Abfolge über drei heterogene Wege zur Signalantwort und ist schlussendlich an der Regelung physiologischer Zellabläufe wie der Differenzierung, Proliferation sowie der Apoptose beteiligt. (Amaral et al., 2017b)

Das Protein RAS wird über die extrazelluläre Bindung von diversen Wachstumsfaktoren an Rezeptortyrosinkinasen, welche dimerisieren, phosphoryliert und somit aktiviert. Dadurch werden nachgeschaltete Proteine wie RAF und PI3K stimuliert, die wiederum die MAP-Kinasen MEK einschalten. Es folgt eine Phosphorylierung von ERK, die nach heutigem Stand einzige nachweisliche Substanzen von MEK-Kinasen sind. Über diese sogenannte ERK1/ERK2-Kaskade wird wiederum die Transkription im Zellkern verschiedener Gene gesteuert. Eine erhöhte Aktivität von MAP-Kinase-Phosphatasen üben unter anderem über die Inhibition von ERK einen negativen Feedback-Mechanismus aus. (Amaral et al., 2017b)

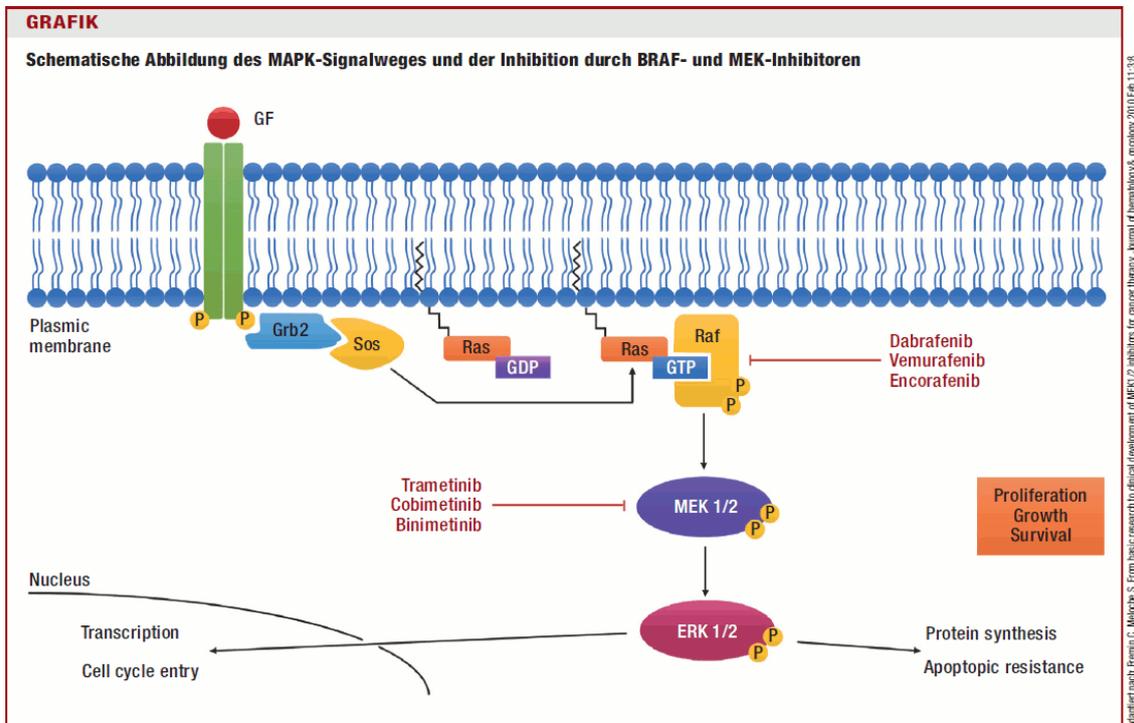
Spezielle Kinasen, sogenannte Phosphotransferasen, phosphorylieren Proteine an Serin-, Threonin- oder Tyrosin-Resten. RAF und MAPK sind Serin-Threonin-selektive

Proteinkinasen. MEK ist eine Tyrosin-Threonin-Kinase. Die drei Serin-Threonin-Kinasen A-Raf, B-Raf und C-Raf bilden die humane RAF-Familie. (Hagemann u. Rapp, 1999, Marais et al., 1997). RAS aktiviert die genannten Kinasen. B-RAF wird allein durch die Bindung an RAS aktiviert, während A-RAF und C-RAF weitere Signale erfordern. MEK ist der gemeinsame Effektor, wobei MEK entscheidend durch B-RAF stimuliert wird. (Wan et al., 2004). Aktivierende Mutationen in B-RAF bewirken eine fortwährende Stimulation der MAPK-Kaskade. Die andauernde Aktivität des MAPK-Signalwegs übermutierte Kinasen ist für die Entstehung des malignen Melanoms, dessen Progression und Metastasierung verantwortlich. (Amaral et al., 2017b)

Das Protoonkogen B-RAF ist in mutierter Form bei einigen Karzinomen nachweisbar. Zu Beginn der 2000er Jahre berichteten Davies H. et al. als Erste von der aktivierenden BRAF-Mutation. (Davies et al., 2002) Bei der Mehrheit der Hautkrebspatienten liegt eine V600E-Mutation vor. Die Aminosäure Valin ist durch Glutamat an Position 600 substituiert. Ausschließlich in annähernd 5% der Fälle handelt es sich um einen Basenaustausch von Valin durch Lysin. Man spricht von einer sogenannten V600K-Mutation. Andere seltene Varianten einer somatischen Punktmutation stellen die Substitution von Valin durch Aspartat (V600D) oder Arginin (V600R) dar. (Amaral et al., 2017b)

Entscheidend bei der Pathogenese des malignen Melanoms sind mehrere erworbene Mutationen von Körperzellen im Proteinkinase-Signalweg. Therapeutisch bedeutsam ist die BRAF-V600-Mutation und die damit verbundene Entwicklung zielgerichteter Therapien mit Kinaseinhibitoren.

Abbildung 1 Schematische Abbildung des MAPK-Signalwegs und der Inhibitoren durch BRAF- und MEK-Inhibitoren. Übernommen aus: Deutsches Ärzteblatt, 2018, Dtsch Arztebl 2018; 115(20-21): [4]; DOI: 10.3238/PersDerma.2018.05.21.01, Supplement: Perspektiven der Dermatologie.



## 1.4 Diagnostik- und Behandlungsschemata

### 1.4.1 Stadiengerechte Therapieoptionen

Primär soll sowohl bei klinischem Verdacht als auch bei der histologischen Diagnose eines malignen Melanoms oder einer präinvasiven Vorläuferläsion eine vollständige Resektion erfolgen, um ein fortschreitendes invasives Wachstum zu verhindern.

Abhängig vom histologischen Subtyp des malignen Melanoms, dem Stadium der Tumorerkrankung, dem Allgemeinzustand und von weiteren Diagnosen des Patienten können divergente Therapieansätze in Erwägung gezogen werden.

Unterschieden wird zwischen lokalen Therapien, wie einer Operation oder Bestrahlung, und systemischen Behandlungen. Medikamentöse Systemtherapien umfassen unter anderem immunonkologische Behandlungen, zielgerichtete Substanzen und Chemotherapeutika. Um ein Rezidiv zu verhindern oder zeitlich zu verzögern, kann unterstützend eine adjuvante Behandlung angewandt werden. (Garbe et al., 2016)

Regional- und Fernmetastasen stellen die Indikation für eine systemische Therapie dar. Wesentliche Ziele systemischer Therapien sind die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens. Chemotherapien verzeichnen wenig Erfolge beim Langzeitüberleben. Mit dem Einsatz von Immuntherapien und zielgerichteten Medikamenten konnte das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden. Von Bedeutung für eine gesteigerte Lebensqualität ist die Reduktion der Tumorlast sowie tumorbedingter Symptome. (Garbe et al., 2019)

#### 1.4.2 Standards im Stadium III/IV bei inoperablem Melanom

Laut S3-Leitlinie sollte ab dem Stadium IIIB auf Mutationen wie BRAF, NRAS bei BRAF Wildtyp sowie c-KIT bei ALM und Schleimhautmelanomen untersucht werden. BRAF-, NRAS- und c-KIT-Mutationen führen zu einer aktivierenden Signalübertragung im RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg, welche therapeutisch durch spezifische Inhibitoren blockiert werden kann. (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019)

Für die Therapie des malignen Melanoms stehen derzeit und zukünftig neue, wirksame Medikamente zur Verfügung, die gezielt die Mutationen aktivierender Onkogene inhibieren. Für die Gabe dieser Medikamente ist der molekulargenetische Nachweis einer entsprechenden Mutation notwendig. Derzeit werden zielgerichtete Therapien bei Patienten im Stadium der Fernmetastasierung, bei chirurgisch nicht-resezierbaren Tumoren oder adjuvant eingesetzt. (Garbe et al., 2011, Garbe et al., 2016)

Das am häufigsten mutierte Onkogen BRAF ist bei beinahe 50% der Primärmelanome nachweisbar. (Goel et al., 2006) Liegt eine BRAF-Mutation ist eine NRAS-Mutation selten. Bei rund 15% der malignen Melanome lässt sich eine aktivierende NRAS-Mutation nachweisen. (Ivanova et al., 2012) Bei circa 5% der akralen Melanome sowie Schleimhautmelanome findet sich eine aktivierende c-KIT-Mutation. (Carvajal et al., 2011) Im Rahmen der Diagnostik sollten BRAF, NRAS und cKIT getestet werden.

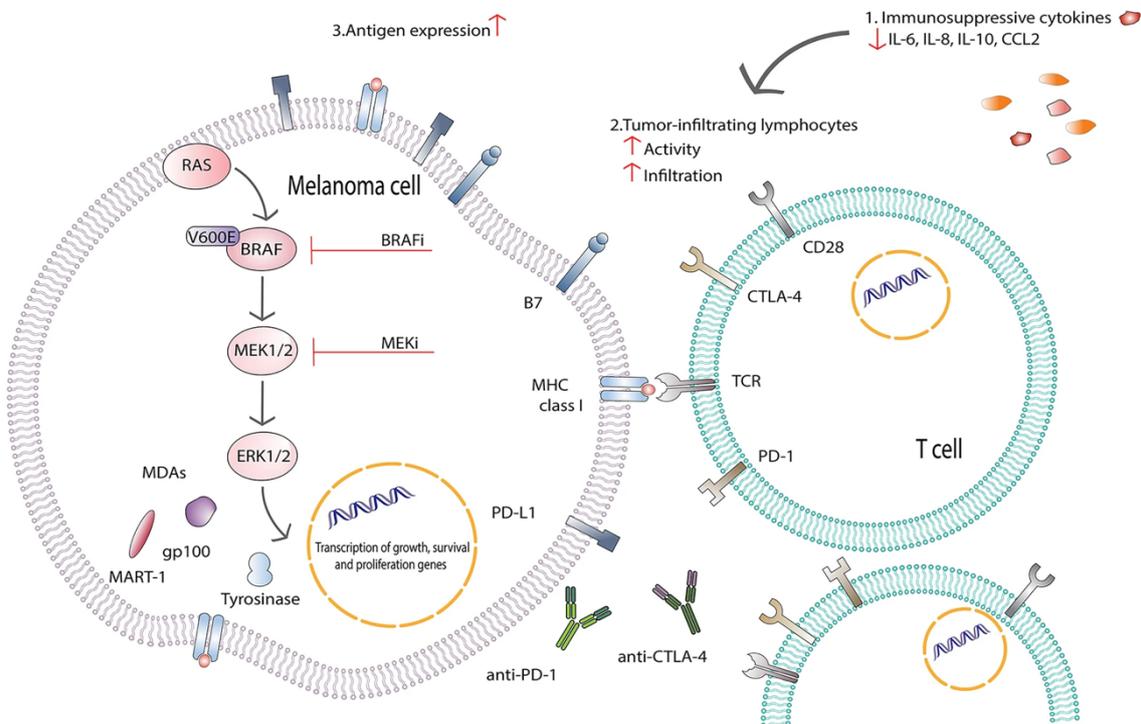
Aktuelle Leitlinien der ESMO und AWMF empfehlen zu derzeitigen Erstlinien-Behandlungsstandards von kutanen Melanomen, unabhängig vom BRAF-Status, eine Immuntherapie (Anti-PD1-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie PD-1-

Blockade plus CTLA-4-Blockade). (Eigentler, 2019, Michielin et al., 2019) Bei NRAS-mutierten Melanomen oder Patienten mit nachgewiesener cKIT-Mutation gehört die Immuntherapie derzeit ebenso zur Therapie der ersten Wahl. (Dummer et al., 2017, Michielin et al., 2019)

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

In Studien ist eine Wirksamkeit von MEK-Inhibitoren bei Patienten mit nachgewiesener NRAS-Mutation beschrieben. Binimetinib zeigte im Vergleich zu Dacarbazin ein verbessertes PFS und kann somit als Zweitlinientherapie verordnet werden. Bei Patienten mit cKIT-Mutationen können cKIT-Inhibitoren wie Imatinib oder Nilotinib in zweiter Linie Verwendung finden. (Guo et al., 2017, Michielin et al., 2019, Eigentler, 2019)

Abbildung 2 Schematische Darstellung mutmaßlicher Auswirkungen von BRAF- und MEK-Inhibitoren auf zellulärer Ebene. Übernommen aus: (Ziogas et al., 2021).



### 1.4.3 Medikamentöse Systemtherapie mit Signaltransduktionsinhibitoren

Die Langzeitprognose für Patienten mit fernmetastasiertem Melanom hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Mit der Entwicklung von Immuntherapien und zielgerichteten Wirkstoffen konnten die therapeutischen Möglichkeiten für die Behandlung eines invasiven Melanoms revolutioniert werden. (Garbe et al., 2016)

Gegen die BRAF-Mutation zielgerichteten Hemmstoffe wie Dabrafenib (Tafinlar<sup>R</sup>), Vemurafenib (Zelboraf<sup>R</sup>) und Encorafenib (Braftovi<sup>R</sup>) finden mittlerweile teilweise sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit den folgenden MEK-Inhibitoren Trametinib (Mekinist<sup>R</sup>), Cobimetinib (Cottelic<sup>R</sup>) sowie Binimetinib (Mektovi<sup>R</sup>) Verwendung in der klinischen Behandlung von Patienten mit metastasiertem Melanom. (Chapman et al., 2017) Insbesondere Patienten mit lokal fortgeschrittenem, chirurgisch nicht-resezierbarem Melanom profitieren von den neuen systemischen Wirkstoffklassen. (Garbe et al., 2016)

Von der EMA wurde Vemurafenib als erster selektiver BRAF-Inhibitor zugelassen. Vemurafenib wird zwei Mal täglich mit einer Standarddosis von 960 mg oral verabreicht. Die Zulassungsstudie BRIM3 zeigte ein verlängertes PFS und OS der Patienten unter Vemurafenib verglichen mit der intravenösen Gabe von Dacarbazin (1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) alle drei Wochen. Therapieerfolge mit hohen Ansprechraten unter Targeted Therapie konnten bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen werden. Bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignen Melanom ist ein hoher prozentualer Anteil verzeichnet, bei denen die Behandlung Wirkung zeigte. Unter Vemurafenib-Monotherapie sind 48,4% vs. Dacarbazin 5,5% dokumentiert. Die Ergebnisse der Follow-up-Analyse bestätigen den langfristigen Behandlungserfolg mit einem PFS von 6,86 Monaten mit Vemurafenib gegenüber 1,64 Monaten mit dem Chemotherapeutikum Dacarbazin. Das mOS betrug für Vemurafenib 13,6 Monate; für die Therapie mit Dacarbazin sind 9,7 Monate beschrieben. (Chapman et al., 2017, McArthur et al., 2014)

In der multizentrischen, randomisierten, doppelverblindeten und placebokontrollierten Phase-III-Studie coBRIM (GO28141) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus Vemurafenib und dem MEK-Inhibitor Cobimetinib im Vergleich zur

Monotherapie mit Vemurafenib bei therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation geprüft und belegt. (Larkin et al., 2014b)

Die empfohlene Dosis von Cobimetinib beträgt 60 mg à drei Tabletten zu je 20 mg einmal täglich und wird in einem Zyklus von 28 Tagen eingenommen. Bis jetzt ist der MEK-Inhibitor Cobimetinib ausschließlich in Kombination mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib zur Behandlung eines fortgeschrittenen Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Das PFS unter Vemurafenib plus Placebo vs. Vemurafenib plus Cobimetinib beträgt 12,3 Monate gegenüber 7,2 Monate bei Ansprechraten von 69,6% im Vergleich zu 50% über einen Zeitraum von 13 bzw. 9,2 Monaten. Basierend auf den aktuellen Daten der Medikamenteneffektivität liegt das mediane OS der Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib bei 22,3 Monaten vs. 17,4 Monaten für die Monotherapie mit Vemurafenib. Die Kombinationstherapie zeigte ebenfalls eine Überlegenheit hinsichtlich des OS sowohl nach einem Jahr 75% vs. 64% als auch nach zwei Jahren 48% vs. 38%. (Larkin et al., 2014b)

Nachbeobachtungsdaten oben genannter Studie zeigen, dass Patienten, die zuvor mit keinem BRAF-Hemmer therapiert wurden, unter Vemurafenib und Cobimetinib im Median die nachfolgenden zwei Jahre (28,5 Monate) überlebten. (Ribas et al., 2020)

Von der MAPK-Inhibition profitieren überwiegend Patienten mit niedrigen LDH-Werten. Übereinstimmende Ergebnisse sind in der Phase-Ib-Studie BRIM7 (NO25395) beschrieben. (Lewis K et al., 2015)

Ein weiterer zugelassener BRAF-Inhibitor zur Behandlung des malignen Melanoms ist Dabrafenib, welcher zwei Mal täglich mit einer Dosis von 150 mg per os eingenommen wird. Die randomisierte und unverblindete Phase-III-Zulassungsstudie BREAK-3 vergleicht die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Dabrafenib in Gegenüberstellung zu Dacarbazin bei Patienten im fortgeschrittenen Melanomstadium III und IV mit vorliegender BRAF-V600-Mutation. Per Zufallsprinzip wurden Patienten mit einem zuvor nicht behandelten metastasierten Melanom einer Behandlung mit Dabrafenib oder Dacarbazin zugeteilt. Bei Patienten, die unter dem genannten Chemotherapeutikum einen Krankheitsprogress erlitten, bestand die Möglichkeit des Übertritts in den Dabrafenib-Arm. Dabrafenib zeigte eine deutliche Überlegenheit sowohl

bezüglich des PFS, welches 5,1 Monate für Dabrafenib und 2,7 Monate für Dacarbazin beträgt, als auch des OS von 15,6 vs. 8,2 Monaten bei einer Gesamtansprechrates von 93% vs. 24%. Die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben zeigen, dass 45% der mit Dabrafenib behandelten Patienten zwei Jahren später noch am Leben waren. (Hauschild et al., 2012) Die Studienauswertung nach zwei Jahren Nachbeobachtung zeigt für den Dabrafenib-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 20 Monaten im Vergleich zu 15,6 Monaten der Dacarbazin-Gruppe. (Hauschild A et al., 2014)

Seit einigen Jahren ist der MEK-Inhibitor Trametinib mit einer Dosis von 2 mg einmal täglich oral auf dem Arzneimittelmarkt für das BRAF-mutierte Melanom zugelassen. Das Therapeutikum hat als erster MEK-Hemmer bei vertretbarer Verträglichkeit eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten gezeigt.

Das Sicherheitsprofil von Trametinib wurde in der Phase-III-METRIC-Studie MEK114267 dem einer Chemotherapie (Dacarbazin, 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 3 Wochen oder Paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) gegenübergestellt, verglichen und geprüft. Patienten mit Tumorprogress unter Chemotherapie war ein Wechsel in den Trametinib-Arm möglich. Das mPFS ergab 4,8 Monate für Trametinib und 1,5 Monate unter Chemotherapie bei Gesamtansprechrates von 22% vs. 8%. (Robert et al., 2019)

Zur Gegenüberstellung der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib mit einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie existieren zwei große Phase-III-Studien. In der COMBI-d-Studie dient Dabrafenib als Vergleichsarm, wobei in der COMBI-v-Studie Vemurafenib zum Vergleich herangezogen wird. Sowohl in der COMBI-d- (Dabrafenib plus Trametinib vs. Dabrafenib) als auch in der COMBI-v-Studie (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib) kann die Überlegenheit der Kombination eindrücklich bewiesen werden. In der COMBI-d-Studie war das PFS der Kombinationstherapie über 2 Monate länger als unter Monotherapie, 11 vs. 8,8 Monate, bei Ansprechrates von 67% vs. 51% über einen Zeitraum von 12,9 vs. 10,6 Monaten. Das mOS lag bei 25,1 Monaten im Vergleich zu 18,7 Monaten. Zudem zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebensrate unter der Kombinationstherapie. Nach zwei Jahren waren noch 52% der Patienten im Kombinations-Arm am Leben vs. 43% in der Monotherapie-Gruppe, nach drei Jahren 44% vs. 32%. (Long et al., 2015)

Ein Langzeit-Update der COMBI-d-Studie untersuchte, welche Patienten besonders von der dualen MAPK-Inhibition profitierten. Patienten mit normwertiger LDH sowie einer Metastasierung in weniger als drei Organsysteme hatten den größten Nutzen von der Therapie mit 3-Jahres-PFS-Raten von 38%. Weiterhin lebten 62% der Patienten nach 3 Jahren. Patienten mit erhöhter LDH und einer Metastasierung in mehr als drei Organe hatten dagegen nur eine 3-Jahres-PFS-Rate von 13% und eine 3-Jahres-OS-Rate von 25%. (Long et al., 2015)

Die zielgerichtete Kombinationstherapie aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem MEK-Inhibitor Binimetinib wurde in der COLUMBUS-Studie untersucht, eine zweiteilige randomisierte Phase-III-Studie. In der ersten klinischen Prüfung wird in drei Behandlungsgruppen die Effektivität und Sicherheit der oral verabreichten Systemtherapie aus Encorafenib 450 mg einmal täglich und Binimetinib 45 mg zweimal täglich mit der Monotherapie aus Vemurafenib 960 mg zweimal täglich beziehungsweise mit Encorafenib 300 mg täglich verglichen. Nachfolgend wird die niedrigere Dosierung von Encorafenib 300 mg zweimal täglich plus Binimetinib 45 mg einmal täglich der Monotherapie mit Encorafenib 300 mg zweimal täglich gegenübergestellt. (Dummer et al., 2018)

Das PFS für die Kombination aus Encorafenib 450 mg und Binimetinib 45 mg beträgt 12,9 Monate, verglichen mit 9,2 bzw. 7,3 Monate unter Encorafenib- sowie Vemurafenib-Monotherapie. Das mOS für die Kombination aus Encorafenib plus Binimetinib ergab 33,6 Monate. (Dummer et al., 2018)

Mit einem 4-Jahres-OS von 39% zeigte sich ein langfristiges therapeutisches Ansprechen von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib. Entsprechende Überlebensraten der Monotherapien mit Encorafenib und Vemurafenib lagen bei 37% bzw. 26%. Die bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie konnte durch das 4-Jahres-PFS bestätigt werden. Im Kombinations-Arm war die progressionsfreie Überlebensrate 26% vs. 12% im Vemurafenib-Arm. Es kann von einer länger andauernden Wirksamkeit der jüngsten Kombination ausgegangen werden. (Dummer et al., 2018)

Die kombinierte Inhibierung des MAPK-Signalwegs durch Zugabe eines MEK-Inhibitors wie Trametinib oder Cobimetinib kann die Resistenzbildung verzögern und die Ansprechraten steigern. Durch den Synergismus werden das PFS sowie das OS

verlängert. Ebenso können Nebenwirkungen durch die Kombinationstherapie nachweislich reduziert werden. (Larkin et al., 2014b)

Veröffentlichte Ergebnisse der Phase-III-Studien COMBI-d-Studie (Dabrafenib plus Trametinib vs. Dabrafenib), COMBI-v-Studie (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib), coBRIM-Studie (Vemurafenib plus Cobimetinib vs. Vemurafenib) und COLUMBUS-Studie (Encorafenib plus Binimetinib vs. Vemurafenib) zeigen, dass eine kombinierte Systemtherapie aus BRAF- plus MEK-Inhibitor das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Intervall und die objektive Ansprechrate signifikant erhöhen (Ascierto et al., 2016, Robert et al., 2019, Grob et al., 2015, Dummer et al., 2018)

Zur kombinierten Inhibition von BRAF-V600 und MEK sind momentan drei Therapieschemata (Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Encorafenib plus Binimetinib) als adjuvante Therapie eines BRAF-mutierten Melanoms im Stadium III als auch zur Behandlung eines BRAF-mutierten metastasierten Melanoms zugelassen. (Heinzerling et al., 2019)

Für Patienten mit NRAS-Mutation vergleichen zwei Studien die MEK-Inhibitoren Binimetinib und Pimasertib jeweils gegenüber einer Chemotherapie mit Dacarbazin. Die NEMO-Studie (Binimetinib vs. Dacarbazin) belegt, dass das PFS unter Therapie sowie die Ansprechrate mit Binimetinib besser als unter Dacarbazin sind. Allerdings gibt es keine signifikante Verbesserung hinsichtlich des OS. (Dummer et al., 2017)

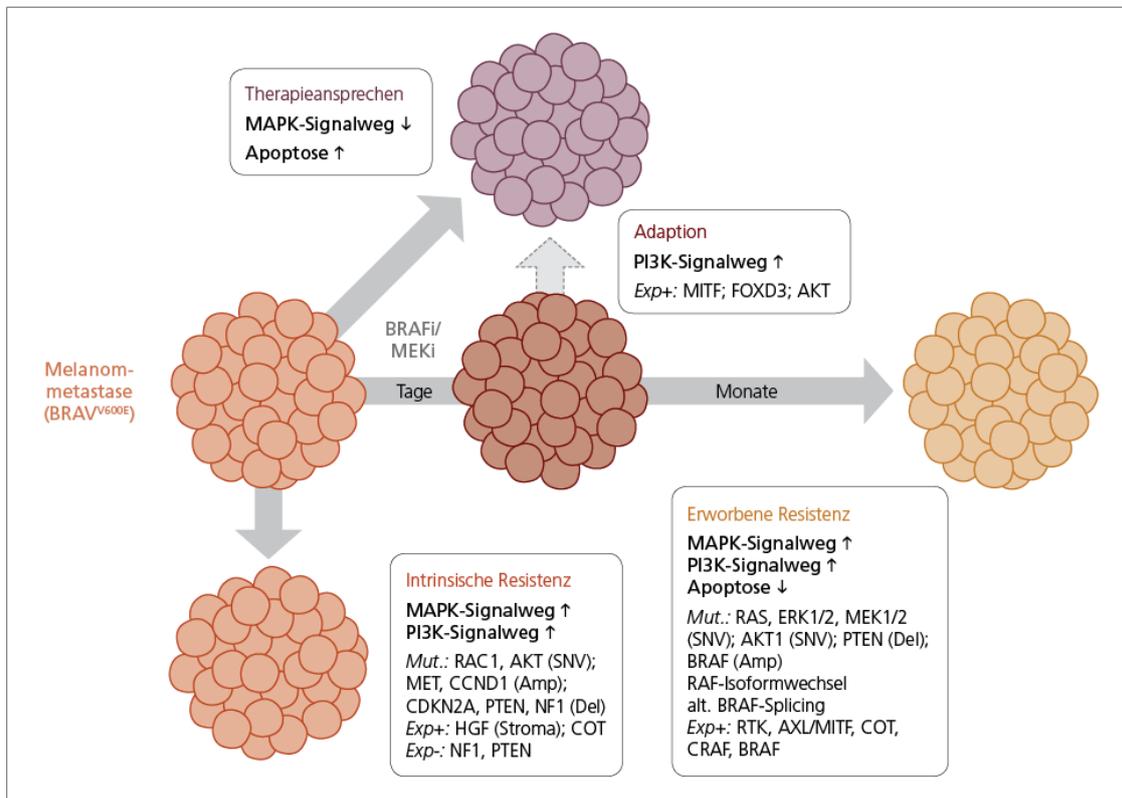
## 1.5 Entwicklung von Resistenzen

Trotz kombinierter BRAF- plus MEK-Inhibition können Amplifikationen und sekundäre Mutationen im NRAS- und MEK-Gen den MAPK-Signalweg reaktivieren, was zur Entwicklung von Resistenzen führen kann. Ein hoher LDH-Wert zu Beginn der Therapie scheint ein negativer Prognosefaktor zu sein. (Amaral et al., 2017a)

Resistenzmechanismen und biologischen Abläufe der Inhibition von Kinasen müssen besser verstanden werden, um einen Progress der Erkrankung beispielsweise durch sinnvolle Kombinationen von weiteren Inhibitoren oder Checkpointmodulatoren zu verhindern. Bei nachgewiesener BRAF-Mutation sind die derzeit zugelassenen Kinaseinhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren neben den Immuncheckpoint-

Inhibitoren Therapie der Wahl. (Mai et al., 2015) Die Indikation für eine BRAF-Inhibitor Monotherapie ist nur bei Kontraindikation für MEK-Inhibitoren zu stellen. (Michielin et al., 2019)

Abbildung 3 Resistenzmechanismen bei der zielgerichteten Therapie des malignen Melanoms. Übernommen aus: Journal Onkologie T.Sinnberg, T.Amaral, Universitäts-Hautklinik Tübingen, 2017.



## 1.6 Nebenwirkungen unter BRAF- und MEK-Inhibitoren

### 1.6.1 CTCAE-Bewertungskriterien

Neben dem OS, dem PFS, der Tumorremissionsrate sowie pathologischen Laborbefunden sind das Auftreten und die Schwere der therapiebedingten Nebenwirkungen entscheidend für die Beurteilung von onkologischen Therapiekonzepten. Die vom NCI neu entwickelten CTC dienen der Erfassung von akuten und chronischen AEs und ergänzen die Toxizitäts-Kriterien der WHO. Erfasste negative Therapieauswirkungen werden zunächst als unerwünschte Ereignisse dokumentiert und erst im Verlauf einer Behandlungsmaßnahme mutmaßlich ursächlich zugeordnet, folglich in Zusammenschau als Toxizität beurteilt. Um die Ergänzung der Toxizitäts-Erfassung zur AE-Dokumentation zu verdeutlichen, wurde der Titel bei Herausgabe der Version 3.0 im Juni 2003 in CTCAE geändert. CTCAE stellt das erste umfassende, multimodale Einstufungssystem zur Meldung der akuten und späten nachteiligen Auswirkungen der Krebsbehandlung dar.

Die gegenwärtige CTCAE-Klassifikation ist derzeit die Version 5.0 vom November 2017. Die systematische Erhebung und Dokumentation von unerwünschten Nebenwirkungen sind anhand einer Beschreibung des Schweregrads empfohlen: Grad 1 (asymptomatisch, milde Symptome; klinische/diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht notwendig) bis Grad 5 (Tod im Kausalzusammenhang mit der therapeutischen Intervention). (Freites-Martinez et al., 2021)

### 1.6.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die zugelassenen BRAF- und MEK-Inhibitoren zeigen vergleichbare Nebenwirkungen. Hinsichtlich deren Häufigkeitsverteilungen finden sich Unterschiede.

BRAF-Inhibitoren hemmen nicht ausschließlich das Tumorzellwachstum, sondern stimulieren paradoxerweise das Protoonkogen BRAF in benignen Körperzellen klinisch einhergehend mit einer Risikosteigerung für weitere Tumoren, wie Plattenepithelkarzinome der Haut. Außerdem sind kardiale und ophthalmologische Nebenwirkungen vor allem bei MEK-Inhibitoren beschrieben.

Häufige Nebenwirkungen, die unter den Kombinationstherapien auftraten, sind neben Hypertonie, Pyrexie und Schüttelfrost, Nausea, Vomit sowie Diarrhoe. Außerdem wurden Fatigue, Cephalgien und Arthralgien dokumentiert.

Ebenso traten vermehrt gastrointestinale Beschwerden, Exantheme und eine gesteigerte kutane Lichtempfindlichkeit auf. Des Weiteren waren laborserologisch erhöhte Werte der Kreatinphosphokinase und der Leberenzyme nachweisbar.

Im Vergleich zur Monotherapie seltener beschriebene Nebenwirkungen umfassten Haarausfall bis hin zur vollständigen Alopezie. Das Auftreten kutaner Karzinome reduzierte sich ebenfalls durch eine Kombinationstherapie. In seltenen Fällen wurde von Zweitmelanomen berichtet, die nicht BRAF-mutiert waren. (Banzi et al., 2016, Garbe et al., 2019)

### 1.6.3 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden für BRAF- und MEK-Inhibitoren beschrieben, darunter Hypertonus, QT-Prolongation und Kardiomyopathien, die mit einer verminderten Pumpfunktion einhergehen. (Heinzerling et al., 2019)

Eine arterielle Hypertonie kann sowohl durch BRAF- als auch durch MEK-Inhibitoren verursacht werden. Heinzerling et al. beschreiben unterschiedliche Inzidenzen unter den Kombinationstherapien mit Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib und Encorafenib plus Binimetinib (29% vs. 16% vs. 11%). (Heinzerling et al., 2019)

Die antihypertensive Behandlung sollte gemäß den bestehenden Leitlinien durchgeführt werden.

Während die QT-Intervall-Verlängerung hauptsächlich ein Problem bei der Behandlung mit BRAF-Inhibitoren darstellt, wurde für MEK-Inhibitoren eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction beschrieben; allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit. Eine QT-Prolongation wurde bei 3% bis zu 7% der mit Vemurafenib und bei 2% der mit Vemurafenib plus Cobimetinib behandelten Patienten beobachtet. (Larkin et al., 2014a) und war nachweislich dosisabhängig. (Kim et al., 2014) Unter Dabrafenib bzw. Encorafenib konnten solche negativen Auswirkungen nicht beobachtet werden.

(Dummer et al., 2018) Der MEK-Inhibitor Trametinib verursachte keine QT-Verlängerung. (Patnaik et al., 2016)

Der MAPK-Signalweg in Kardiomyozyten ist ein protektiver Signalweg und seine Hemmung beeinträchtigt intramyozytäre Reparaturmechanismen durch Hemmung der extrazellulären signalregulierten Kinasen.

Eine zuvor durch Immuntherapie-vermittelte subklinische Kardiotoxizität oder im Voraus durch Strahlentherapie induzierte Schäden können daher das Risiko für eine signifikante linksventrikuläre systolische Dysfunktion oder eine globale Herzinsuffizienz erhöhen, die durch gleichzeitige oder nachfolgende Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren induziert wird. Wenn in seltenen Fällen tödliche Ereignisse auftraten, waren diese auf Arrhythmien oder plötzlichen Herztod zurückzuführen. Die meisten kardialen Nebenwirkungen konnten adäquat behandelt werden und waren reversibel. (Heinzerling et al., 2019)

Wichtig zu bedenken ist, dass andere Faktoren wie Elektrolytstörungen, das Long-QT-Syndrom und Begleitmedikationen AEs potenzieren können. (Larkin et al., 2014a)

Derzeit empfohlen sind regelmäßige Blutdruckkontrollen, ein EKG und eine Echokardiographie vor der Therapie und während der Therapie in den ersten drei Monaten monatlich, danach alle 12 Wochen. Eine erneute Beurteilung sollte bei einem QTc-Wert von  $> 500$  ms oder einem Anstieg von mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert erfolgen.

Es ist klinisch relevant eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren zu erkennen. Der Grad der linksventrikulären Dysfunktion kann von asymptomatischen Veränderungen, die durch eine echokardiographische Belastungsanalyse diagnostiziert werden können, bis hin zu schwerem Herzversagen reichen. Bei einer Verringerung der Ejektionsfraktion um  $> 10\%$ , erfolgt eine Korrektur der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis. Das Absetzen der Medikation ist bei einer Verringerung der Ejektionsfraktion um  $> 20\%$  notwendig. Weitere therapeutische Maßnahmen können auf Anraten eines Kardiologen erfolgen. (Heinzerling et al., 2019) In der aktuellen Leitlinie sind weitere diagnostische Verfahren einschließlich kardialer MRT und multigestützter Erfassungsscans beschrieben. (Curigliano et al., 2012)

Laborkontrollen therapierelevanter Parameter (bspw. Elektrolyte, NT-proBNP, Kreatinkinase, CK-MB) sollten vor Therapieeinleitung erhoben und regelmäßig reevaluiert werden. Außerdem müssen Risiken und Nutzen der Targeted Therapie bei Patienten mit signifikanter Herzerkrankung und weiteren internistischen Risikokonstellationen (bspw. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. (Heinzerling et al., 2019)

## 1.7 Zielsetzung und Fragestellung der Dissertation

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Frage, in welchem Ausmaß BRAF- und MEK-Inhibitoren kardiale Nebenwirkungen verursachen können.

Folgende Hauptfragestellungen sind thematisiert:

- 1) Wie viel Prozent der Patienten entwickelten unerwünschte kardiotoxische Nebenwirkungen?
- 2) Bei welchem prozentualen Anteil der Patienten war daraufhin eine Dosisreduktion erforderlich?
- 3) Wie viele Personen des Patientenkollektivs mussten die zielgerichtete Therapie aufgrund von UAWs pausieren? War deshalb ein Abbruch der medikamentösen Therapie notwendig?
- 4) Wie häufig wurde ein Cross-over durchgeführt und damit die Art der TT-Kombination gewechselt?
- 5) Welche kardialen AEs sind unter Monotherapie aufgetreten? Zeigen sich Unterschiede zur Kombinationstherapie?
- 6) Sind weitere unerwünschte Nebenwirkungen unter der zielgerichteten Behandlung aufgefallen?

Sekundär beschrieben sind:

- 7) Wurde die zielgerichtete Therapie in First-Line oder Second-Line verabreicht?
- 8) Wie waren das Ansprechen nach RECIST, das OS sowie das PFS unter Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren zu bewerten?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

Die erhobenen Daten für die vorliegende retrospektive Studie stammen aus dem Zentralregister Malignes Melanom (CMMR) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) sowie aus der Patienten- und Arztbriefdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen (SAP ISH GUI for Windows, Copyright 1993-2004). Bei der dafür zuständigen Ethikkommission liegt die Freigabe zur Durchführung des Studienvorhabens vor (Projekt-Nummer 933/2018BO2).

Erfasst sind Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2017 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen in Behandlung befanden. Um einen gendergerechten Sprachgebrauch zu gewähren, sind in der gesamten Arbeit Frauen ebenso wie das diverse Geschlecht beim generischen Maskulinum impliziert. Alle aufgeführten Probanden waren an einem malignen Melanom erkrankt und hatten im oben genannten Beobachtungszeitfenster einen Tumorprogress in das Stadium IV nach AJCC/UICC-Klassifikation.

Die Behandlung der Patienten erfolgte mit einer oder mehreren mutationsorientierten Targeted Therapien. Sowohl die Monotherapie als auch die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren wurden angewandt: Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib und Encorafenib plus Binimetinib. Dosisreduktionen genauso wie ein Wechsel des Therapieregimes wurden erfasst.

Alle aus dem CMMR stammenden Informationen wurden in SPSS unter Berücksichtigung folgender Kriterien zusammengestellt: Patientengeschlecht und -alter, tumorspezifische Informationen wie die Lokalisation des Primärtumors, die histologische Klassifikation der Subtypen, das TNM-Stadium bei Erstdiagnose ebenso wie der Zeitpunkt der Stadium-IV-Diagnose.

Besonders berücksichtigt wurden aussagekräftige Laborwerte. Beispielhaft zu nennen sind der S100-Wert (Serummarker), der LDH-Serumspiegel (Lactatdehydrogenase), der Kreatinin-Wert, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Phosphat), CK-MB (Creatinkinase vom Myokardtyp) und gegebenenfalls eine Troponin-Erhöhung.

Veränderungen der Ejektionsfraktion und der frequenzkorrigierten QTc-Zeit wurden systematisch erfasst. Als pathologisch gelten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von kleiner als 55%. Der obere Grenzwert der absoluten QTc-Zeit ist mit 550 Millisekunden angegeben. Die QTc-Prolongation ist geschlechterspezifisch definiert. Bei einer QTc-Zeit von > 470 ms bei Männern und > 480 ms bei Frauen spricht man von einer pathologischen Verlängerung.

Außerdem wurden Komorbiditäten protokolliert. Erstrangig zu beachten waren ein vor Therapiebeginn diagnostizierter Diabetes mellitus sowie eine relevant ausgeprägte Herz- und Niereninsuffizienz.

Um den zeitlichen Krankheitsverlauf zu erfassen, wurden die genannten Daten sowohl zum Start der Therapie als auch zu den Zeitpunkten ein Monat, drei Monate und sechs Monate nach Therapiebeginn protokolliert. Wurde die zielgerichtete Krebstherapie über einen längeren Zeitraum fortgeführt, ist dieser Behandlungsabschnitt ebenso verzeichnet.

Ebenfalls dokumentiert sind der Mutationsstatus BRAF, NRAS und cKIT des Primärtumors. Der Therapiebeginn, der Zeitpunkt des besten Therapieansprechens und die Beendigung der systemischen sowie lokalen Anwendungen wurden verzeichnet.

Beschrieben sind die Lokalisation von Organmetastasen und die radiologische Evaluation (CT, PET-CT, MRT) seit der Progression ins Stadium IV. Validierte radiologische Beurteilungskriterien für die allgemein gültige Bewertung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren stellen aktuell die RECIST aus dem Jahr 2000 dar. Die Begutachtung des Therapieansprechens nach RECIST erfolgte anhand folgender Kategorien: Komplette Remission (Complete response, CR), partielle Remission (Partial response, PR), stabile Erkrankung (Stable disease, SD) und Progression (Progressive disease, PD). (Schwartz et al., 2016b)

Die gegenwärtigen RECIST 1.1 Kriterien aus dem Jahr 2009 werden derzeit auf ihre Anwendbarkeit neuer molekularer Therapeutika und Bildgebungstechniken getestet. Die standardisierten Kriterien bleiben momentan weitgehend etabliert. (Schwartz et al., 2016a)

Der zuletzt wahrgenommene Nachsorgetermin wurde ebenso wie die Todesursache, sofern der Tod im Dokumentationszeitraum eingetreten ist, vermerkt.

Alle oben aufgeführten Informationen sind in der Melanomdatenbank (Melanoma Database REDCap) registriert. REDCap ist eine Online-Plattform, welche dem Erheben und Managen von Datenbanken dient. Auf jener ist jeder Patient in anonymisierter Form mit dem Anfangsbuchstaben des Vor- sowie Nachnamens, dem Geburtsjahr und einer persönlichen Registernummer verzeichnet.

Der Datenbank-Export erfolgte als Exceltabelle und ist in ein SPSS angemessenes Format umgewandelt worden. Die Daten aus dem Zentralregister Malignes Melanom sowie die von REDCap sind in einer finalen SPSS-Datei zusammengeführt, welche zur statistischen Analyse genutzt wurde.

## 2.2 Patientenkollektiv und Klassifikation der Variablen

Eine erste Analyse wurde an den Patienten mit Melanom im Stadium IV durchgeführt. Schwerpunkt der Analyse waren Patienten mit metastasiertem Melanom, die eine zielgerichtete Therapie als Erstlinienbehandlung sowie in Zweitlinientherapie erhielten. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Analysen auf Patienten, die mit Targeted Therapie als First-Line und/oder Second-Line behandelt wurden.

Einige der Patienten hatten zusätzlich chirurgische respektive strahlentherapeutische Behandlungen erhalten. Diese lokalen Therapien wurden jedoch in der Analyse nicht berücksichtigt.

Die folgenden Variablen wurden in die Auswertung einbezogen: Geschlecht, Alter, Lokalisation und histologischer Subtyp des primären Melanoms, Stadium bei der Erstdiagnose, Ulzeration, Anzahl der Organe mit Metastasen, Vorhandensein von Hirn- und Lebermetastasen, BRAF-Mutationsstatus, LDH- und S100-Spiegel bei Diagnose. Das Datum der letzten Kontrolluntersuchung oder des Todes ist dokumentiert. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) bzw. das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen den Daten der Diagnose der Erkrankung im Stadium IV und der letzten Nachbeobachtung oder des Todes. Das progressionsfreie Überleben 1 ist die Zeitspanne zwischen dem Datum der Stadium-IV-Diagnose und dem des nächstgelegenen Krankheitsprogresses.

Unter PFS 2 versteht man die Zeit ab dem Start einer First-Line-Therapie bis hin zum Progress unter Second-Line. Betrachtet wurden ausschließlich Patienten, die sowohl in Erst- als auch in Zweitlinie Targeted Therapie erhielten.

Das Gesamtkollektiv wurde entsprechend dem Ansprechen auf die zielgerichtete Therapie ab dem Zeitpunkt der Metastasierung untersucht. Das beste Therapieansprechen wurde nach den RECIST-Kriterien 1.1 bewertet.

Bestehende Vorerkrankungen und eventuelle therapieassoziierte kardiale Nebenwirkungen wurden erfasst.

### 2.3 Statistische Analyseverfahren

Die gesamte Patientenpopulation konnte mittels deskriptiver statistischer Analysen sowie Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen und Balkendiagrammen beurteilt werden. Für bestimmte Variablen wurden der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung berechnet. Kaplan-Meier-Kurven fanden Verwendung zur Bestimmung der Überlebenskurven und der medianen Überlebenszeit mit Hilfe von Log-Rank-Tests für die statistische Signifikanzprüfung. Differenzen mit einem p-Wert von  $\leq 0,05$  sind als signifikant zu bewerten.

Darüber hinaus wurden die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet. Die Nachbeobachtungszeit ist definiert als die Zeit zwischen den Daten der Diagnose eines Melanoms im Stadium IV und der letzten Nachbeobachtung oder des Todes. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden auf der Grundlage des Zeitpunktes der Stadium-IV-Diagnose berechnet. Bei den Gesamtüberlebensanalysen wurden jegliche Todesursachen berücksichtigt.

Zur Anwendung für die statistische Auswertung dieser Arbeit kamen das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und das PRISM-Programm (GraphPad Prism Version 7.0 für Windows, GraphPad Software, La Jolla Kalifornien USA).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 630 Patienten aus dem Zentralregister mit fortgeschrittenem Melanom im metastasierten Stadium in diese retrospektive Analyse einbezogen. Die untersuchte Patientenpopulation umfasst 158 Melanompatienten, die mit zielgerichteter Systemtherapie behandelt wurden. 472 Stadium-IV-Patienten waren weder BRAF- noch NRAS-mutiert und erhielten folglich keine Targeted Therapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate (95% KI: 24,4-26,5).

Tabelle 6 Übersicht Patientencharakteristika, Primärtumormerkmale, Prognosefaktoren

Patientencharakteristika	Target Therapie (First- und Second-Line, n=158)	mOS (in Monaten)	95% KI	p-Wert
Altersverteilung				0,018
Median	53 (44,0-64,0)			
<30	11 (7%)	37	(18,6-55,4)	
31-40	20 (12,7%)	19	(9,7-28,3)	
41-50	35 (22,2%)	16	(5,2-26,8)	
51-60	37 (23,4%)	25	(15,2-34,8)	
61-70	29 (18,4%)	12	(8,2-15,8)	
71-80	17 (10,8%)	15	(10,5-19,5)	
>80	9 (5,7%)	6	(3,1-9)	
Geschlecht		18		0,720
Männlich	90 (57%)	19	(12,7-23,3)	
Weiblich	68 (43%)	17	(11,9-26,1)	
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus	13 (8,3%)			
Arterielle Hypertonie	64 (41%)			
Koronare Veränderungen	15 (9,6%)			
Arrhythmien	20 (12,8%)			
Kardiopathien	10 (6,4%)			
Vaskulitiden	19 (12,2%)			
Reno-/ Nephropathien	7 (4,5%)			
Endokrinopathien	36 (23,1%)			
Autoimmunerkrankungen	14 (9%)			
Tumorerkrankungen	33 (21,2%)			

Primärtumormerkmale	Targeted Therapie (First- und Second-Line, n=158)	mOS (in Monaten)	95% KI	p-Wert
BRAF-Mutationsstatus ♦ V600E V600K V600E + V600K Andere Andere + V600E Nicht zuordenbar	104 (80%) 12 (9,2%) 1 (0,8%) 11 (8,5%) 2 (1,5%) 28 (17,7%)			
Primärtumorlokalisation ♦ Rumpf Extremitäten Kopf und Hals Unbekannt	67 (42,4%) 46 (29,1%) 19 (12%) 26 (16,5%)	19 15 24 25	(13,3-24,7) (11,5-18,4) (9,5-38,5) (12,7-23,3)	0,297
Histologischer Subtyp ♦ SSM NM ALM LMM Sonstige Keine Angabe	54 (34,2%) 36 (22,8%) 5 (3,1%) 2 (1,3%) 29 (18,4%) 32 (20,3%)	15 15 25 17 10 13	(12,7-23,3) (13,2-16,9) (10,7-39,3) (9,6-24,5) (7,8-18,2)	0,374
Ulzeration ♦ Ja Nein Keine Angabe	60 (44,8%) 50 (37,3%) 24 (17,9%)	16 15	(12,6-19,4) (5-25)	0,240
T-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnose ♦ T1 T1a T1b T2 T2a T2b T3 T3a T3b T4 T4a T4b Keine Angabe	3 (1,9%) 13 (8,2%) 0 (0%) 6 (3,8%) 23 (14,6%) 8 (5,1%) 1 (0,6%) 9 (5,7%) 22 (13,9%) 5 (3,2%) 4 (2,5%) 28 (17,7%) 36 (22,8%)			
Stadium bei Erstdiagnose ♦ I II III IV Keine Angabe	33 (20,9%) 31 (19,6%) 59 (37,3%) 24 (15,2%) 11 (7%)	18 18 30 16 18 19	(12,7-23,3) (4,5-31,5) (7,3-52,7) (12,8-19,2) (7,7-28,3)	0,699

♦ unzureichende Angaben

Prognosefaktoren	Targeted Therapie (First- und Second-Line, n=158)	mOS (in Monaten)	95% KI	p-Wert
Anzahl an Organmetastasen				0,041
1-3	126 (79,7%)	22	(15-29)	
>3	32 (20,3%)	13	(8,1-18)	
Hirnmetastasen		18	(12,7-23,4)	<0,001
Ja	52 (32,9%)	13	(9,3-16,7)	
Nein	106 (67,1%)	25	(16,8-33,2)	
Lebermetastasen		18	(12,7-23,3)	0,195
Ja	112 (70,9%)	15	(12,7-17,3)	
Nein	46 (29,1%)	22	(14,8-29,2)	
S100 ♦				0,040
Normwertig	48 (30,4%)	28	(12,7-23,3)	
Erhöht	77 (48,7%)	14	(23,6-32,4)	
Keine Angabe	33 (20,9%)	18		
LDH ♦		18		0,135
Normwertig	63 (39,9%)	27	(12,7-23,3)	
Erhöht	60 (38%)	15	(18,1-36)	
Keine Angabe	35 (22,2%)			

♦ unzureichende Angaben

## 3.2 Analyseparameter

### 3.2.1 Patientencharakteristika

#### 3.2.1.1 Alter und Geschlecht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Für das Gesamtkollektiv (n=158) lag das mediane Alter bei Diagnosestellung eines metastasierten Melanoms bei 53 Jahren (IQR 44,0-64,0). Der jüngste Patient war 18 Jahre jung und der älteste 90 Jahre. Die Standardabweichung beträgt 15,334 Jahre. Alle Patienten sind nach Lebensjahren in sieben Altersgruppen eingeteilt. (Abbildung 4)

Das männliche Geschlecht war mehrheitlich vertreten. Das Patientenkollektiv besteht zu 57% (n=90) aus männlichen und zu 43% (n=68) aus weiblichen Patienten. (Abbildung 5)

#### 3.2.1.2 Komorbiditäten

Vorerkrankungen können das Risiko einer kardiovaskulären Nebenwirkung unter Targeted Therapie erhöhen. Beispielsweise zu nennen sind eine bereits bestehende myokardiale Dysfunktion vor Beginn der Krebsbehandlung, eine arterielle Hypertonie, ein Alter von > 65 Jahren, Adipositas (BMI > 30 [kg/m<sup>2</sup>]) und eine zuvor erfolgte Strahlentherapie. (Heinzerling et al., 2019)

Eine Vielzahl der Patienten des untersuchten Kollektivs war vorerkrankt. Ein manifester Diabetes mellitus lag bei 8,3% (n=13) der Patienten vor. Folglich waren 91,7% (n=145) keine Diabetiker. Deutlich mehr Patienten, 41% (n=64), waren an einer arteriellen Hypertension erkrankt. 59% (n=94) Patienten hatten keinen Hypertonus. Koronare Veränderungen lagen bei 9,6% (n=15) der Patienten vor. 90,4% (n=143) zeigten hier keine Pathologien. Kardiale Arrhythmien waren bei 12,8% (n=20) bekannt. Die Mehrheit 87,2% (n=138) hatte Sinusrhythmus. Kardiopathien bestanden bei ausschließlich 6,4% (n=10) der Patienten; 93,6% (n=148) waren daran nicht erkrankt. Vaskuläre Erkrankungen hatten 12,2% (n=19) des Kollektivs, 87,8% (n=139) hatten gesunde Gefäße. Eine Minderheit der Patienten (4,5%, n=7) war renal vorerkrankt, über 95% hatten keine Nierenkrankheit (95,5%, n=151). Endokrinopathien bestanden bei 23,1% (n=36) der Patienten; 76,9% (n=122) waren endokrinologisch gesund. 9% (n=14) der Patienten waren autoimmun erkrankt, dementsprechend hatten 91% (n=144) keine

Autoimmunerkrankung. Eine bereits bestehende Krebserkrankung lag bei 21,2% (n=33) vor. 78,8% (n=125) hatten keine weitere Tumorerkrankung.

### 3.2.2 Primärtumormerkmale

#### 3.2.2.1 BRAF-Mutationsstatus

Von 17,7% (n=28) der Patienten des gesamten Kollektivs lag keine Informationen über ihren BRAF-Status vor, sodass sie im Folgenden nicht berücksichtigt wurden. Die Mehrheit hatte eine V600E-Mutation (80%, n=104). 9,2% (n=12) waren V600K-mutiert. Ein Patient war Träger beider genannten Mutationen (0,8%, n=1). Andere BRAF-Mutationen waren mit 8,5% (n=11) beschrieben. Zwei Patienten wiesen eine nicht näher definierte BRAF-Mutation plus eine V600E-Substitution (1,5%, n=2) auf.

5,1% der Patienten (n=8) waren NRAS-mutiert. Bei 55,7% (n=88) konnte eine NRAS-Mutation ausgeschlossen werden. Bei 39,2% (n=39) lag zum NRAS-Status keine Information vor. Sechs Patienten waren ausschließlich Träger einer NRAS-Mutation. Zwei weitere Patienten waren sowohl BRAF- als auch NRAS-mutiert.

cKIT-mutiert war das maligne Melanom eines Patienten (0,6%, n=1), welches gleichzeitig BRAF-mutiert war. 56,3% (n=89) waren nicht cKIT-mutiert; bei 43% (n=68) lagen hierzu keine Information vor.

Bei 3,2% (n=5) der Population zeigte sich eine Seq-Panel-Mutation. Diese fünf Patienten trugen außerdem eine BRAF-Mutation. (Abbildung 6)

#### 3.2.2.2 Primärtumorlokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors war bei 16,5% (n=28) des Kollektivs unbekannt, sodass diese Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Bei der Mehrheit wurde der Primärtumor am Rumpf (42,4%, n=67) beschrieben. Weitere Lokalisationen fanden sich an der oberen oder unteren Extremität (29,1%, n=46) sowie an Kopf und Hals (12%, n=19). (Abbildung 7)

### 3.2.2.3 Histologischer Subtyp

In der Analyse war der häufigste histologische Subtyp das SSM, der zweithäufigste Typ das NM. Bei 34,2% der Patienten (n=54) konnte ein SSM und bei 22,8% (n=36) ein NM diagnostiziert werden. Weniger häufig mit 3,1% (n=5) bzw. 1,3% (n=2) fanden sich das ALM und das LMM. 18,4% (n=29) aller Patienten waren an sonstigen Melanomen erkrankt, die nicht näher definiert sind. Bei 20,3% (n=32) der Melanompatienten konnten keine genauen Angaben zum histologischen Subtyp gemacht werden, da die histopathologischen Daten für die Klassifikation in eine Kategorie nicht ausreichen. (Abbildung 8)

### 3.2.2.4 Ulzeration

Bei 44,8% (n=60) der Patienten konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Ulzeration des Primärtumors festgestellt werden. Bei 37,3% (n=50) war das maligne Melanom nicht ulzeriert. Bei 24 Patienten lag hierzu keine Information vor, das entspricht 17,9%. Weitere 24 Patienten (15,2%) wurden aus der Analyse ausgeschlossen. (Abbildung 9)

### 3.2.2.5 T-Klassifikation nach AJCC

Bei 10,1% (n=16) der Patienten wurde die Diagnose malignes Melanom im Stadium T1 gestellt: Bei Erstdiagnose befanden sich 1,9 % (n=3) der Patienten im Stadium T1. 8,2% (n=13) konnten dem Stadium T1a zugeordnet werden.

23,4% (n=37) wurden im Stadium T2 diagnostiziert: Zum Zeitpunkt der Diagnose konnten 3,8% (n=6) dem Stadium T2, 14,6% (n=23) dem Stadium T2a und 5,1% (n=8) der Patienten dem Stadium T2b zugeordnet werden.

20,3% (n=32) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium T3: 0,6% (n=1) im Stadium T3, 5,7% (n=9) im Stadium T3a, 13,9% (n=22) im Stadium T3b.

Bei 23,4% (n=37) konnte ein Stadium T4 festgestellt werden: Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 3,2% (n=5) im Stadium T4, 2,5% (n=4) im Stadium T4a, der größte Anteil der Patienten mit 17,7% (n=28) im Stadium T4b.

Zu 22,8% (n=36) der Probanden konnte aufgrund mangelnder Datenlage keine Zuordnung erfolgen (Abbildungen 10 und 11).

#### 3.2.2.6 Stadium bei Erstdiagnose

Bei einem Großteil (37,3%, n=59) des Patientenkollektivs wurde ein Melanom im Stadium III diagnostiziert. Deutlich weniger maligne Melanome (20,9%, n=33) wurden im anfänglichen Stadium I erkannt. Bei 19,6% der Patienten (n=31) wurde ein Melanom im Stadium II diagnostiziert. Ein weiterer Anteil (15,2%, n=24) befand sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium IV. Bei 7% (n=11) lag keine Angabe zum Stadium bei Erstdiagnose vor. (Abbildung 12)

### 3.2.3 Prognosefaktoren

#### 3.2.3.1 Anzahl der Organmetastasen

Bei 79,7% (n=126) der Patienten waren 1-3 Organe mit Metastasen befallen. 20,3% (n=32) des Gesamtkollektivs hatten in mehr als 3 Organen Metastasen. (Abbildung 13)

#### 3.2.3.2 Hirn- und Lebermetastasen

67,1% (n=106) der Patienten hatten keine cerebrale Metastasierung. 32,9% (n=52) wiesen Hirnmetastasen auf. Bei 29,1% (n=46) lag keine Metastasierung der Leber vor. Bei 70,9% (n=112) des Kollektivs war die Leber befallen. (Abbildungen 14 und 15)

#### 3.2.3.3 S100 und LDH

30,4% (n=48) der Patienten des gesamten Kollektivs stellten sich initial mit normwertigem S100 vor, während 48,7% (n=77) zum Zeitpunkt der Diagnose erhöhte S100-Werte hatten. Bei unbekanntem S100-Spiegel wurden 20,9% (n=33) der Patienten ausgeschlossen. (Abbildung 16)

Bei mehr als einem Drittel (39,9%, n=63) der Probanden war der LDH-Wert im Normbereich, während bei 38% (n=60) ein erhöhter LDH-Spiegel im Blut nachgewiesen wurde. Bei der Beurteilung der LDH mussten 22,2% (n=35) der Patienten aufgrund fehlender Informationen ausgeschlossen werden. (Abbildung 17)

### 3.2.4 Abbildungsübersicht

Abbildung 4 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

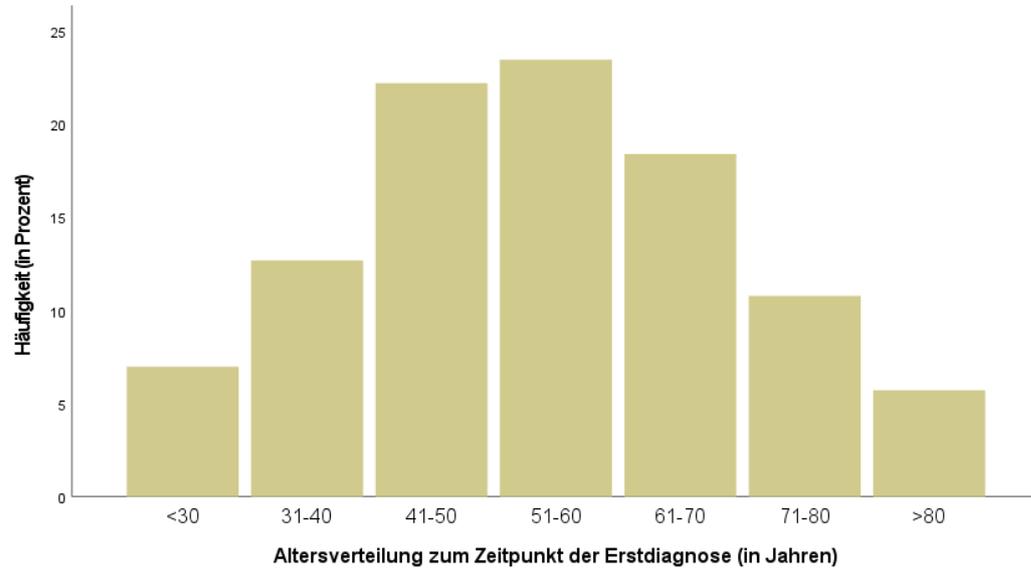


Abbildung 5 Patientengeschlecht

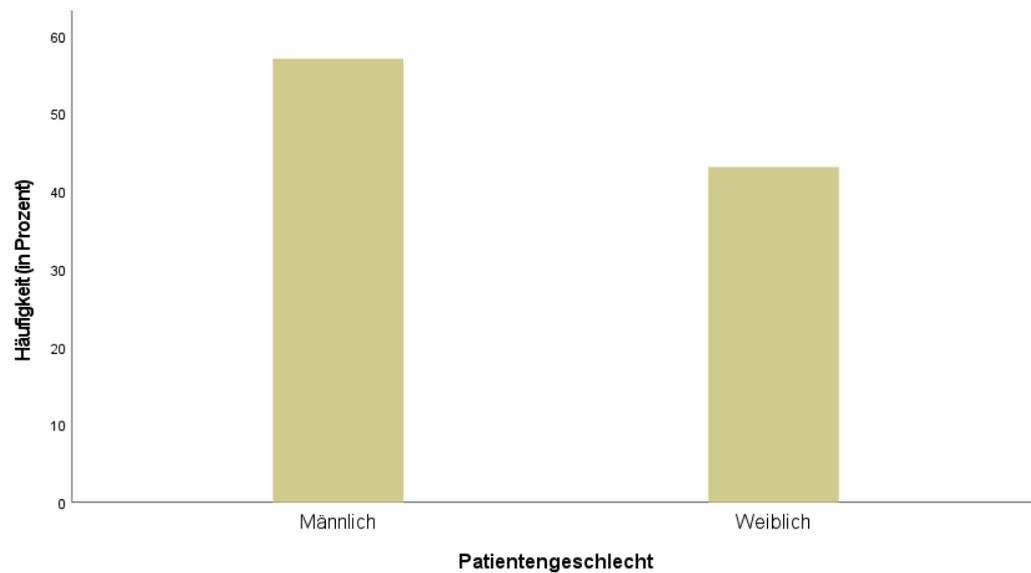


Abbildung 6 BRAF-Mutationsstatus

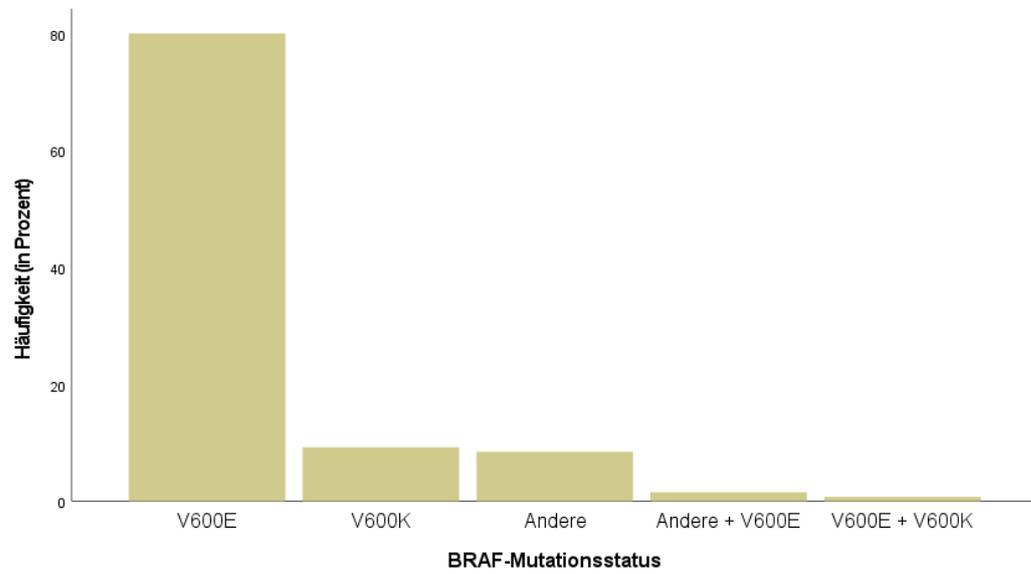


Abbildung 7 Primärtumorlokalisation

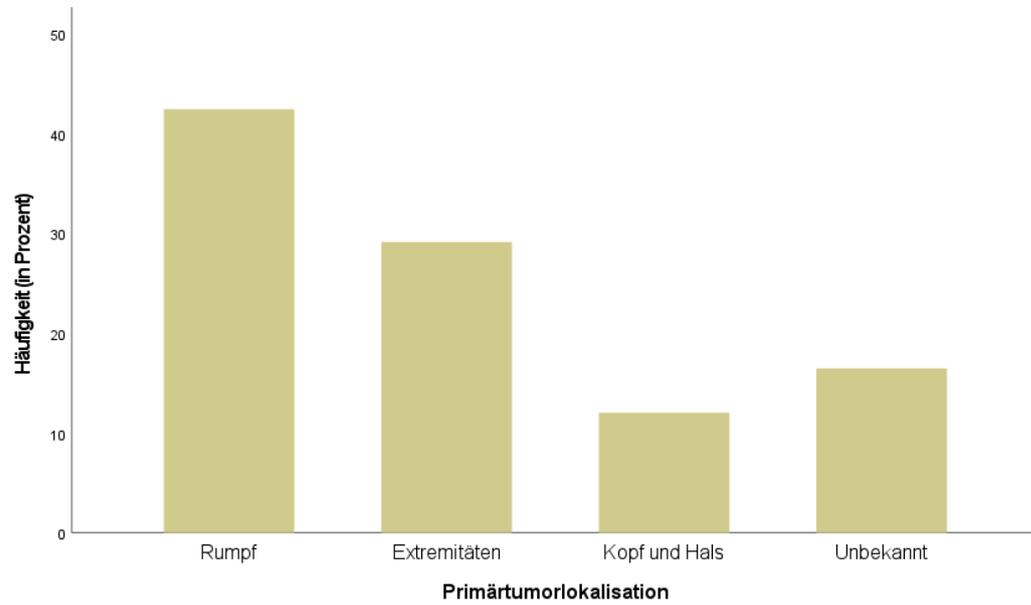


Abbildung 8 Histologische Subtypen

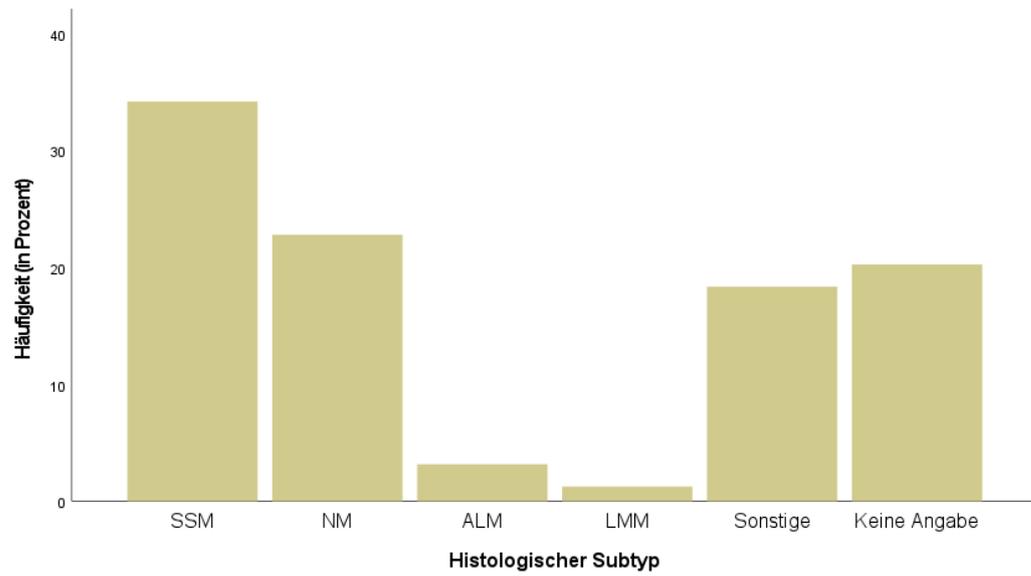


Abbildung 9 Ulzeration

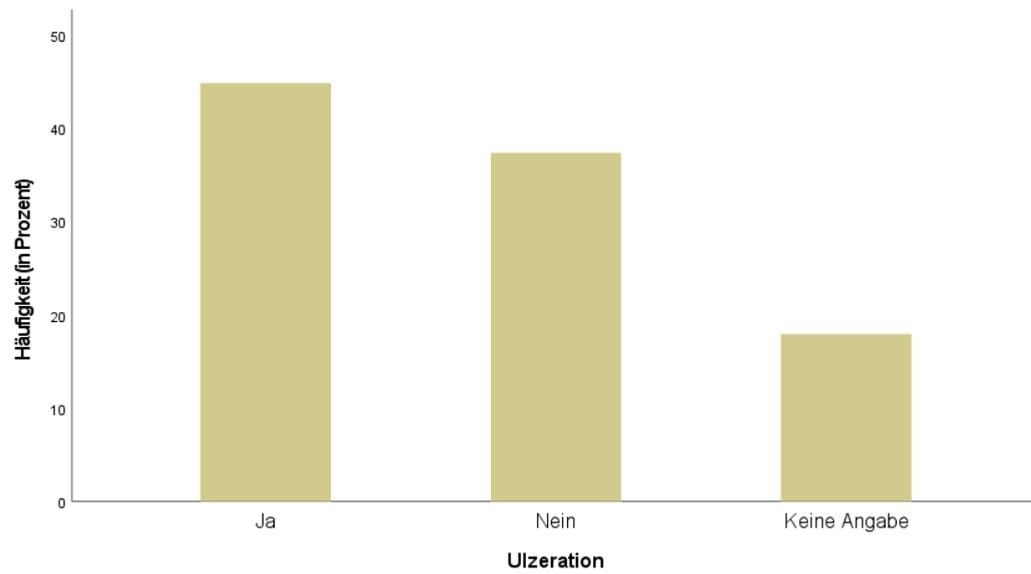


Abbildung 10 T-Klassifikation nach AJCC

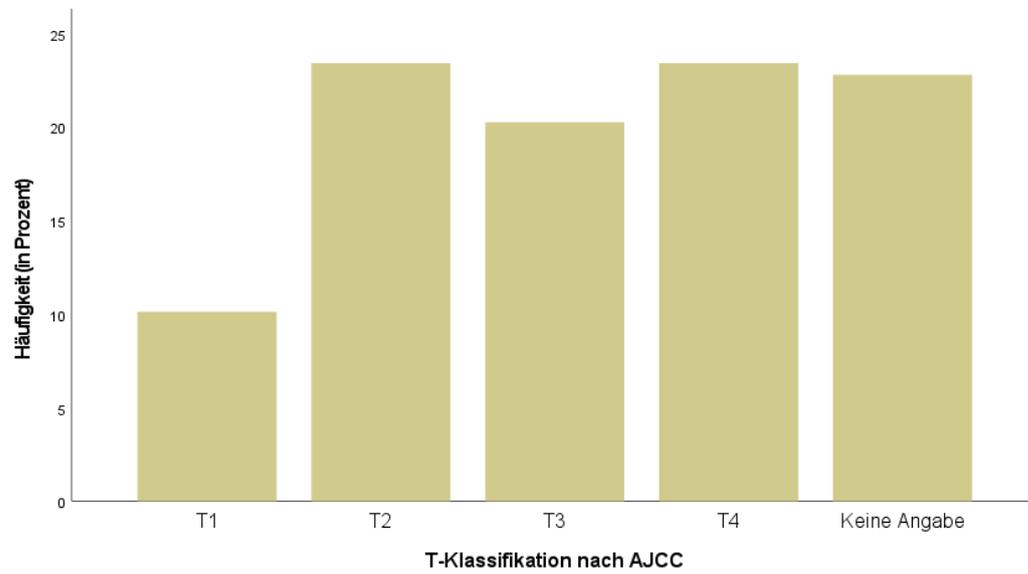


Abbildung 11 Spezifizierte T-Klassifikation nach AJCC

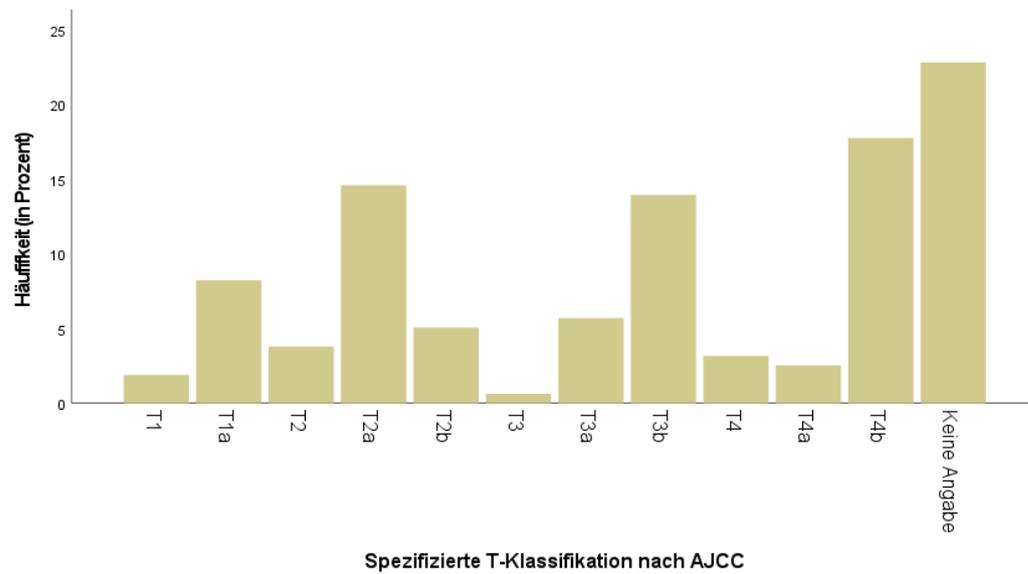


Abbildung 12 Stadium bei Erstdiagnose

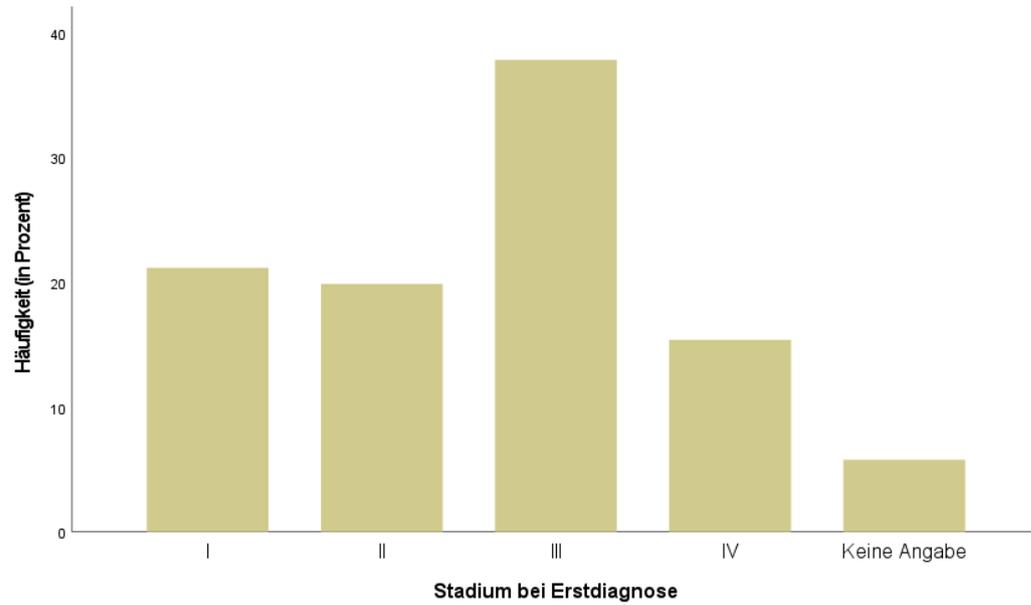


Abbildung 13 Anzahl an Organmetastasen

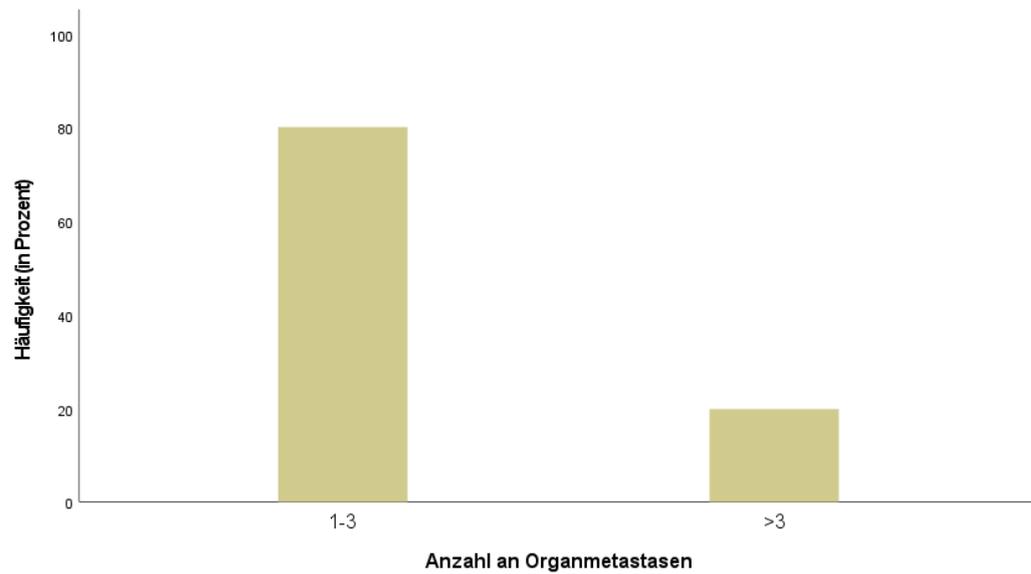


Abbildung 14 Vorliegen von Hirnmetastasen

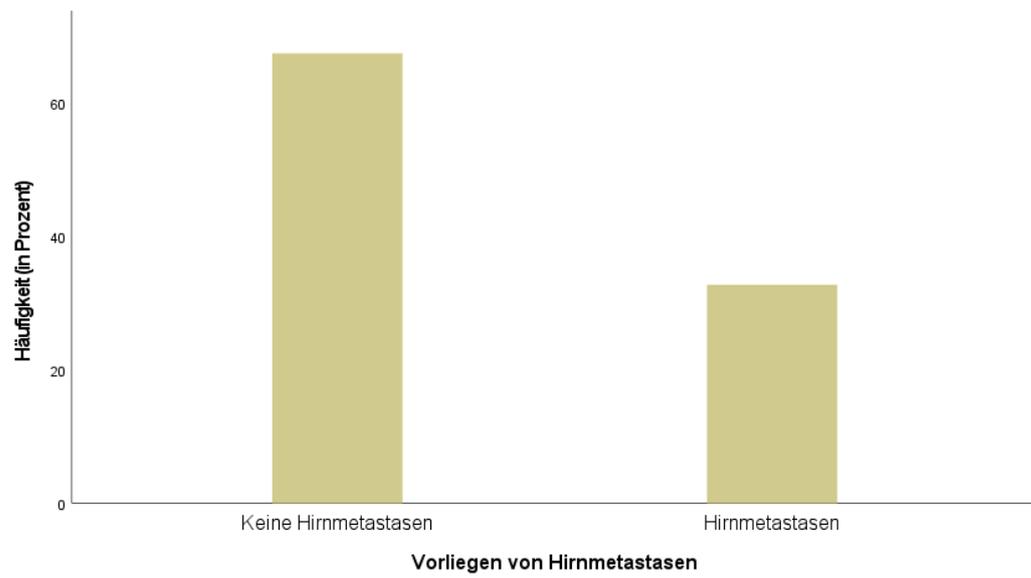


Abbildung 15 Vorliegen von Lebermetastasen

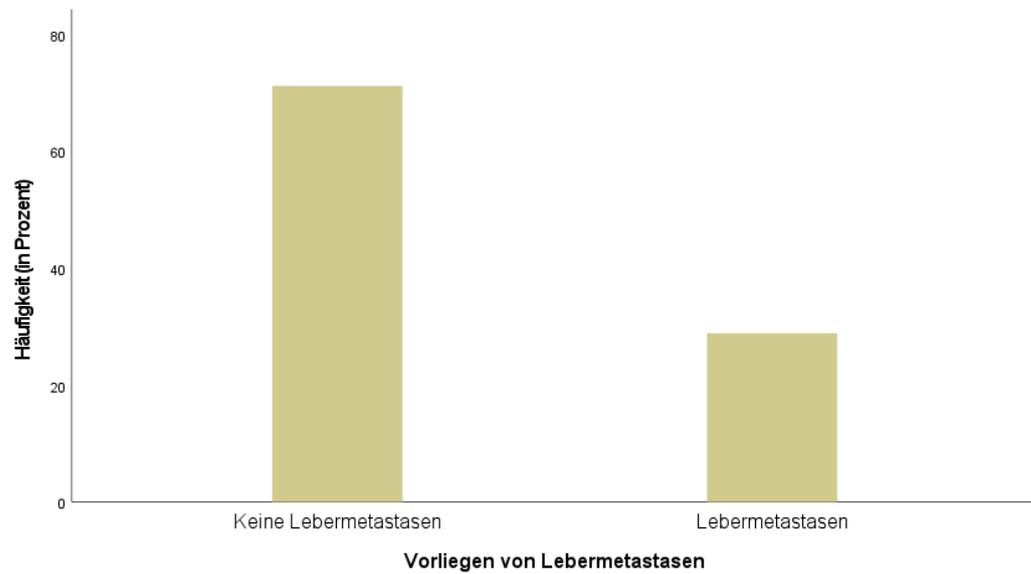


Abbildung 16 S100

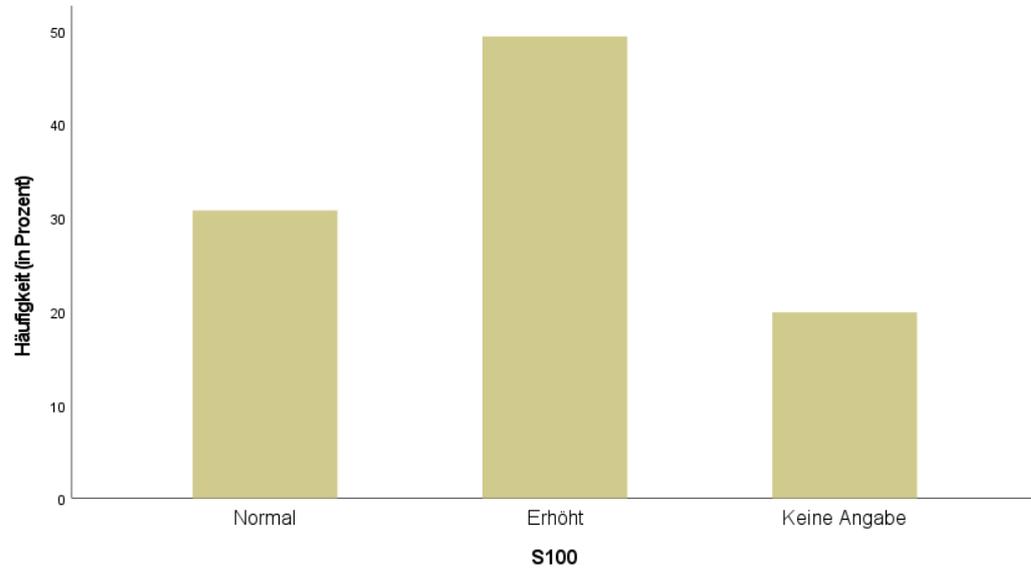
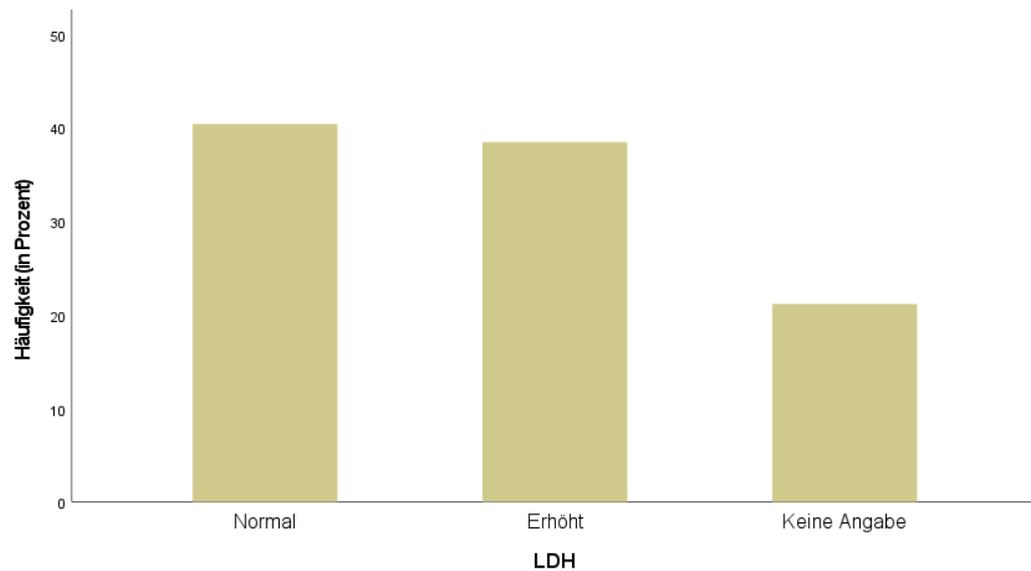


Abbildung 17 LDH



### 3.3 Zielgerichtete Pharmakotherapieschemata

Die Patienten unter Erstlinien-Targeted-Therapie erhielten die Medikation durchschnittlich 6 Monate (IQR 0,0-44,0). Die Zweitlinien-TT erfolgte im Median 4,5 Monate (IQR 0,0-12,0).

#### 3.3.1 First-Line-Therapie

46 Patienten (n=46/158) erhielten eine Immuntherapie oder eine Chemotherapie; 112 Patienten des gesamten Kollektivs wurden mit einer zielgerichteten Systemtherapie in Erstlinie behandelt. 34,2% (n=54/112) der Patienten erhielten Dabrafenib plus Trametinib. 24,7% (n=39/112) wurden mit Vemurafenib plus Cobimetinib therapiert. 3,8% (n=6/112) wurden mit Encorafenib plus Binimetinib behandelt. Eine Monotherapie fand bei 8,2% (n=13/112) der Patienten Anwendung.

Tabelle 7 Targeted Therapie in First-Line

Erstlinien-TT-Therapie	Anzahl (n)	%
Dabrafenib + Trametinib	54	34,2
Vemurafenib + Cobimetinib	39	24,7
Encorafenib + Binimetinib	6	3,8
Monotherapie	13	8,2
Gesamtzahl	112	100

#### 3.3.2 Second-Line-Therapie

107 Patienten hatten eine Zweitlinienbehandlung. 58 Patienten (n=58/107) erhielten als Zweitlinientherapie eine Immun- oder Chemotherapie; 49 (n=49/107) wurden zielgerichtet therapiert. 77,6% (n=38/49) der Patienten erhielten Dabrafenib plus Trametinib, 8,2% (n=4/49) Vemurafenib plus Cobimetinib, keiner der Patienten Encorafenib plus Binimetinib. 14,3% (n=7/49) wurden mit einer Monotherapie behandelt.

Tabelle 8 Targeted Therapie in Second-Line

Zweitlinien-TT-Therapie	Anzahl (n)	%
Dabrafenib + Trametinib	38	77,6
Vemurafenib + Cobimetinib	4	8,2
Encorafenib + Binimetinib	0	0
Monotherapie	7	14,3
Gesamtzahl	49	100

### 3.4 Dosisreduktionen und Kardiotoxizität

Eine Dosisreduktion war notwendig bei 6 Patienten (6,1%, n=6/99), die mit Dabrafenib behandelt wurden, bei 3 Patienten (3,1%, n=3/97) unter Trametinib-Behandlung, bei 7 Patienten (13,5%, n=7/52), die Vemurafenib erhielten sowie bei 3 Patienten (6%, n=3/50), die mit Cobimetinib therapiert wurden. Die Dosisreduktionen wurden unabhängig von einer First-Line- oder Second-Line-Gabe dokumentiert.

Bei keinem der Patienten, die mit Encorafenib plus Binimetinib (0%, n=0/1) behandelt wurden, musste die Dosis reduziert werden.

Tabelle 9 zeigt in Zusammenfassung die Häufigkeitsverteilung einer Dosisreduktion unter First-Line- sowie unter Second-Line-Therapie. Ebenso sind kardiale Nebenwirkungen erfasst:

96 Patienten erhielten eine Erstlinientherapie. Bei 92 Patienten (95,8%, n=92/96) war keine Dosisreduktion indiziert.

25 Probanden (26%, n=25/96) hatten kardiale Nebenwirkungen unter Therapie. Keiner der genannten Patienten (0%, n=0/25) musste aufgrund der Schwere der Nebenwirkung eine Reduktion seiner zielgerichteten Medikamentendosis erhalten.

Bei 4 Patienten (4,2%, n=4/96) wurde die Dosis reduziert, ohne kardiale Nebenbefunde.

45 Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie. 4 Patienten (8,9%, n=4/45) hatten eine Dosisreduktion, 2 Patienten (4,4%, n=2/45) mit und 2 ohne kardiale Symptome (4,4%, n=2/45). Bei 17 Patienten (37,8%, n=17/45) mit kardialer Medikamentenebenwirkung musste keine Dosisreduktion erfolgen.

Tabelle 9 Dosisreduktionen unter First-Line/Second-Line und Kardiotoxizität

	First-Line-Therapie n=96 (100%)		Second-Line-Therapie n=45 (100%)	
Keine kardiale UAW unter TT	71	(74%)	26	(57,8%)
Kardiale UAW unter TT	25	(26%)	19	(42,2%)
Keine Dosisreduktion	92	(95,8%)	41	(91,1%)
Keine Dosisreduktion + keine Kardiotoxizität	67	(69,8%)	24	(53,3%)
Keine Dosisreduktion bei kardialer UAW	25	(26%)	17	(37,8%)
Dosisreduktion	4	(4,2%)	4	(8,9%)
Dosisreduktion + keine kardiale UAW	4	(4,2%)	2	(4,4%)
Dosisreduktion + kardiale UAW	0	(0%)	2	(4,4%)

### 3.5 Unerwünschte kardiale Nebenwirkungen

28,5% der Patienten (n=45/158) hatten kardiale unerwünschte Nebenwirkungen unter Therapie; 71,5% (n=113/158) keine. An Kardiopathien traten auf: Arrhythmien (3,8%, n=6/158), Reduktion der LVEF (5,7%, n=9/158), Extrasystolen (1,9%, n=3/158), Prolongation der QTc-Zeit (24,1%, n=38/158) sowie Vorhofflimmern (1,3%, n=2/158).

### 3.6 Kardiologielabor

Bei 12 Patienten unter Erstlinientherapie wurde Troponin I analysiert. Bei den genannten Patienten konnten Kontrollwerte zwischen 0,03 und 0,10 ng/ml ermittelt werden. Unter Zweitlinientherapie wurde bei 3 Patienten ein Troponin-I-Wert von 0,02 ng/ml festgestellt. Trotz der klinischen Notwendigkeit einer Troponin-Kontrolle lagen alle Werte im Normbereich. Ein akutes Infarktgeschehen konnte laborchemisch ausgeschlossen werden.

Das Isoenzym der Kreatinkinase ist ein herzspezifischer Marker mit Korrelation zum Ausmaß einer Myokardschädigung. Bei 5 Patienten erfolgte die Kontrolle von CK-MB-Werten. Unter First-Line lag der Mittelwert bei 3 Patienten bei 104 U/l (min. 12, max. 271 U/l); unter Zweitlinientherapie bei 2 Patienten deutlich geringer bei 32,5 U/l (min. 32, max. 33,0 U/l).

Bewertet nach den aktuellen CTCAE, Version 5, zeigten die vorliegenden Elektrolytkontrollen folgende Ergebnisse: Unter Erstlinientherapie hatten fünf Patienten

eine Hypokaliämie Grad 1 (< LLN-3,3 mmol/l), vier Patienten eine Hyperkaliämie Grad 1 (> ULN-5,5 mmol/l) und ein Patient eine Hyperkaliämie Grad 3 (> 6,0-7,0 mmol/l).

Unter Zweitlinientherapie hatten fünf Patienten eine Hypokaliämie Grad 1 (< LLN-3,3 mmol/l), zwei Patienten eine Hypokaliämie Grad 3 (< 3,0-2,5 mmol/l).

Drei Patienten erlitten eine Hyperkaliämie Grad 1 (> ULN-5,5 mmol/l), ein Proband hatte eine Hyperkaliämie Grad 3 (> 6,0-7,0 mmol/l), ein weiterer Patient eine Hyperkaliämie Grad 4 (> 7,0 mmol/l).

Zwei Patienten hatten eine Hypocalcämie Grad 1 (< LLN-1,0 mmol/l), zwei weitere eine Hypocalcämie Grad 3 (< 0,9-0,8 mmol/l).

In den Tabellen 10-13 sind für die Elektrolyte Kalium und Calcium Abweichungen nach CTCAE V5.0 (2017) erfasst.

Tabelle 10 Schweregradeinteilung der Hyperkaliämie unter Targeted Therapie

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert mmol/l	> ULN-5,5	> 5,5-6,0	> 6,0-7,0	> 7,0	Tod
Häufigkeit n	7/158	-	2/158	1/158	-
Prozent %	4,4	-	1,3	0,6	-

Tabelle 11 Schweregradeinteilung der Hypokaliämie unter Targeted Therapie

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert mmol/l	< LLN-3,0	< LLN-3,0 mit Symptomen	< 3,0-2,5	< 2,5	Tod
Häufigkeit n	10/158	-	2/158	-	-
Prozent %	6,3	-	1,3	-	-

Tabelle 12 Schweregradeinteilung der Hypercalcämie unter Targeted Therapie

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert mmol/l Korrigiertes Ca <sup>2+</sup>	> ULN-2,9	> 2,9-3,1	> 3,1-3,4	> 3,4	Tod
Häufigkeit n	-	-	-	-	-
Prozent %	-	-	-	-	-

Tabelle 13 Schweregradeinteilung der Hypocalcämie unter Targeted Therapie

Schweregrad	1	2	3	4	5
Laborwert mmol/l Korrigiertes Ca <sup>2+</sup>	< LLN-2,0	< 2,0-1,75	< 1,75-1,5	< 1,5	Tod
Häufigkeit n	2/158	-	2/158	-	-
Prozent %	1,3	-	1,3	-	-

### 3.7 Bewertung des Therapieansprechens (BOR) nach RECIST

Unter zielgerichteter Erstlinientherapie beim Vorliegen eines malignen Melanoms im Stadium IV hatten 10,8% (n=17/158) der Patienten eine komplette Remission (CR), 34,2% (n=54/158) eine partielle Remission (PR) sowie 15,8% (n=25/158) stabile Befunde (SD) in der Bildgebung. Ein Progress (PD) der Erkrankung wurde bei 13,9% (n=22/158) festgestellt. Bei 25,3% (n=40/158) lagen hierzu keine verwertbaren Daten vor und mussten deswegen von der Beurteilung ausgeschlossen werden.

Unter Second-Line erlangten 5,7% (n=9/158) der Patienten eine komplette Remission (CR), 16,5% (n=26/158) eine partielle Remission (PR) sowie 4,4% (n=7/158) stabile disease (SD). 16,5% (n=26/158) der Patienten hatten einen Progress (PD). Bei 57% (n=90/158) lagen hierzu keine verwertbaren Daten vor und mussten deswegen von der Beurteilung ausgeschlossen werden.

Tabelle 14 Bewertung des Therapieansprechens (BOR) nach RECIST

BOR	Erstlinien-Therapie n=118, fehlende Angaben n=40		Zweitlinien-Therapie n=68, fehlende Angaben n=90	
CR	10,8%	(n=17/158)	5,7%	(n=9/158)
PR	34,2%	(n=54/158)	16,5%	(n=26/158)
SD	15,8%	(n=25/158)	4,4%	(n=7/158)
PD	13,9%	(n=22/158)	16,5%	(n=26/158)

#### 3.7.1 RECIST-Bewertung (BOR) zielgerichteter Mono- und Kombinationstherapien

In First-Line unter Dabrafenib plus Trametinib hatten 10% (n=4/40) der Patienten eine komplette Remission, 52,5% (n=21/40) eine partielle Remission und 22,5% (n=9/40) einen stabilen Krankheitsverlauf. Einen Progress erlitten 15% (n=6/40) der Patienten.

In First-Line unter Vemurafenib plus Cobimetinib hatten 20,6% (n=7/34) der Patienten eine komplette Remission, 58,8% (n=20/34) eine partielle Remission, 11,8% (n=4/34) eine nachgewiesene Krankheitsstabilisierung. Einen Progress erlitten 8,8% (n=3/34) der Patienten.

In Erstlinie unter Encorafenib plus Binimetinib hatten 16,7% (n=1/6) der Patienten eine komplette Remission und 83,3% (n=5/6) eine partielle Remission. Stable disease und Progress traten bei keinem Patienten (0%, n=0/6) auf.

Unter First-Line Monotherapie hatten 18,2% (n=2/11) der Patienten eine komplette Remission, 27,3% (n=3/11) eine partielle Remission und 27,3% (n=3/11) stabile Befunde. Einen Progress erlitten 27,3% (n=3/11) der Patienten.

Tabelle 15 RECIST-Bewertung (BOR) First-Line Therapieansprechen unter Kombi- und Monotherapie

First-Line n=118	Monotherapie n=11		D+T n=40		V+C n=34		E+B n=6	
CR n=17 (10,8%)	18,2%	(n=2)	10%	(n=4)	20,6%	(n=7)	16,7%	(n=1)
PR n=54 (34,2%)	27,3%	(n=3)	52,5%	(n=21)	58,8%	(n=20)	83,3%	(n=5)
SD n=25 (15,8%)	27,3%	(n=3)	22,5%	(n=9)	11,8%	(n=4)	0%	(n=0)
PD n=22 (13,9%)	27,3%	(n=3)	15%	(n=6)	8,8%	(n=3)	0%	(n=0)

Unter Zweitlinientherapie mit Dabrafenib plus Trametinib hatten 19,4% (n=6/31) der Patienten eine komplette Remission, 64,5% (n=20/31) eine partielle Remission und 9,7% (n=3/31) eine stabile Erkrankung. Einen Progress erlitten 6,5 % (n=2/31) der Patienten.

Unter der Second-Line Kombinationstherapie mit Vemurafenib und Cobimetinib war bei einem Patienten (100%, n=1/1) ein Progress zu evaluieren. Folglich hatte keiner der Patienten (0%, n=0/1) weder eine komplette noch eine partielle Remission und kein stable disease.

Unter Second-Line Monotherapie hatte ein Patient eine komplette (20%, n=1/5) und zwei Patienten (40%, n=2/5) eine partielle Remission. Bei einem Patienten (20%, n=1/5) konnte eine Krankheitsstabilisierung nachgewiesen werden. Ein Patient hatte einen Progress der Erkrankung (20%, n=1/5).

Tabelle 16 RECIST-Bewertung (BOR) Second-Line Therapieansprechen unter Kombi- und Monotherapie

Second-Line n=68	Monotherapie n=5		D+T n=31		V+C n=1		E+B n=0	
CR n=9 (5,7%)	20%	(n=1)	19,4%	(n=6)	0%	(n=0)	0%	(n=0)
PR n=26 (16,5%)	40%	(n=2)	64,5%	(n=20)	0%	(n=0)	0%	(n=0)
SD n=7 (4,4%)	20%	(n=1)	9,7%	(n=3)	0%	(n=0)	0%	(n=0)
PD n=26 (16,5%)	20%	(n=1)	6,5%	(n=2)	100%	(n=1)	0%	(n=0)

### 3.8 Überlebensanalysen

Kaplan-Meier-Kurven wurden angewandt, um den Einfluss mehrerer Faktoren auf das Überleben der Patienten zu beurteilen.

Untersucht wurden Patientencharakteristika (Altersverteilung und Patientengeschlecht), Merkmale des Primärtumors (Tumorlokalisierung, histologischer Subtyp, Vorhandensein einer Ulzeration), prognostische Faktoren (Anzahl der Organmetastasen, Vorliegen von Hirn- und Lebermetastasen, LDH- und S100-Spiegel) sowie der Nachweis von Komorbiditäten bezüglich des Gesamtüberlebens.

Das Alter bei Stadium-IV-Diagnose ( $p=0,018$ ), die Anzahl an Organmetastasen ( $p=0,041$ ), das Vorliegen von Hirnmetastasen ( $p<0,001$ ) sowie eine S100-Erhöhung ( $p=0,040$ ) sind als prognostische Faktoren zu werten und zeigten signifikante Ergebnisse hinsichtlich des mittleren Gesamtüberlebens.

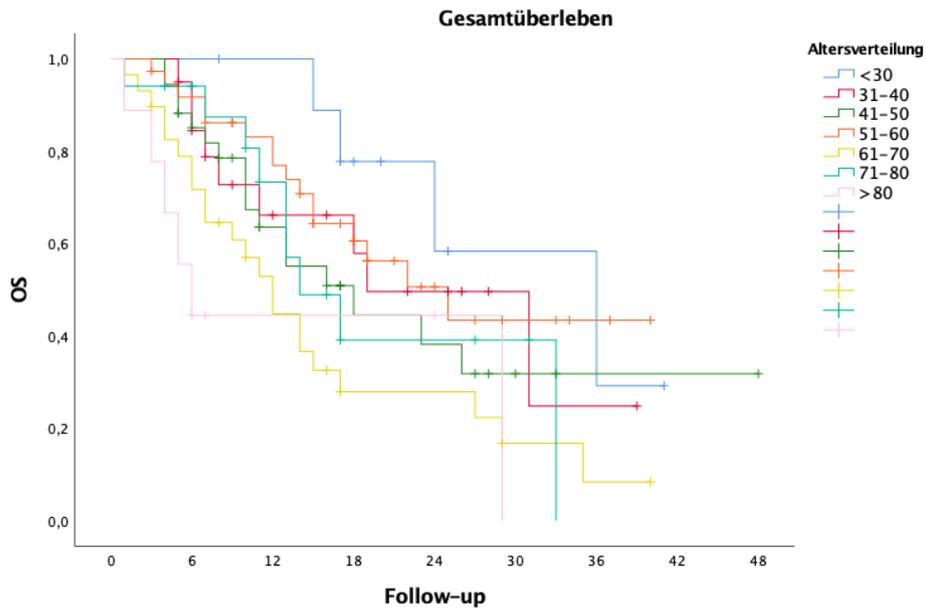
In der vorliegenden Datenanalyse konnte bei folgenden Parametern keine Signifikanz bezüglich des mOS nachgewiesen werden: Lebermetastasen ( $p=0,195$ ), LDH-Wert ( $p=0,135$ ), Geschlecht ( $p=0,720$ ), Primärtumorlokalisierung ( $p=0,297$ ), Ulzeration ( $p=0,240$ ), histologischer Subtyp ( $p=0,374$ ) und Stadium bei Erstdiagnose ( $p=0,699$ ).

Darüber hinaus wurden das 1-, 2- und 3-Jahres-OS und -PFS mit einem Konfidenzintervall von 95% (95% KI) bewertet.

#### 3.8.1 Altersverteilung im Melanom-Stadium IV

Mit einem p-Wert von 0,018 bildete sich ein signifikanter Überlebensunterschied je nach Altersgruppe ab. Patienten < 30 Jahre hatten eine mittlere Überlebenszeit von 37 Monaten (95% KI: 18,6-55,4), von 31-40 Jahre 19 Monate (95% KI: 9,7-28,3), von 41-50 Jahre 16 Monate (95% KI: 5,2-26,8), von 51-60 Jahre 25 Monate (95% KI: 15,2-34,8), von 61-70 Jahre 12 Monate (95% KI: 8,2-15,8), von 71-80 Jahre 15 Monate (95% KI: 10,5-19,5) und >80 Jahre 6 Monate (95% KI: 3,1-9,0). Das Patientenkollektiv zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten (95% KI: 12,7-23,3).

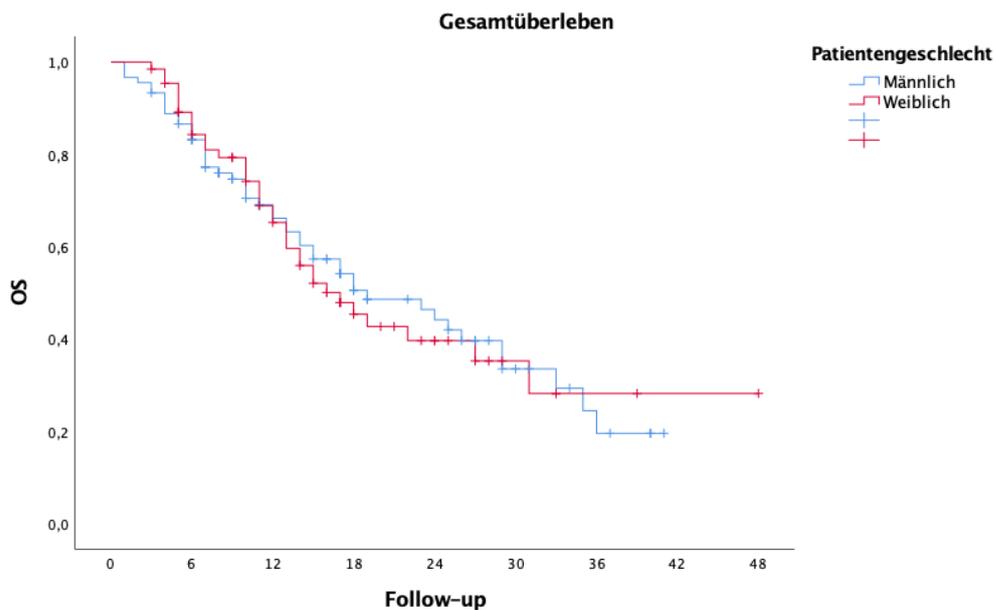
Abbildung 18 Überlebensanalyse Altersverteilung Melanom-Stadium IV



### 3.8.2 Patientengeschlecht

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,720$ ) zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das mittlere Gesamtüberleben. Männer überlebten im Durchschnitt 19 Monate (95% KI: 11,9-26,1); Frauen 17 Monate (95% KI: 14,4-19,6).

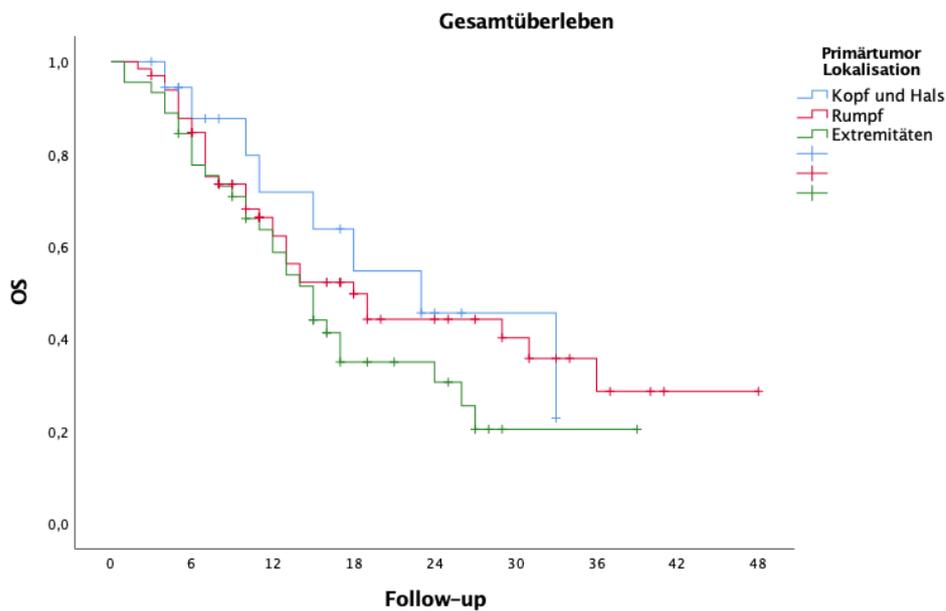
Abbildung 19 Überlebensanalyse Patientengeschlecht



### 3.8.3 Lokalisation des Primärtumors

Es ließ sich keine signifikante Aussage ( $p=0,297$ ) über das mOS anhand der Primärtumorlokalisation treffen. Das mittlere Gesamtüberleben war bei einem Primärtumor am Kopf und Hals 24 Monate (95% KI: 9,5-38,5), am Rumpf 19 Monate (95% KI: 13,3-24,7), an den Extremitäten 15 Monate (95% KI: 11,5-18,4) und bei unbekannter Lokalisation 25 Monate (95% KI: 14,1-36).

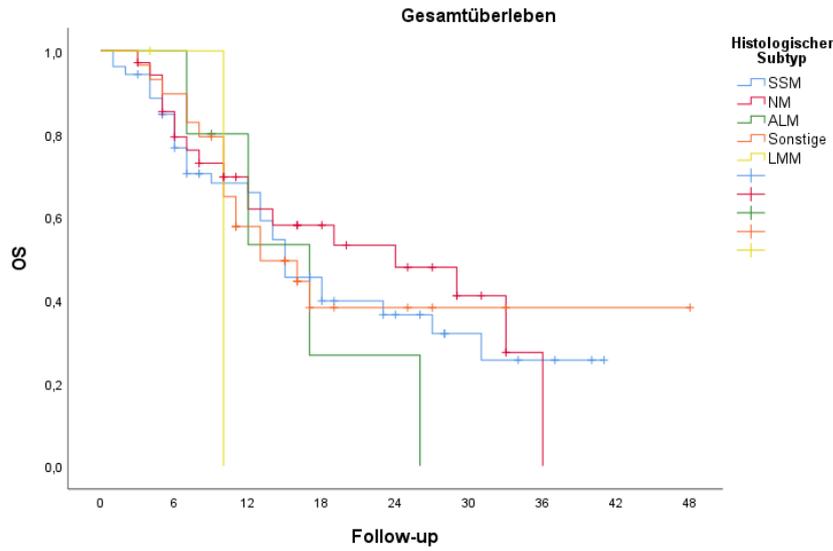
Abbildung 20 Überlebensanalyse Primärtumorlokalisation



### 3.8.4 Histologischer Subtyp

Es konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,374$ ) bezüglich des histologischen Subtyps gefunden werden: SSM 15 Monate mOS (95% KI: 13,2-16,9), NM 25 Monate mOS (95% KI: 10,7-39,3), ALM 17 Monate mOS (95% KI: 9,6-24,5), LMM 10 Monate mOS (95% KI: keine Angabe) sowie Subtypen ohne nähere Angabe 13 Monate mOS (95% KI: 7,8-18,2).

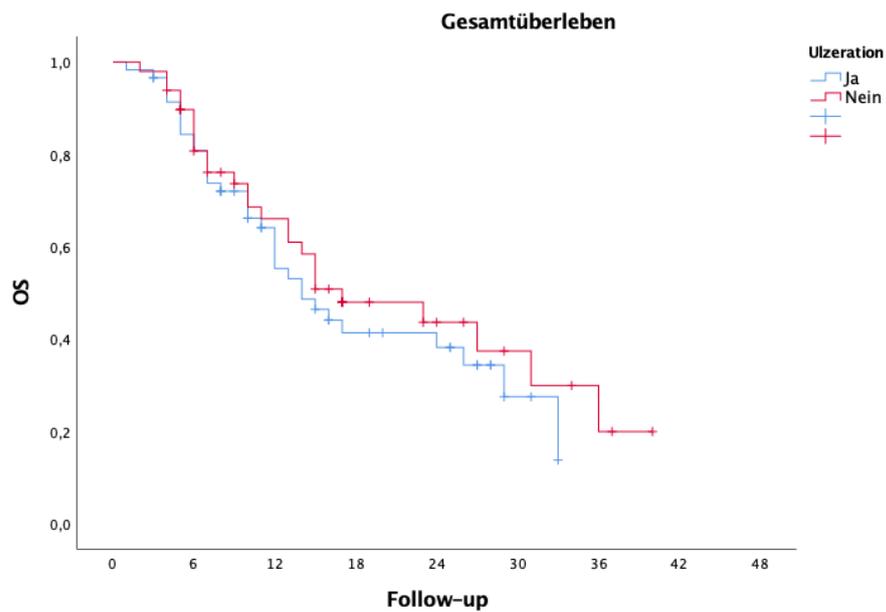
Abbildung 21 Überlebensanalyse histologischer Subtyp



### 3.8.5 Nachweis einer Ulzeration

Das Vorliegen einer Ulzeration bei Erstdiagnose war in der vorliegenden Analyse nicht signifikant ( $p=0,240$ ). Ermittelt wurden 16 Monate mOS (95% KI: 12,6-19,4) bei Nachweis einer Ulzeration und 15 Monate mOS (95% KI: 5-25) ohne Ulzeration.

Abbildung 22 Überlebensanalyse Ulzeration



### 3.8.6 Melanom-Stadium bei Erstdiagnose

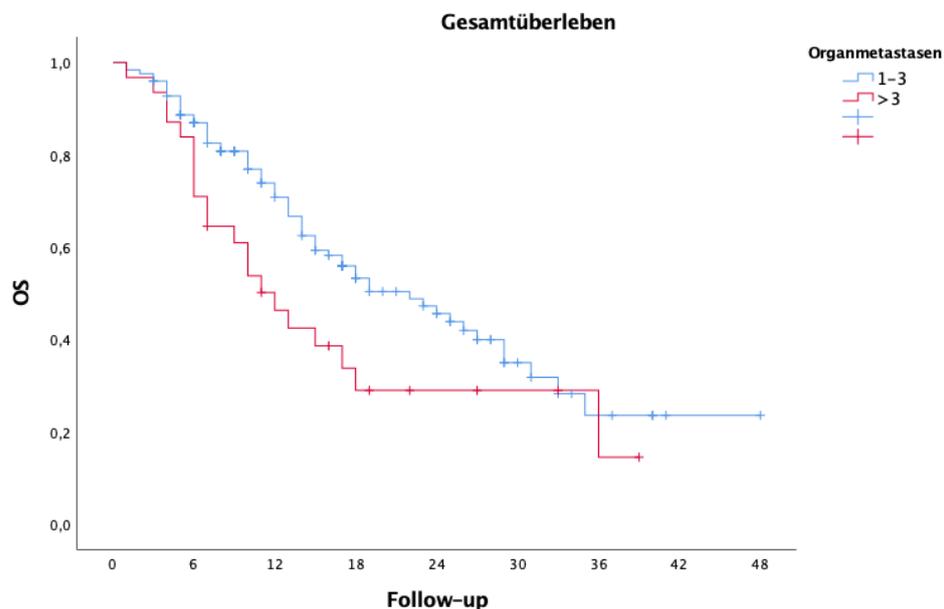
Die unterschiedlichen Melanom-Stadien bei Erstdiagnose zeigten keine Signifikanz ( $p=0,699$ ) hinsichtlich des mOS: Stadium I 18 Monate (95% KI: 4,5-31,5), Stadium II 30 Monaten (95% KI: 7,3-52,7), Stadium III 16 Monate (95% KI: 12,8-19,2), Stadium IV 18 Monate (95% KI: 7,7-28,3).

War das Stadium bei Erstdiagnose unbekannt, überlebten die Patienten im Mittel 19 Monate (95% KI: 14-24).

### 3.8.7 Anzahl an Organmetastasen

Beim Vorliegen von 1-3 Organmetastasen betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 22 Monate (95% KI: 15-29); mit  $>3$  Organmetastasen 13 Monate (95% KI: 8,1-18). Diese deutliche Differenz beim mOS mit einem p-Wert von 0,041 zeigte eine statistische Signifikanz.

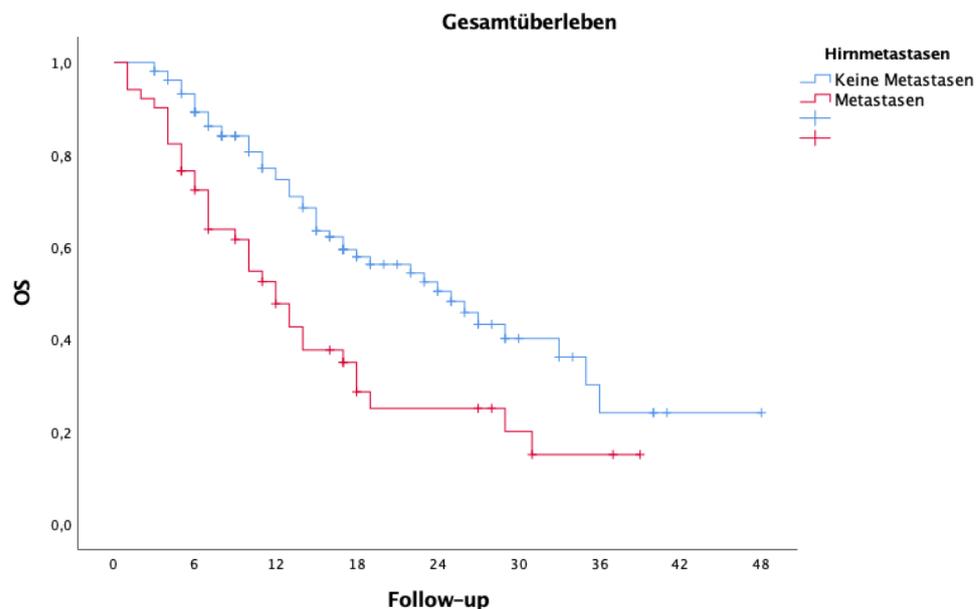
Abbildung 23 Überlebensanalyse Organmetastasen



### 3.8.8 Vorliegen von Hirn- und Lebermetastasen

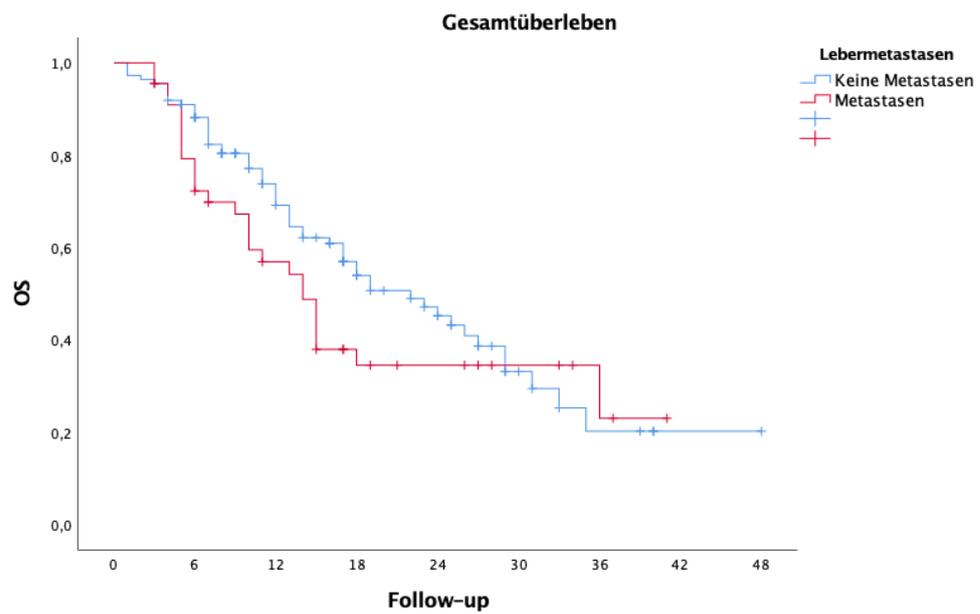
Ergänzend wurde analysiert, ob das Vorliegen von Hirnmetastasen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen untersucht. Der Log-Rank-Test ergab ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von  $< 0,001$ . Liegen Hirnmetastasen vor, betrug das mittlere Überleben 13 Monate (95% KI: 9,3-16,7). Patienten ohne cerebrale Metastasierung überlebten durchschnittlich 25 Monate (95% KI: 16,8-33,2).

Abbildung 24 Überlebensanalyse Hirnmetastasen



Beim Vorliegen von Lebermetastasen war kein signifikanter Unterschied ( $p=0,195$ ) bzgl. des Gesamtüberlebens festzustellen. Hatte ein Patient Lebermetastasen betrug das mittlere Überleben 15 Monate (95% KI: 12,7-17,3). Ohne eine Lebermetastasierung war die mediane Überlebenszeit 22 Monate (95% KI: 14,8-29,2).

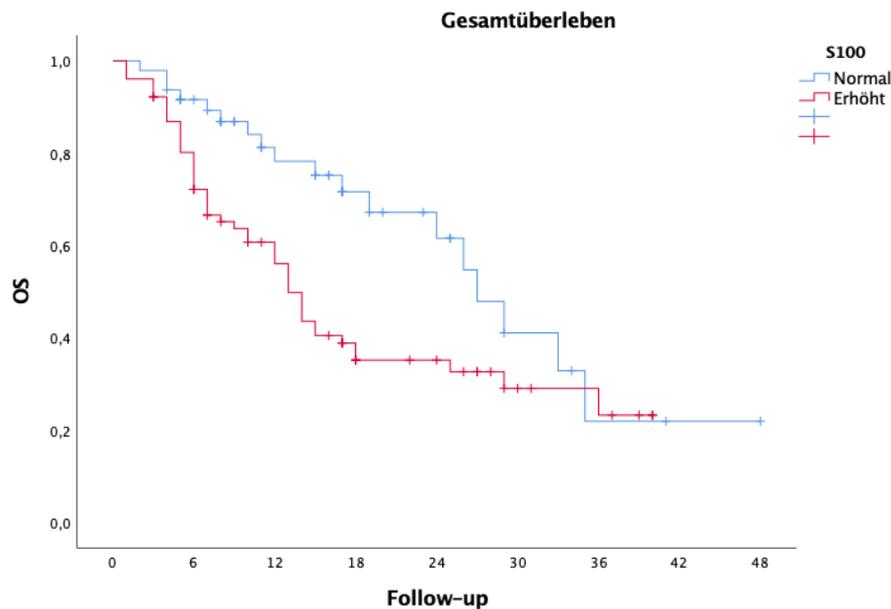
Abbildung 25 Überlebensanalyse Lebermetastasen



### 3.8.9 S100-Spiegel und LDH-Wert

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,040$ ) bei der Überlebenszeit mit einer S100-Erhöhung. Lagen die S100-Werte im Normbereich betrug die Überlebenszeit im Durchschnitt 28 Monate (95% KI: 23,6-32,4); bei einem erhöhten S100-Spiegel nur noch 14 Monate (95% KI: 11,7-16,3).

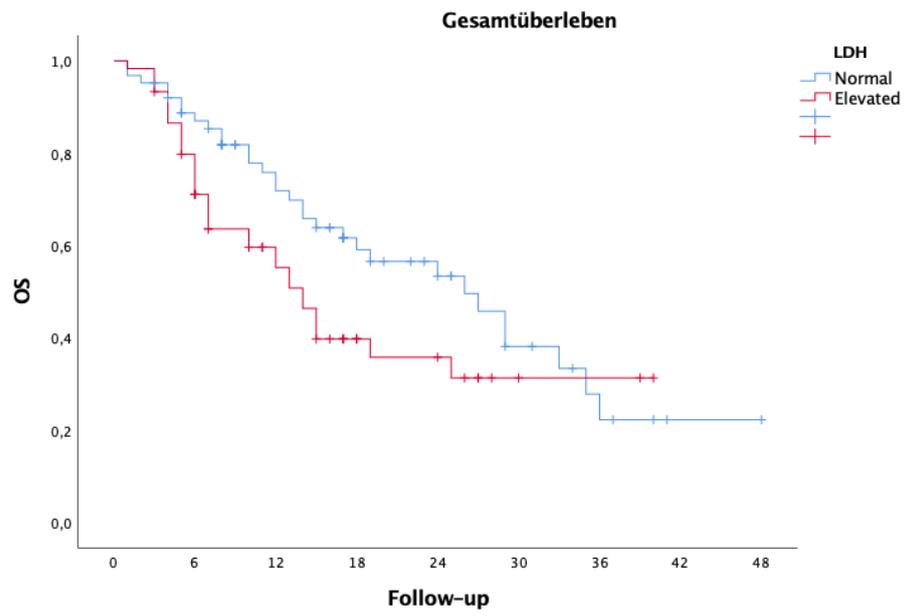
Abbildung 26 Überlebensanalyse S100



Bei der LDH konnte kein signifikanter Wert ( $p=0,135$ ) für die mediane Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden.

Es ergab sich ein mOS von 27 Monaten (95% KI: 18,1-36) für Patienten mit normalen LDH-Werten vs. 15 Monaten (95% KI: 12,3-17,7) mit einer LDH-Erhöhung.

Abbildung 27 Überlebensanalyse LDH



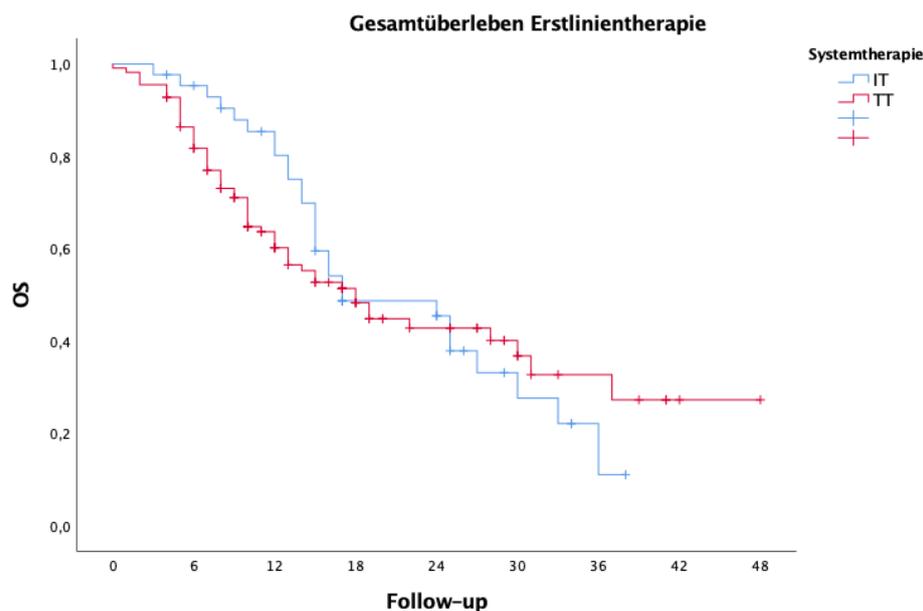
### 3.9 Einfluss von zielgerichteten Behandlungen auf das Überleben

#### 3.9.1 Gesamtüberleben unter Erstlinien- vs. Zweitlinientherapie

Es zeigte sich in First-Line unter Immuntherapie gegenüber Targeted Therapie kein signifikanter Unterschied ( $p=0,821$ ) beim Gesamtüberleben. Das Patientenkollektiv hatte ein mittleres Gesamtüberleben von 17 Monaten (IQR 10,0-36,0, 95% KI: 20,2-26,3): 17 Monate (IQR 14,0-17,0, 95% KI: 18,5-25,5) unter Immuntherapie, 18 Monate (IQR 14,0-keine Angabe, 95% KI: 19,8-27,8) unter zielgerichteter Therapie.

Unter Erstlinien-Targeted-Therapie betrug das 1-Jahres-Überleben 60,2% (95% KI: 51-69,4), das 2-Jahres-Überleben 42,8% (95% KI: 31,8-53,8) und das 3-Jahres-Überleben 32,7% (95% KI: 19,4-46).

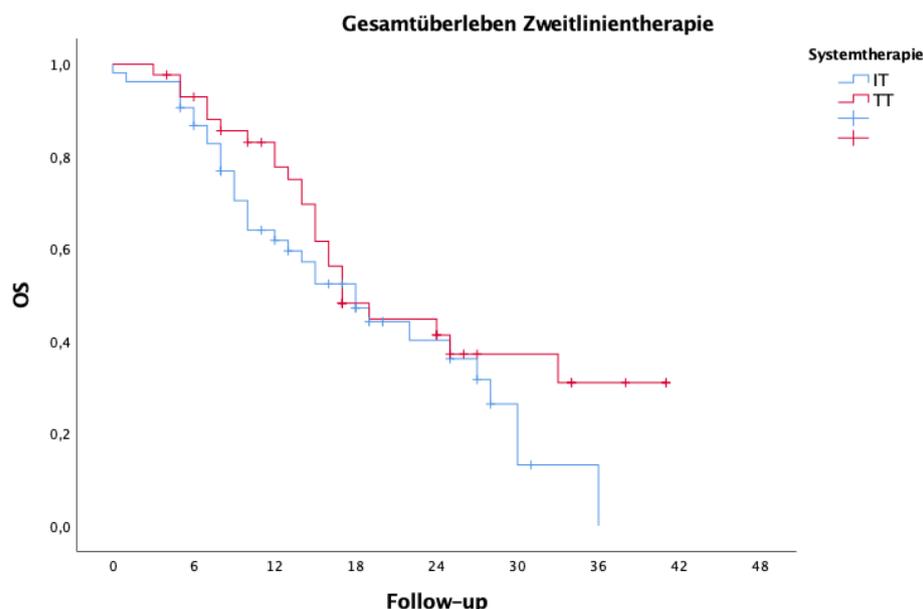
Abbildung 28 OS First-Line



In Second-Line unter Immuntherapie oder Targeted Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,209$ ) beim Gesamtüberleben. Die Patienten hatten ein mOS von 18 Monaten (IQR 10,0-30,0, 95% KI: 18,2-23,9): 18 Monate (IQR 9,0-30,0, 95% KI: 15,6-22,2) unter Immuntherapie, 17 Monate (IQR 14,0-keine Angabe, 95% KI: 15,6-22,2) unter zielgerichteter Therapie. Unter Zweitlinien-Targeted-Therapie konnten

folgende Überlebensraten statistisch erhoben werden: 1-Jahres-Überleben 77,7% (95% KI: 64,8-90,6), 2-Jahres-Überleben 42,1% (95% KI: 26,8-59,4) und 3-Jahres-Überleben 31% (95% KI: 13,4-48,6).

Abbildung 29 OS Second-Line



### 3.9.2 Gesamtüberleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

Es gab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,018$ ) im Gesamtüberleben unter Erstlinientherapie hinsichtlich der Art der Kombination mit Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib. Die Tabelle 17 und Abbildung 30 zeigen, dass das mediane OS 13 Monate (95% KI: 13-21,3) vs. keine Angabe (95% KI: 23-32,4) betrug.

Die Überlebensraten unter First-Line lagen nach einem Jahr bei 51,9% (95% KI: 37,6-66,2) vs. 71,1% (95% KI: 56,6-85,6) und reduzierten sich nach 2 Jahren auf 25,3% (95% KI: 8,6-42) vs. 71,1% (95% KI: 56,6-85,6) bzw. nach 3 Jahren auf 12,6% (95% KI: 0-27,5) vs. 71,1% (95% KI: 56,6-85,6).

Es gab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,004$ ) im Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie hinsichtlich der Art der Kombination mit Dabrafenib plus Trametinib

vs. Vemurafenib plus Cobimetinib. Die Tabelle 17 und Abbildung 31 zeigen, dass das mediane OS 17 Monate (95% KI: 19,2-29) vs. keine Angabe (95% KI: 18,9-34,7) betrug.

Die Überlebensraten unter Second-Line lagen nach einem Jahr bei 80,2% (95% KI: 65,9-94,5) vs. 100% (95% KI: 100-100) und reduzierten sich nach 2 Jahren auf 43,9% (95% KI: 25,1-62,7) vs. 60% (95% KI: 17,1-100) bzw. nach 3 Jahren auf 28,8% (95% KI: 7-50,6) vs. 60% (95% KI: 17,1-100).

Tabelle 17 Gesamtüberleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

Therapie	p-Wert	mOS (Monate; 95% KI)	1-Jahres-OS (%; 95% KI)	2-Jahres-OS (%; 95% KI)	3-Jahres-OS (%.; 95% KI)
First-Line IT TT	0,821	17 (20,2-26,3) 17 (20,2-26,3) 18 (19,8-27,8)	60,2 (51-69,4)	42,8 (31,8-53,8)	32,7 (19,4-46)
First-Line D+T V+C	0,018	13 (13-21,3) (23-32,4)	51,9 (37,6-66,2) 71,1 (56,6-85,6)	25,3 (8,6-42) 71,1 (56,6-85,6)	12,6 (0-27,5) 71,1 (56,6-85,6)
Second-Line IT TT	0,209	18 (18,2-23,9) 18 (15,6-22,2) 17 (15,6-22,2)	77,7 (64,8-90,6)	42,1 (26,8-59,4)	31 (13,4-48,6)
Second-Line D+T V+C	0,004	17 (19,2-29) (18,9-34,7)	80,2 (65,9-94,5) 100 (100-100)	43,9 (25,1-62,7) 60 (17,1-100)	28,8 (7-50,6) 60 (17,1-100)

Abbildung 30 Gesamtüberleben First-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

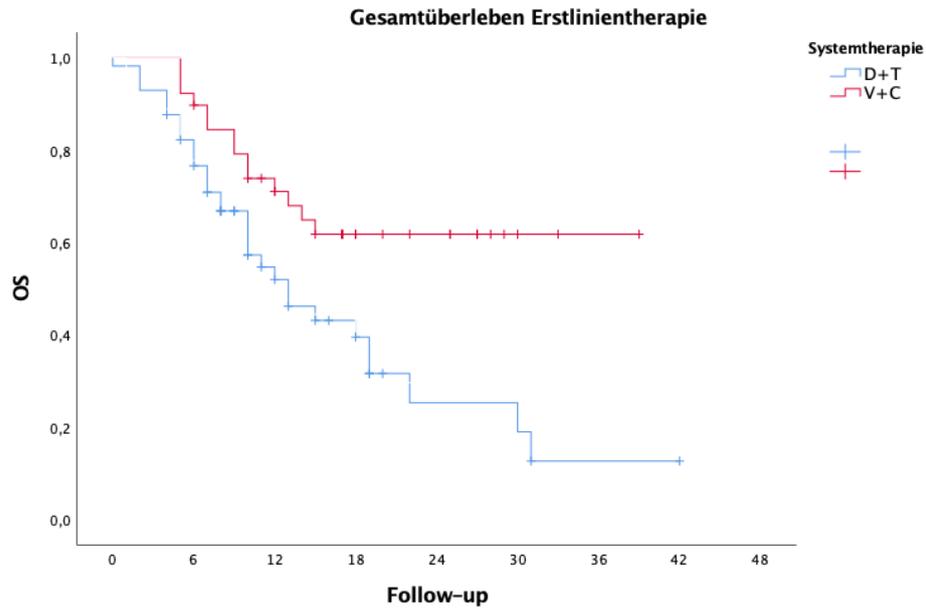
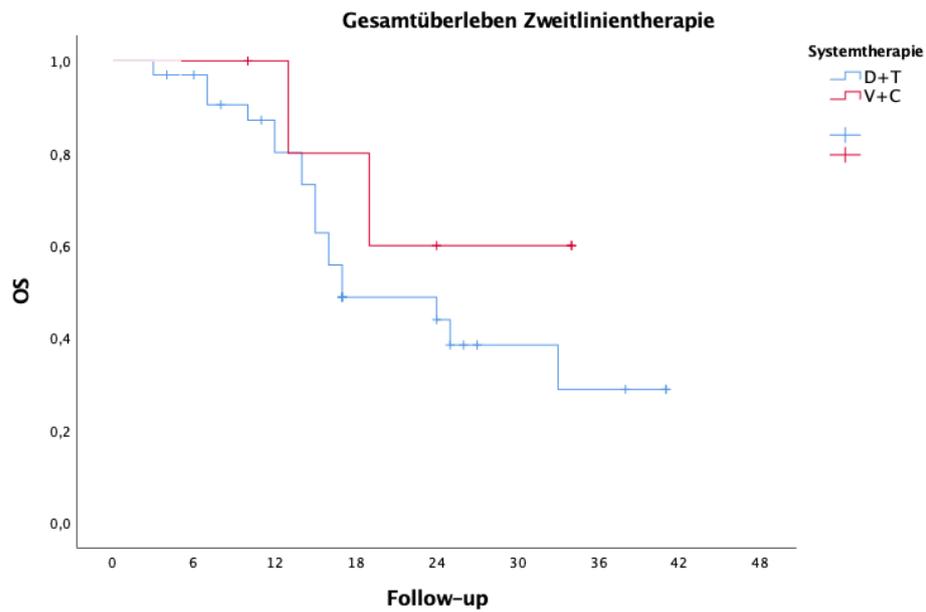


Abbildung 31 Gesamtüberleben Second-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie



### 3.9.3 Progressionsfreies Überleben nach der Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

Es gab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,252$ ) beim PFS 1 unter Erstlinientherapie hinsichtlich der Art der Kombination mit Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib. Die Tabelle 18 und Abbildung 32 zeigen, dass das mediane PFS 1 unter jeder zielgerichteten Kombinationstherapie 4 Monate betrug; (95% KI: 3,4-8,1) vs. (95% KI: 4,8-9,9).

Das PFS 1 lag nach einem Jahr bei 4,8% (95% KI: 0-69,5) vs. 25% (95% KI: 0-197,5) und reduzierte sich nach 2 Jahren auf 2,4% (95% KI: 9-7,1) vs. 4,2% (95% KI: 0-85) bzw. nach 3 Jahren auf 2,4% (95% KI: 0-7,1) vs. 0% (95% KI: 0-0).

Es gab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,295$ ) beim PFS 2 unter Zweitlinientherapie hinsichtlich der Art der Kombination mit Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib. Die Tabelle 18 und Abbildung 33 zeigen, dass das mediane PFS 2 8 Monate (95% KI: 6-14,6) vs. 7 Monate (95% KI: 5,1-9,9) war.

Das PFS 2 lag nach einem Jahr bei 15,8% (95% KI: 0-32,2) vs. 9,1% (95% KI: 0-26,2) und reduzierte sich nach 2 Jahren auf 5,3% (95% KI: 0-15,3) vs. 0% (95% KI: 0-0). Nach 3 Jahren konnte unter keiner der genannten Kombinationstherapien ein progressionsfreies Überleben festgestellt werden.

Tabelle 18 PFS nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

Therapie	p-Wert	mOS (Monate; 95% KI)	1-Jahres-OS (%; 95% KI)	2-Jahres-OS (%; 95% KI)	3-Jahres-OS (%; 95% KI)
First-Line D+T V+C	0,252	PFS 1	4 (3,4-8,1) 4 (4,8-9,9)	2,4 (0-7,1) 4,2 (0-85)	2,4 (0-7,1) 0 (0-0)
Second-Line D+T V+C	0,295	PFS 2	15,8 (0-32,3) 9,1 (0-26,2)	5,3 (0-15,3) 0 (0-0)	0 (0-0) 0 (0-0)

Abbildung 32 PFS 1 First-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

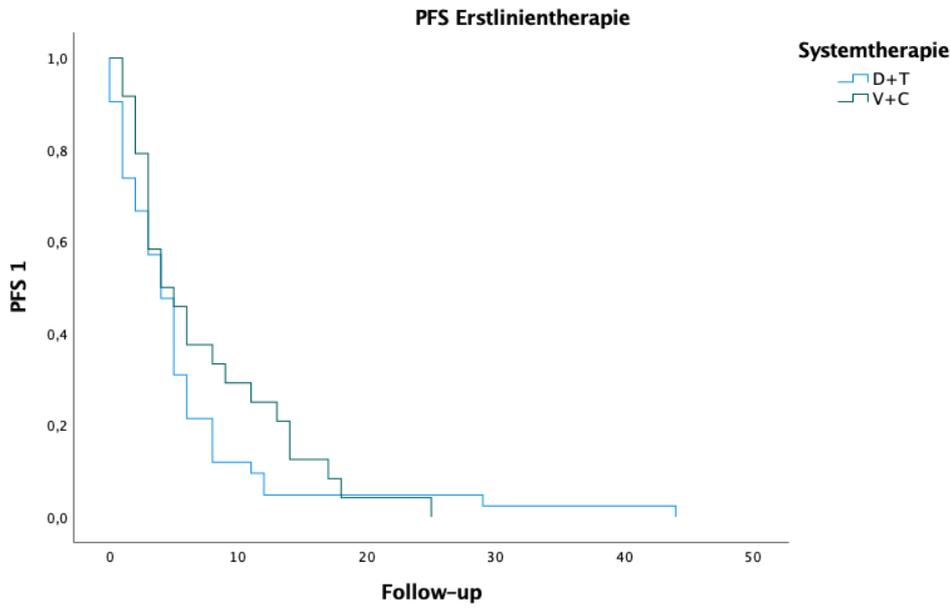
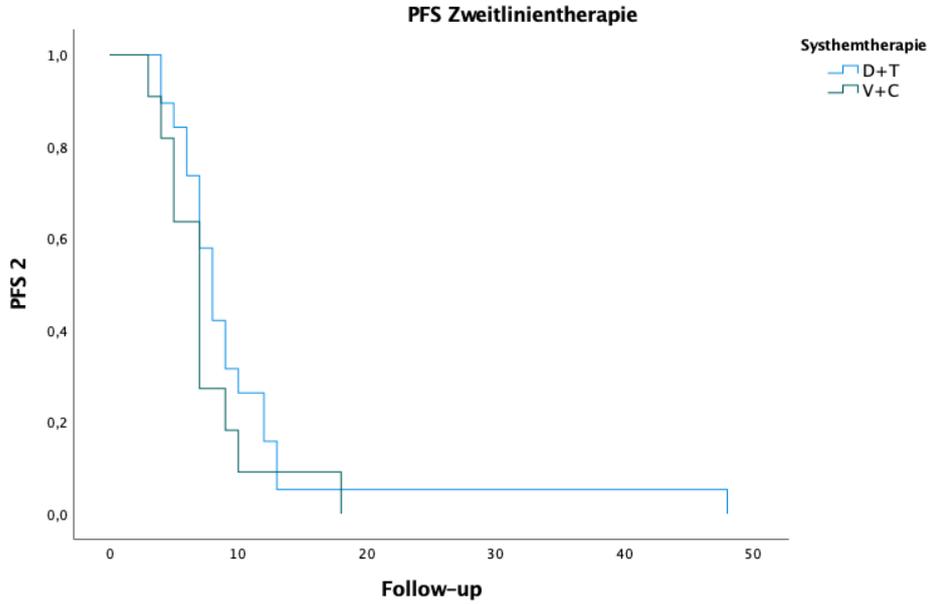


Abbildung 33 PFS 2 Second-Line nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie



## 4 Diskussion

Das in der vorliegenden Arbeit analysierte Kollektiv umfasst ausreichend Patienten mit malignem Melanom, um prognostische Faktoren, die Wirkung von Therapien und damit einhergehende unerwünschte Nebenwirkungen bewerten zu können. Entsprechende retrospektive Studien in der Literatur umfassen vergleichbare Patientenkollektive. Die monozentrische Dokumentation der vorliegenden Ergebnisanalyse erfolgte über einen langfristigen Zeitraum und ist daher sehr umfangreich.

### 4.1 Zusammenschau der Ergebnisse

Der MAPK-Signalweg in Kardiomyozyten ist ein protektiver Signalweg und seine Hemmung beeinträchtigt intramyozytäre Reparaturmechanismen durch Hemmung der extrazellulären signalregulierten Kinasen.

In der Literatur sind kardiotoxische sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren beschrieben; hierzu zählen Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG, Kardiomyopathien mit verminderter Pumpfunktion und Hypertonien. Während die Veränderung der QT-Zeit hauptsächlich ein Problem bei der Behandlung mit BRAF-Inhibitoren darstellt, wurde für MEK-Inhibitoren eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction beschrieben, allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit. (Heinzerling et al., 2019)

Alle Patienten wurden vor dem Therapiebeginn mit BRAF- und MEK-Inhibitoren leitliniengerecht körperlich untersucht. Hierzu zählen augenärztliche Checks sowie kardiologische Kontrolluntersuchungen. EKG und Echokardiographie wurden vor der Therapie und in den ersten drei Monaten monatlich, danach alle 12 Wochen neu beurteilt. Bei einem QTc-Wert von  $>500$  ms oder einem Anstieg von mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert sollte die Dosis reduziert werden. Außerdem fanden regelmäßig Laborkontrollen (CK, CK-MB, Elektrolyte, LDH, S100) statt. (Heinzerling et al., 2019)

In der vorliegenden Arbeit konnten keine schweren kardiotoxischen Veränderungen unter den beschriebenen Targeted Therapien nachgewiesen bzw. mit der onkologischen Systemtherapie in Verbindung gebracht werden. Obgleich Patienten kardial vorerkrankt waren oder ein hohes internistisches Risiko hatten, eine kardiale Nebenwirkung zu

entwickeln, bestand kein Grund zur Annahme einer medikamenteninduzierten Toxizität. Sollten sich dennoch unter Therapie neu aufgetretene kardiale Veränderungen gezeigt haben, waren diese reversibel.

Heinzerling et al. berichten über Immuntherapie-vermittelte subklinische und ebenso von Strahlentherapie-induzierten Myokardschäden, welche das Risiko für eine signifikante linksventrikuläre systolische Dysfunktion oder eine Herzinsuffizienz erhöhen können. Die gleichzeitige oder nachfolgende Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren sollte diskutiert werden, um eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten zu vermeiden.

Trotz beschriebener kardialer Nebenwirkungen, beispielsweise Arrhythmien, konnten die meisten adäquat behandelt werden und waren unbedenklich. (Heinzerling et al., 2019)

Larkin et al. beobachteten bei 30% der Patienten asymptomatisch erhöhte Kreatinkinase-Spiegel unter Therapie mit Vemurafenib und Cobimetinib. Der Anstieg der Kreatinkinase ist ein bekannter Effekt der MEK-Hemmung. Die meisten Ereignisse waren von asymptomatischer bis milder Ausprägung und schnell reversibel. (Larkin et al., 2014a) Beim in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patientenkollektiv konnten ebenso veränderte CK- sowie CK-MB-Werte festgestellt werden; ohne jegliche klinische Symptomatik. Ein Infarktgeschehen konnte laborchemisch ebenfalls ausgeschlossen werden.

Wurden Elektrolytverschiebungen detektiert, waren diese als nicht bedenklich einzustufen. Die Mehrzahl der Patienten mit veränderten Elektrolytwerten waren klinisch unauffällig und konnten dem Grad 1 nach CTCAE zugeordnet werden. Elektrolytstörungen höheren Grades waren gut behandelbar.

Zu beachten ist, dass Elektrolytstörungen AEs potenzieren können. Daher sollten Elektrolytabweichungen, z. B. aufgrund von Diarrhoen, korrigiert und unter Targeted Therapie vermieden werden. (Heinzerling et al., 2019, Haverkamp et al., 2002)

Bei weniger als einem Drittel der Krebspatienten (28,5%, n=45/158) konnten kardiale Veränderungen wie Arrhythmien (3,8%, n=6/158), eine Reduktion der LVEF (5,7%, n=9/158), Extrasystolen (1,9%, n=3/158), eine Prolongation der QTc-Zeit (24,1%, n=38/158) sowie Vorhofflimmern (1,3%, n=2/158) beobachtet werden. Vergleichbare

Ergebnisse weisen Larkin et al. vor. Beschrieben sind wenige klinisch signifikante kardiale Ereignisse und geringe Raten verringerter Ejektionsfraktionen, sowohl in der Kombinations- als auch in der Kontrollgruppe. (Larkin et al., 2014a)

Eine linksventrikuläre Dysfunktion nach Anwendung einer Mono- bzw. BRAF- plus MEK-Inhibitor-Therapie tritt Heinzerling et al. zufolge zwischen 2 Wochen und 5 Monaten bzw. 1 bis 13 Monaten auf und bildet sich in der Mehrzahl der Fälle zurück. Die myokardiale Dysfunktion wird durch genetische Faktoren modifiziert. Eine beeinträchtigte myokardiale Funktion vor Beginn der Krebsbehandlung, beispielsweise bei arterieller Hypertonie, erhöht das Risiko. Ein Grad  $\geq 3$  der Abnahme der Ejektionsfraktion (d. h.  $< 40\%$  oder Abnahme von  $> 20\%$  gegenüber dem Ausgangswert) wurde in 4%, 2% und 1% der Fälle unter Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib bzw. Encorafenib plus Binimetinib gezeigt. (Heinzerling et al., 2019)

Das vorliegende Kollektiv hat mit 158 Patienten eine repräsentative Größe; Multipel vorerkrankt war eine Vielzahl der Probanden. Die Systemtherapie in First-Line wurde im Median mit einer Dauer von 6 Monaten eingenommen. Unter Second-Line betrug die Einnahmezeit im Durchschnitt 4,5 Monate. Die Medikation wurde über einen ausreichend langen Zeitraum verabreicht. Keiner der Patienten entwickelte eine schwerwiegende Kardiotoxizität. Trotz alledem sollte bedacht werden, dass die Gesamtoxizität in einem größeren Patientenkollektiv durchaus höher ausfallen könnte.

#### 4.2 Patientencharakteristika

Die in dieser Arbeit beschriebene und analysierte Patientenpopulation wurde bereits in anderen Publikationen der Universitäts-Hautklinik Tübingen untersucht. (Amaral et al., 2020)

Vergleicht man die epidemiologischen Daten aus der Literatur mit den Angaben der vorgelegten Analyse, so zeigen sich sowohl Ähnlichkeiten als auch Unterschiede der untersuchten Parameter.

Das in dieser Arbeit beschriebene mittlere Patientenalter ist mit 53 Jahren eindeutig vergleichbar mit dem der beiden weltweit prospektiv randomisierten Therapiestudien COMBI-d und COMBI-v. Behandlungsnaive Patienten mit einem nicht-resektablen oder

primär metastasierten Melanom mit BRAF-Mutation waren in die vorgenannten Studien eingeschlossen. Das Patientenalter lag im Mittel bei circa 55 Jahren. (Hermann and Christiansen, 2019) Auch Schoenewolf et al. publizierten, dass Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren bei Diagnose signifikant jünger sind ( $p=0,0106$ ). (Schoenewolf et al., 2014)

In der Studie von Larkin et al. war das durchschnittliche Alter der Patienten 60 Jahre und in der Veröffentlichung von Hodi et al. 56,7 Jahre. (Larkin et al., 2015, Hodi et al., 2010) Bei Amaral et al. ist das mediane Alter bei Diagnose eines metastasierten Melanoms mit 68 Jahren beschrieben. (Amaral et al., 2020) Die Patienten genannter Studien waren im Mittel deutlich älter als die der hier vorliegenden Arbeit und waren BRAF- oder Wildtyp-mutiert.

Die Datenerhebung hatte bereits vor Beginn der retrospektiven Studie begonnen. Die prozentuale Verteilung der beiden Geschlechter war zufällig. Eine heterogene Behandlungsrealität sollte wiedergespiegelt werden, um eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf eine tatsächlich zu behandelnde Patientenpopulation zu gewährleisten.

Das Kollektiv besteht zu 43% aus weiblichen und zu 57% aus männlichen Patienten. Die Studien von Amaral et al., Hodi et al. sowie Hermann und Christiansen zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster der Geschlechter (40% vs. 60%, 40,7% vs. 59,3%, 43% vs. 57%). (Amaral et al., 2020, Hodi et al., 2010, Hermann and Christiansen, 2019)

### 4.3 Primärtumormerkmale

#### 4.3.1 BRAF-Mutationsstatus

Bei der Mehrheit der Patienten lag eine V600E-Mutation (80%) vor. 9,2% waren V600K-mutiert. Ein Patient trug beide genannten Mutationen (0,8%). Andere BRAF-Mutationen waren mit 8,5% beschrieben. Zwei Patienten (1,5%) wiesen eine nicht näher definierte BRAF-Mutation plus eine V600E-Substitution auf.

Eine entsprechende Verteilung wurde von McArthur et al. sowie von Hauschild et al. beschrieben. Die BRAF-mutierten Patienten trugen in beiden Studien überwiegend eine

V600E-Mutation (91% vs. 80-90%); in ausschließlich 9% der Fälle eine V600K-Mutation (McArthur et al., 2014) und in 10-20% bei Hausschild et al. (Hauschild et al., 2012)

In den Studien COMBI-d und COMBI-v hatten ebenfalls fast 90% eine V600E-Mutation. In der multivariaten Analyse von Hermann und Christiansen ging eine BRAF-V600E-Mutation mit einem verlängerten PFS und einem verbesserten OS einher. (Hermann and Christiansen, 2019) Meckbach et al. ermittelten bei Patienten mit BRAF-Mutation im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Wildtyp kein verbessertes Gesamtüberleben. Dennoch besteht für Patienten mit einer BRAF-Mutation die Möglichkeit einer zusätzlichen Behandlungsoption mit Targeted Therapie. (Meckbach et al., 2014)

#### 4.3.2 Primärtumorlokalisation

Beim Großteil des Patientenkollektivs wurde der Primärtumor am Rumpf (42,4%) beschrieben. Weitere Lokalisationen fanden sich an der oberen oder unteren Extremität (29,1%) sowie an Kopf und Hals (12%).

Hinsichtlich der Lokalisation wird in der Literatur von einer prozentual ähnlichen Verteilung berichtet. (Amaral et al., 2020) Auch Kraywinkel et al. beschreiben, dass das kutane maligne Melanom am häufigsten am Rumpf (33%), gefolgt von der oberen (24%) und unteren Extremität (22%) auftritt. (Kraywinkel et al., 2014)

Das Melanom zeigt sich bei den Geschlechtern an unterschiedlichen sonnenexponierten Körperstellen. Bei Frauen findet sich der Hauttumor typischerweise an Armen oder Beinen, bei Männern am Rücken. Des Weiteren unterscheidet sich die Lokalisation des Primärtumors je nach histologischem Subtyp. (Rastrelli et al., 2014, Michielin et al., 2019)

#### 4.3.3 Histologischer Subtyp

Lee et al. beschreiben, dass die BRAF-Mutation am häufigsten bei Patienten mit SSM, gefolgt vom NM nachgewiesen werden konnte. Beim ALM trugen hingegen weniger Patienten eine BRAF-Mutation. (Lee et al., 2011)

In der eigenen Analyse war der häufigste histologische Subtyp das SSM (34,2%). Bei 22,8% konnte ein NM diagnostiziert werden. Weniger häufig mit 3,1% fand sich das ALM. 18,4% aller Patienten waren an sonstigen Melanomen erkrankt, die nicht näher definiert sind. Amaral et al. beschreibt eine dieser Studie sehr ähnliche Häufigkeitsverteilung. (Amaral et al., 2020)

#### 4.4 Prognosefaktoren

##### 4.4.1 Anzahl an Organmetastasen und Vorliegen von Hirn- und Lebermetastasen

Bei 79,7% der Patienten waren 1-3 Organe mit Metastasen befallen. 20,3% des Gesamtkollektivs hatten in mehr als 3 Organen Metastasen. Die Anzahl der Organe mit Metastasen erwies sich als signifikant prognoseverschlechternder Faktor für das Überleben ( $p=0,041$ ).

Die Checkmate 067-Studie zeigte eine vergleichbare Verteilung: 20% der Patienten hatten in mehr als 3 Organen Metastasen. (Hodi et al., 2018)

Ähnliche prozentuale Auswertungen finden sich in der gepoolten Analyse von Schadendorf et al. (Schadendorf et al., 2017)

Das Melanom ist ein maligner Tumor, welcher cerebral metastasieren kann. Die BRAF-V600E-Mutation führt zu einer fortwährenden Aktivierung der MAPK- und ERK-Signalwege. (Davies et al., 2002) Gepaarte Gewebeproben von Primärtumoren und Hirnmetastasen zeigten eine achtzigprozentige genetische Übereinstimmung. (Colombino et al., 2012, Becco et al., 2020)

Ein Drittel der untersuchten Patientenpopulation hatte Hirnmetastasen mit einem hoch signifikanten Ergebnis ( $p<0,001$ ) bezüglich des Gesamtüberlebens. Bei Eigentler et al. und anderen Publikationen konnte nachgewiesen werden, dass eine intrakranielle Streuung mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. (Staudt et al., 2010, Tio et al., 2017, Eigentler et al., 2011) Für Patienten mit multiplen Hirnfiliae oder einer Meningeosis neoplastica sind ungünstige Prognosen beschrieben, im Unterschied zu Patienten mit einer einzelnen cerebralen Läsion (mOS 4 Monate vs. 7 Monate). (Eigentler et al., 2011) Daten aus aktuellen Studien weisen auf einen hohen prognostischen Wert

von LDH bei Patienten mit cerebral metastasiertem malignem Melanom hin. (Eigentler et al., 2011, Staudt et al., 2010)

Bei Patienten, die aufgrund ihres BRAF-Wildtyps Immuntherapie erhielten, war das Vorhandensein von Hirnmetastasen im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Mutation recht gering: Hodi et al. 3,5%, Hodi et al. 12,1%, Amaral et al. 19%. (Hodi et al., 2010, Amaral et al., 2020, Hodi et al., 2018)

BRAF-mutierte und Wildtyp-Tumoren unterscheiden sich nach Schoenewolf et al. nicht hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen. Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren hatten dennoch eine bedeutsam schlechte Prognose im Stadium IV ( $p=0,0106$ ). (Schoenewolf et al., 2014)

In vorliegender Studie war bei der Mehrheit aller Patienten die Leber vom Tumor befallen. Eine prognostische Bedeutung von Lebermetastasen konnte nicht signifikant ( $p=0,195$ ) nachgewiesen werden.

#### 4.4.2 S100 und LDH

S100 ist gewebespezifisch und wird hauptsächlich in Gliazellen des Gehirns, Melanozyten und anderen Zelltypen exprimiert. Die meisten Melanome sezernieren S100 stark. Es ist denkbar, dass das Protein am Überleben und an der Proliferation von Melanom-Zellen beteiligt ist. (Donato, 2001, Hergovich et al., 2006)

Weide et al. untersuchten ein Studienkollektiv bei dem 40% der Patienten einen erhöhten S100-Spiegel und im Vergleich zu den Patienten mit S100-Werten im Referenzbereich bei Studienbeginn ein signifikant geringeres Überleben hatten ( $p<0,001$ ). (Weide et al., 2012) Eigentler et al. zeigten ebenfalls, dass das Serumprotein S100 in der univariaten Analyse einer retrospektiven Erhebung von 691 Melanompatienten mit cerebralen Metastasen im Zeitraum von 1986 bis 2007 einen signifikanten negativen prognostischen Faktor im Gesamtüberleben darstellt ( $p<0,001$ ). (Eigentler et al., 2011)

In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenso ein signifikanter Unterschied ( $p=0,040$ ) bei der Überlebenszeit; knapp 50% der Patienten stellten sich initial mit einer S100-Erhöhung vor.

Diem et al. führten eine Analyse durch, die 51,5% der Patienten mit erhöhtem LDH-Serumspiegel zu Beginn der Studie einschloss. Es ergab sich ein signifikant kürzeres Überleben für diese Patienten. (Diem et al., 2016)

Weide et al. fanden heraus, dass LDH ein prognostischer Faktor für das Überleben bei Melanompatienten mit Fernmetastasen ist ( $p < 0,001$ ). (Weide et al., 2012) Jüngste gepoolte Analysen von Long et al. und Schadendorf et al. bestätigen das Ergebnis. (Long et al., 2016, Schadendorf et al., 2017)

Der prognostische Wert der LDH bei Melanompatienten wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen. 22,2% der Patienten des gesamten Kollektivs mussten ausgeschlossen werden, weil keine Angaben zum LDH-Wert vorlagen. Mehr als ein Drittel der Patienten (39,9%) wiesen LDH im Normbereich auf, während nahezu gleich viele Patienten (38%) einen erhöhten Wert hatten. Eine entsprechende prozentuale Verteilung beschreiben Weide et al. (Weide et al., 2012).

In vorliegender Analyse fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,135$ ) in der medianen Gesamtüberlebenszeit zwischen Patienten mit normaler und erhöhter LDH zum Zeitpunkt der Diagnose sowie während des Therapieverlaufs.

#### 4.5 Überlebensanalysen

Die Nachbeobachtungszeit wurde vom Zeitpunkt der Diagnose einer Erkrankung im Stadium IV bis zum Datum der letzten Nachuntersuchung oder des Todes definiert.

Im betrachteten Kollektiv, das mit Targeted Therapie behandelt wurde, betrug der mediane Zeitraum 18 Monate, was als informativ genug zu erachten ist, um repräsentative Schlussfolgerungen ziehen zu können. Die COLUMBUS-Studie hat eine vergleichbare mediane Nachbeobachtungszeit von 16,6 Monaten. (Dummer et al., 2018) Die coBrim-Studie und die COMBI-d-Studie hingegen berichten über eine deutlich kürzere mittlere Zeitspanne von 11,5 Monaten bzw. 9 Monaten. (Larkin et al., 2014b, Long et al., 2015)

##### 4.5.1 Gesamtüberleben nach Analyseparametern

Das Gesamtüberleben von Patienten im Stadium IV war unter Erstlinien-Targeted-Therapie ( $n = 112$ ) besser als unter Zweitlinien-Targeted-Therapie ( $n = 49$ ). Patienten

hatten ein medianes OS von 18 Monaten unter First-Line vs. 17 Monate unter Second-Line.

Unter First-Line-Immuntherapie überlebten die Patienten im Durchschnitt 17 Monate, unter First-Line-TT 18 Monate und damit einen Monat länger ( $p=0,821$ ).

Auch das 3-Jahres-Gesamtüberleben demonstriert, wenngleich nicht signifikant, eine Überlegenheit der First-Line-TT: Nach 3 Jahren waren noch 32,7% der Patienten am Leben vs. 31% unter Zweitlinientherapie.

Demnach war die First-Line-TT der Second-Line-TT überlegen und gegenüber der Immuntherapie gleichwertig. Neusten Erkenntnissen nach lässt es sich diskutieren, ob eine frühzeitige BRAF-Mutationsanalyse, eine zielgerichtete Therapie als Erstlinie oder sogar eine kombinierte Targeted- und Immuntherapie in Zukunft angebracht sein könnten. (Ziogas et al., 2021)

Eine signifikante Differenzierung bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich beim Patientenalter, bei der Anzahl an Organmetastasen, beim Vorliegen von Hirnmetastasen und bei erhöhten S100-Werten.

Patienten unter 30 Jahren hatten eine mittlere Überlebenszeit von 37 Monaten und damit signifikant das beste Gesamtüberleben ( $p=0,018$ ). Waren die Patienten 70 Jahre und älter verschlechterte sich die Prognose deutlich. Zwischen 71-80 Jahren zeigte sich ein mOS von 15 Monaten. Ab einem Alter von über 80 Jahren halbierte sich die mediane Überlebenszeit auf 6 Monate. Das Alter scheint ein negativer Prädiktor für das Therapieansprechen und das damit verbundene Gesamtüberleben zu sein.

Schoenewolf et al. fanden heraus, dass Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren bei der Erstdiagnose signifikant jünger waren ( $p=0,0106$ ). (Schoenewolf et al., 2014)

Menzies et al. berichten, dass das BRAF-mutierte metastasierte Melanom im Vergleich zum BRAF-Wildtyp-Melanom mit einem signifikant jüngeren Patientenalter bei der Stadium-IV-Diagnose assoziiert war (53,9 vs. 62,7 Jahre). Alle Patienten jünger als 30 Jahre hatten ein BRAF-mutiertes metastasiertes Melanom, verglichen mit nur 25% der Patienten, die älter als 70 Jahre waren. Außerdem stieg mit zunehmendem Alter die Häufigkeit von Nicht-V600E und -V600K Genotypen an. Weniger als 20% der BRAF-mutierten Patienten unter 50 Jahren waren nicht V600E-mutiert, verglichen mit mehr als

40% der Patienten über 70 Jahre. Folglich profitierten eher jüngere Patienten von den zielgerichteten Therapieoptionen im fortgeschrittenen Stadium. (Menzies et al., 2012, Ribero et al., 2018)

Trotz des Mangels an speziell konzipierten Studien deuten Untergruppenanalysen bestehender Phase-3-Studien darauf hin, dass der Einsatz von BRAF- und MEK-Inhibitoren bei älteren Patienten ebenso wirksam zu sein scheint wie bei jüngeren. (Ribero et al., 2018)

Schadendorf et al. veröffentlichten Ergebnisse von Patienten mit einem PFS von  $\geq 6$  Monaten. Die Anzahl der Organe mit Metastasen ist der beste Prädiktor für das nachfolgende PFS sowie für das OS. Patienten mit  $< 3$  Organen mit Metastasierung zu Studienbeginn hatten im Vergleich zu Patienten mit  $\geq 3$  Organen mit Metastasen ein verbessertes PFS (3-Jahres-PFS 31% bzw. 19%) und OS (3-Jahres-OS 71% bzw. 41%). Bemerkenswerterweise beeinflussten die in die Analyse einbezogenen Faktoren, wie der ECOG-Status und LDH-Spiegel, die Vorhersage der Progression oder des Gesamtüberlebens bei diesen Patienten nicht. (Schadendorf et al., 2017)

Im eigenen Kollektiv betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 22 Monate beim Vorliegen von 1-3 Organmetastasen, mit mehr als 3 Organmetastasen 13 Monate. Insgesamt überlebten die Patienten mit Organmetastasen im Mittel 18 Monate. Mit einem p-Wert von 0,041 zeigte sich eine deutliche Signifikanz beim mOS.

Schoenewolf et al. untersuchten retrospektiv 310 Melanom-Patienten im Stadium IV (AJCC 2009) auf mögliche Korrelationen zwischen dem Auftreten von Metastasen sowie histologischen Subtypen in Abhängigkeit von deren Häufigkeit. Für alle Patienten wurden die Zeit bis zur Fernmetastasierung, das Verteilungsmuster der Metastasen und das damit verbundene mOS analysiert. SSM und NM metastasierten signifikant häufiger ins Gehirn als ALM ( $p=0,0012$ ). (Schoenewolf et al., 2014)

In der hier vorliegenden Analyse konnten bei 34,2% der Patienten ein SSM und bei 22,8% ein NM diagnostiziert werden. 32,9% der Patienten wiesen Hirnmetastasen auf. Lagen Hirnmetastasen vor, halbierte sich das mittlere Überleben: 13 vs. 25 Monate. Ein p-Wert von  $<0,001$  (Log-Rank-Test) zeigt ein hoch signifikantes Ergebnis.

Datenanalysen von Weide et al. zeigten, dass S100 einen aussagekräftigen prognostischen Marker für das Langzeit-Gesamtüberleben darstellt. S100 ist gewebsspezifisch und wird besonders von Melanozyten, Knorpelzellen und Neuroglia exprimiert. (Weide et al., 2012)

Diese Erkenntnisse werden durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Der Großteil der Studienpatienten (48,7%) hatte erhöhte Werte für S100. Es hat sich bei allen Patienten ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,040$ ) von erhöhten S100-Leveln und verkürztem Gesamtüberleben (28 vs. 14 Monate) gezeigt.

Neben beschriebenen Indikatoren für eine signifikant schlechtere Prognose konnten für die untersuchten Parameter, Lokalisation, Geschlecht, histologischer Subtyp, Ulzeration, Stadium bei Erstdiagnose, Lebermetastasen und LDH, keine Signifikanz beim OS erfasst werden.

Unterschiede im allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten, beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten, sind möglicherweise verantwortlich für abweichende p-Werte bei den Überlebensanalysen. Aufgrund der monozentrischen, retrospektiven Erfassung der Daten kann ein Selektionsbias zudem nicht ausgeschlossen werden.

Die Lokalisation eines Melanoms findet sich bei Männern und Frauen häufig an unterschiedlichen Körperstellen. (Kraywinkel et al., 2014) Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,720$ ) in Hinblick auf das mittlere Gesamtüberleben noch anhand der Primärtumorlokalisation ( $p=0,297$ ). Der Therapieerfolg scheint unabhängig vom Geschlecht und der Tumorlokalisation zu sein. Ebenso ergab sich bei vorliegender BRAF-Mutation aller untersuchten histologischen Subtypen ein unterschiedliches OS ohne Signifikanz ( $p=0,374$ ): SSM 15 Monate vs. NM 25 Monate vs. ALM 17 Monate vs. LMM 10 Monate vs. weitere Subtypen 13 Monate.

Bestimmte Genmutationen können für das schlechtere Outcome bei Patienten mit Ulzeration verantwortlich sein. In einer Studie von Ellerhorst und Kollegen wurden 223 Melanomproben auf das Vorhandensein von NRAS- und BRAF-Mutationen untersucht. 50% der Patienten waren BRAF-mutiert. BRAF-Mutationen waren häufiger mit einer Ulzeration des Primärtumors verbunden. Bei Patienten mit kutanem Melanom ist die Ulzeration ein bekannter prognostischer Faktor, der mit einem verringerten

krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben einhergeht. (Callender and McMasters, 2011, Ellerhorst et al., 2011)

Dennoch war ein Nachweis einer Ulzeration bei Erstdiagnose in der vorliegenden Analyse nicht signifikant ( $p=0,240$ ) prognoseverschlechternd.

Forschungen haben ergeben, dass MAPK-Inhibitoren und Immuntherapien im metastasierten Setting das Rezidivrisiko senken und das Gesamtüberleben verbessern können. (Menzies and Long, 2014) In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine Signifikanz ( $p=0,699$ ) hinsichtlich des Gesamtüberlebens je nach Melanom-Stadium gemäß AJCC bei Erstdiagnose. In der Studie von Sarac et al. wird bestätigt, dass der Zeitpunkt des Tumorrezidivs nach Erstdiagnose und der damit verbundenen Progression keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit zu haben scheint. (Sarac et al., 2020)

Konnten bei Patienten im eigenen Kollektiv Lebermetastasen nachgewiesen werden, betrug das mittlere Überleben 15 Monate vs. 22 Monate ohne Metastasierung ( $p=0,195$ ).

Studien belegen, dass Lebermetastasen das Gesamtüberleben verkürzen. Die onkogene Aktivierung von BRAF fördert das Melanomwachstum, indem sie den MAPK-Signalweg sowie die Tumormetastasierung stimuliert. Eine schnelle systemische Ausbreitung von Tumorzellen in Gehirn, Leber und Knochen konnte beobachtet werden. (Tas, 2012)

BRAF fördert außerdem die Gefäßentwicklung, indem es proangiogenetische Faktoren aktiviert. (Ascierto et al., 2012)

Alqathama zeigte in einer Publikation den bestehenden Zusammenhang zwischen Angiogenese und metastasierendem Potenzial. Melanomzellen erwerben die Fähigkeit zur regionalen Ausbreitung sowie zu fortschreitendem vertikalen Wachstum durch den Angiogeneseprozess. (Alqathama, 2020)

Auch wenn LDH eine wichtige prognostische Größe für das Gesamtüberleben beim malignen Melanom darstellt (Long et al., 2016, Schadendorf et al., 2017), konnte in der vorliegenden Analyse kein signifikanter negativer Einfluss ( $p=0,135$ ) erhöhter LDH-Werte gezeigt werden. Zu bedenken ist, über der Norm liegende LDH-Spiegel finden sich auch bei Tumoren anderer Genese sowie nicht krebsbedingten, entzündlichen Erkrankungen mit Zellschädigung. (Weide et al., 2012)

#### 4.5.2 Gesamtüberleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

Bei der Betrachtung hinsichtlich der Art der Kombination mit Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib konnten signifikante Unterschiede ( $p=0,018$  bzw.  $p=0,004$ ) im Gesamtüberleben unter Erstlinien- bzw. Zweitlinientherapie festgestellt werden.

34,2% der Patienten erhielten Dabrafenib plus Trametinib. 24,7% wurden mit Vemurafenib plus Cobimetinib therapiert. Das mediane OS unter Erstlinien-Kombinations-Therapie betrug 13 Monate (95% KI: 13-21,3) vs. keine Angabe (95% KI: 23–32,4). Das mittlere Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie bei der mit Dabrafenib plus Trametinib behandelten Gruppe lag bei 17 Monaten (95% KI: 19,2–29); unter Vemurafenib plus Cobimetinib kann keine Angabe (95% KI: 18,9–34,7) gemacht werden.

In der COMBI-d-Studie lag das mOS bei 25,1 Monaten unter der Kombinationstherapie Dabrafenib plus Trametinib. (Long et al., 2015). Ergebnisse aus der coBRIM-Studie zeigten ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten mit der Systemtherapie Vemurafenib und Cobimetinib. (Larkin et al., 2014b)

Die Checkmate 067-Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 48 Monaten ergab ein mOS von 36,9 Monaten für mit Nivolumab und 19,9 Monate für mit Ipilimumab behandelte Patienten, während das mOS für Patienten mit Kombinationstherapie nicht erreicht wurde (95% KI: 28,3-keine Angabe). (Hodi et al., 2018)

Die Unterschiede beim medianen Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit gegenüber den genannten Studien können aufgrund ungleicher Patientenkollektive begründet sein. Die Patienten dieser klinischen Prüfung hatten bereits zu Studienbeginn Fernmetastasen, wogegen Patienten der COMBI-d-, coBRIM- und Checkmate 067-Studie im Stadium IIIC oder IV waren.

Die abweichenden Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeit dieser Untersuchung entgegen der Checkmate 067-Studie können unter anderem durch die unterschiedlichen Therapieansätze sowie durch den BRAF-Mutationsstatus beeinflusst sein. Die Kollektive sind demzufolge ausschließlich begrenzt oder gar nicht miteinander vergleichbar.

Die Überlebensraten unter First-Line unterscheiden sich hinsichtlich der Art der systemischen Kombinationstherapien (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib). Diese lagen unter Dabrafenib plus Trametinib nach einem Jahr bei 51,9% und reduzierten sich nach 2 Jahren auf 25,3% bzw. nach 3 Jahren auf 12,6%. Im untersuchten Kollektiv waren nach 3 Jahren noch 71,1% der Patienten des Vemurafenib plus Cobimetinib-Arms am Leben. Das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben unter der Kombination Vemurafenib plus Cobimetinib stimmen prozentual überein, d.h. über den genannten Zeitraum ist kein Patient verstorben.

Die Überlebensraten lagen unter Zweitlinientherapie (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib) nach einem Jahr bei 80,2% vs. 100%, verringerten sich nach 2 Jahren auf 43,9% vs. 60% bzw. nach 3 Jahren auf 28,8% vs. 60%.

In der COMBI-d-Studie waren nach zwei Jahren noch 52% der Patienten im Kombinations-Arm Dabrafenib plus Trametinib am Leben, nach drei Jahren 44%. (Long et al., 2015) Aus den beiden prospektiv randomisierten Therapiestudien COMBI-d und COMBI-v ging hervor, dass bei inoperablen oder metastasierten Melanomen mit nachgewiesener BRAF-Mutation die primäre Kombination von BRAF- und MEK-Inhibition mit Dabrafenib und Trametinib zu einem verbesserten OS führte, welches nach 5 Jahren 34% betrug. (Hermann and Christiansen, 2019)

Larkin et al. untersuchten in der randomisierten Phase-3-Studie die Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib und des MEK-Inhibitors Cobimetinib. Die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zeigte, dass die OS-Rate nach 9 Monaten für die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib 81% ergab. (Larkin et al., 2014a)

Die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib in der coBRIM-Studie war ebenfalls den eigenen Ergebnissen hinsichtlich des OS überlegen, sowohl nach einem Jahr mit 75% als auch nach zwei Jahren mit 48%. (Larkin et al., 2014b)

In der Checkmate 067-Studie wurde über ein 2-jähriges OS von 64% und ein 3-jähriges OS von 58% unter kombinierter Immuntherapie berichtet. (Wolchok et al., 2017)

Die Überlebensraten unter First-Line unterscheiden sich hinsichtlich der Art der systemischen Kombinationstherapien (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib). Entgegen den Erwartungen waren unter First-Line im untersuchten

Kollektiv nach 3 Jahren noch alle Patienten des Vemurafenib plus Cobimetinib-Arms am Leben. Patienten, behandelt mit Vemurafenib plus Cobimetinib, hatten sowohl in First-Line als auch in Second-Line einen Überlebensvorteil gegenüber der Medikation mit Dabrafenib plus Trametinib. Aktuell gibt es wenige entsprechende Studien, die eine zielgerichtete Second-Line-Gabe untersuchten bzw. untersuchen. Des Weiteren haben in der vorliegenden Arbeit eine geringe Anzahl an Patienten eine Zweitlinientherapie (Dabrafenib plus Trametinib, n=38 vs. Vemurafenib plus Cobimetinib, n=4) erhalten. Folglich ist es schwierig, Vergleiche zu anderen Publikationen zu ziehen und therapierelevante Aussagen treffen zu können.

#### 4.5.3 Progressionsfreies Überleben nach Art der zielgerichteten Kombinationstherapie

In Bezug auf das PFS sowohl in Erstlinie als auch unter Zweitlinientherapie gab es keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,252$  bzw.  $p=0,295$ ) hinsichtlich der Art der Kombinationsschemata. Die mit Dabrafenib plus Trametinib behandelten Patienten hatten ein mPFS von 4 bzw. 8 Monaten. Die Gruppe, die eine Kombination aus Vemurafenib plus Cobimetinib erhielt, zeigten ein mPFS von 4 bzw. 7 Monaten.

Das PFS 1 unter Erstlinientherapie (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib) lag nach einem Jahr bei 4,8% vs. 25% und reduzierte sich nach 2 Jahren auf 2,4% vs. 4,2% bzw. nach 3 Jahren auf 2,4% vs. Tumorprogress bei allen Patienten.

Das PFS 2 ab dem Start einer First-Line-Therapie bis hin zum Progress unter Second-Line lag nach einem Jahr bei 15,8% vs. 9,1% und reduzierte sich nach 2 Jahren auf 5,3% vs. keine Progressionsfreiheit. Nach 3 Jahren konnte unter keiner der genannten Kombinationstherapien ein progressionsfreies Überleben evaluiert werden.

In der Literatur wird für die Monotherapie mit Nivolumab von einem ähnlichen mPFS berichtet, nämlich von 5,1 Monaten bzw. 6,9 Monaten (95%KI: 3,5-10,8 und 5,1-10,2). (Hodi et al., 2018, Robert et al., 2015a). Das mPFS für die kombinierte Immuntherapie (Nivolumab plus Ipilimumab) in der CheckMate 067-Studie lag bei 11,5 Monaten und war damit länger als in der vorliegenden Analyse (95%-KI: 8,7-19,3). (Hodi et al., 2018)

In der COMBI-d-Studie betrug das PFS der Kombinationstherapie 11 Monate bei Ansprechraten von 67% über einen Zeitraum von 12,9 Monaten. (Long et al., 2015)

Ein Langzeit-Auswertung der COMBI-d-Studie ermittelte, welche Patienten besonders von der dualen MAPK-Inhibition profitieren. Patienten mit normaler LDH sowie einer Metastasierung in weniger als drei Organsystemen hatten den größten Nutzen von der Therapie mit 3-Jahres-PFS-Raten von 38%. Weiterhin lebten 62% der Patienten nach 3 Jahren. (Long et al., 2015) Patienten mit erhöhter LDH und einer Metastasierung in mehr als drei Organe hatten dagegen nur ein 3-Jahres-PFS von 13% und ein 3-Jahres-OS von 25%. (Long et al., 2015)

Die vorliegende Studie zeigt gegenüber oben genannten Vergleichsstudien (COMBI-d-, coBRIM-, Checkmate-067-Studie) bezüglich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens ein schlechteres Outcome. Folgende Parameter bieten eine mögliche Erklärung: Die Anzahl der Patienten war in dieser Arbeit vergleichsweise geringer (n=158 vs. n=423, n=495, n=945). Außerdem wurden womöglich Patienten mit schlechteren prognostischen Voraussetzungen in die Studie eingeschlossen. Das verkürzte PFS unter First-Line-TT ist durch eine mögliche primäre Resistenz gegen die zielgerichtete Medikation zu erklären.

Die Studienkohorten der zitierten Veröffentlichungen unterscheiden sich wesentlich vom vorliegenden Kollektiv in der Patientenzahl und bei Ein- und Ausschlusskriterien; sind damit nicht homogen und deshalb nicht ausreichend vergleichbar. In einer retrospektiven Studie wie der vorliegenden lassen sich Unterschiede der Endpunkte nicht vermeiden. Es könnte ebenso ein Selektionsbias bei der Wahl der Behandlung bestanden haben.

#### 4.6 Schlussfolgerungen

- 1) In der vorliegenden Arbeit konnten keine schweren Kardiotoxizitäten unter den beschriebenen Targeted Therapien nachgewiesen bzw. mit der onkologischen Systemtherapie in Verbindung gebracht werden. Obgleich Patienten kardial vorerkrankt waren oder ein hohes internistisches Risiko hatten eine kardiale Nebenwirkung zu entwickeln, bestand kein Grund zur Annahme einer medikamenteninduzierten Toxizität. Sollten sich dennoch unter Therapie neu aufgetretene kardiale Veränderungen gezeigt haben, waren diese reversibel. Die Gesamtoxizität ist im Wesentlichen analog zu den Ergebnissen von Heinzerling et al. (Heinzerling et al., 2019)
- 2) Wichtig ist, dass Faktoren wie beispielsweise Elektrolytstörungen, das Long-QT-Syndrom und Begleitmedikationen AEs potenzieren können. Daher sollten Elektrolytabweichungen, z. B. aufgrund von Diarrhoen, korrigiert und andere QT-Zeit-verlängernde Medikamente unter Targeted Therapie vermieden werden. (Heinzerling et al., 2019, Haverkamp et al., 2002) Ergänzend muss stets die Fachinformation eines Arzneimittels beachtet werden.
- 3) Alle Patienten (n=158) wurden vor dem Therapiestart mit BRAF- und MEK-Inhibitoren leitliniengerecht körperlich untersucht. Hierzu zählen augenärztliche sowie kardiologische Kontrolluntersuchungen. EKG und Echokardiographie wurden vor der Therapie und in den ersten drei Monaten monatlich, danach alle 12 Wochen neu beurteilt. Bei einem QTc-Wert von >500 ms oder einem Anstieg von mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert sollte die Dosis reduziert werden. (Heinzerling et al., 2019) Außerdem fanden regelmäßig Laborkontrollen (CK, CK-MB, Elektrolyte, LDH, S100) statt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob laborchemische und klinische Untersuchungen in genannten Zeitabständen als zu häufig und als noch Leitlinien gerecht einzustufen sind.
- 4) Die Faktoren, die unter zielgerichteter Therapie signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben bzw. Therapieansprechen assoziiert werden können, sind ein junges Patientenalter, eine möglichst geringe Anzahl an Organmetastasen, das Ausbleiben einer cerebralen Metastasierung sowie normwertige S100-Werte.
- 5) Festzuhalten ist Patienten im Stadium IV haben ein besseres OS unter einer Erstlinien-Targeted-Therapie (n=112) als unter einer Zweitlinien-Targeted-Therapie (n=49).

Demnach ist die First-Line- der Second-Line-TT überlegen und gegenüber der Immuntherapie als gleichwertig einzustufen, wenngleich nicht signifikant ( $p=0,821$ ). Die Überlebensraten unter First-Line unterscheiden sich signifikant ( $p=0,018$ ) hinsichtlich der Art der systemischen Kombinationstherapien (Dabrafenib plus Trametinib,  $n=54$  vs. Vemurafenib plus Cobimetinib,  $n=39$ ). Entgegen den Erwartungen waren unter First-Line im untersuchten Kollektiv nach 3 Jahren noch alle Patienten des Vemurafenib plus Cobimetinib-Arms am Leben. Patienten, behandelt mit Vemurafenib plus Trametinib, hatten sowohl in First-Line als auch in Second-Line einen Überlebensvorteil gegenüber der Medikation mit Dabrafenib plus Cobimetinib. Aktuell gibt es wenige entsprechende Studien, die eine zielgerichtete Second-Line-Gabe untersuchten bzw. untersuchen. Des Weiteren haben in der vorliegenden Arbeit eine geringe Anzahl an Patienten eine Zweitlinientherapie (Dabrafenib plus Trametinib,  $n=38$  vs. Vemurafenib plus Cobimetinib,  $n=4$ ) erhalten. Folglich ist es schwierig, Vergleiche zu anderen Publikationen zu ziehen und therapierelevante Aussagen zu treffen.

- 6) In Bezug auf das PFS gab es sowohl in Erstlinien- als auch unter Zweitlinientherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art der Kombinationsschemata (Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib plus Cobimetinib). Die vorliegende Studie zeigt gegenüber Vergleichsstudien (COMBI-d-, coBRIM-, Checkmate-067-Studie) bezüglich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens ein schlechteres Outcome. Eine mögliche Erklärung liefert die vergleichsweise geringe Anzahl der Patienten in der eigenen Studie ( $n=158$  vs.  $n=423$ ,  $n=495$ ,  $n=945$ ); außerdem wurden womöglich Patienten mit schlechteren prognostischen Voraussetzungen eingeschlossen. Das verkürzte PFS unter First-Line-TT ist durch eine zu vermutende primäre Resistenz gegen die zielgerichtete Medikation zu erklären.
- 7) Es ist zu diskutieren, ob eine frühzeitige BRAF-Mutationsanalyse, eine zielgerichtete Therapie als Erstlinie oder sogar eine kombinierte Targeted- und Immuntherapie eine zukünftige Behandlungsoption sein könnten. (Ziogas et al., 2021)

## 4.7 Leistungen und Grenzen der vorliegenden Studie

### 4.7.1 Vorteile

Die Studie beschreibt ein großes Patientenkollektiv (n=158), welches mit Targeted Therapie in First-Line und/oder Second-Line behandelt wurde.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten ist lange genug, um aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Patienten haben die Systemtherapie in First-Line im Median mit einer Dauer von 6 Monaten erhalten. Unter Second-Line betrug die orale Substitution im Durchschnitt 4,5 Monate. Die Therapiedauer war ausreichend lange, um eine mögliche Kardiotoxizität entwickeln zu können.

Die Dokumentation beinhaltet die Erfassung von Patienten, bei denen ein Melanom (Stadium IV) im Zeitraum vom Jahr 2014 bis Ende 2017 diagnostiziert und in der vorliegenden Arbeit analysiert wurde.

Das Kollektiv umfasst sowohl Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen waren als auch Patienten, die eine Targeted Therapie als Teil der Standardtherapie erhielten. Schlussfolgerungen können mit allgemeiner Gültigkeit getroffen werden.

Es handelt sich bei der CCMR um eine prospektive Datenbank, die ständig aktualisiert wird.

Therapieentscheidungen wurden in einem multidisziplinären Rahmen diskutiert und für alle Patienten die individuell beste Therapieauswahl getroffen.

### 4.7.2 Einschränkungen

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie, so dass ein Selektionsbias nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Einige Patienten wurden nicht ausschließlich in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, sondern auch in anderen Einrichtungen oder im Ausland behandelt. Aufgrund neuer Gesetze zum Austausch klinischer Informationen war es in wenigen Fällen offenbar schwierig, einen vollständigen Überblick über die erhaltenen Therapien zu bekommen.

Ebenso konnten manche Therapiefortführungen bzw. -abbrüche nicht weiterverfolgt werden. Wenige Todesdaten konnten nicht verifiziert werden.

Lokale Therapien, wie chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapien, wurden nicht berücksichtigt. Weitere prognostische Faktoren, die das Überleben beeinflussen können, z.B. ECOG-Status oder Tumorlast wurden in dieser Analyse ebenfalls nicht dokumentiert.

Ein weiterer Nachteil der vorliegenden Ergebnisanalyse ist die monozentrische Dokumentation. Eine multizentrische Erfassung ist aufgrund des Studienumfangs schwer realisierbar.

## 5 Zusammenfassung

Es wurden 158 Stadium-IV-Patienten mit einem mittleren Follow-up von 18 Monaten nachbeobachtet. 112 Patienten des Kollektivs erhielten unter First-Line zielgerichtete Therapie. 49 Patienten wurden mit BRAF- und MEK-Inhibitoren als Zweitlinientherapie behandelt. Sowohl systemische Mono- als auch Kombinationstherapien mit Signaltransduktionsinhibitoren wurden hinsichtlich unerwünschter kardialer Nebenwirkungen untersucht.

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren signifikant mit einem verbesserten OS assoziiert: jüngeres Alter (<30 Jahre, mOS 37 Monate,  $p=0,018$ ), initial normwertige S100-Spiegel (mOS 28 Monate,  $p=0,040$ ), weniger als 3 befallene Organsysteme (mOS 22 Monate,  $p=0,041$ ) sowie das Ausbleiben einer cerebralen Metastasierung (mOS 25 Monate,  $p<0,001$ ).

Die systemische Behandlung unter einer kombinierten BRAF- und MEK-Inhibition nicht-resektabler oder fernmetastasierter Melanome mit einer BRAF-V600-Mutation scheint eine gute, optionale Therapie zu sein. (da Silveira Nogueira Lima et al., 2017) Es konnten weder schwerwiegende kardiovaskuläre noch kardiotoxische Nebenwirkungen mit denen in der Arbeit beschriebenen Targeted Therapien in Verbindung gebracht bzw. nachgewiesen werden. Auch wenn Patienten bereits kardial vorerkrankt waren oder ein hohes internistisches Risiko hatten, eine kardiale Nebenwirkung zu entwickeln, gab es keine Anzeichen einer klinisch relevanten Verschlechterung. Hatte sich eine neu aufgetretene Kardiopathie oder eine laborchemische Veränderung ergeben, war diese behandelbar und reversibel.

Die aktuellen Daten deuten darauf hin, dass BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten sicher und wirksam eingesetzt werden können. Daher müssen keine besonderen Dosisanpassungen für Patienten mit erhöhtem Risiko für unerwünschte kardiale Arzneimittelwirkungen empfohlen werden. Damit ist abzuwägen, ob laborchemische und klinische Routineuntersuchungen in weiterhin regelmäßigen, aber größeren Zeitabständen durchzuführen sind. Die Leitlinien sind folgerichtig anzupassen.

## 6 Literaturverzeichnis

2014. Deutsches Ärzteblatt 45/2014, Supplement: Perspektiven der Onkologie, Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover. Robert-Koch-Institut. 2012 [cited 2012; Available from: <http://www.rki.de>.
2017. In: WARD, W. H. & FARMA, J. M. (eds.) *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane (AU).
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).
- ALQATHAMA, A. 2020. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges. *Am J Cancer Res*, 10, 1103-1114.
- AMARAL, T., SEEBER, O., MERSI, 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.
- AMARAL, T., SINNBERG, T., MEIER, F., KREPLER, C., LEVESQUE, M., NIESSNER, H. & GARBE, C. 2017a. MAPK pathway in melanoma part II-secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer*, 73, 93-101.
- AMARAL, T., SINNBERG, T., MEIER, F., KREPLER, C., LEVESQUE, M., NIESSNER, H. & GARBE, C. 2017b. The mitogen-activated protein kinase pathway in melanoma part I - Activation and primary resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer*, 73, 85-92.
- ASCIERTO, P. A., KIRKWOOD, J. M., GROB, J. J., SIMEONE, E., GRIMALDI, A. M., MAIO, M., PALMIERI, G., TESTORI, A., MARINCOLA, F. M. & MOZZILLO, N. 2012. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*, 10, 85.
- 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., DUTRIAUX, 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.
- BANZI, M., DE BLASIO, S., LALLAS, A., LONGO, C., MOSCARELLA, E., ALFANO, R. & ARGENZIANO, G. 2016. Dabrafenib: a new opportunity for the treatment of BRAF V600-positive melanoma. *Onco Targets Ther*, 9, 2725-33.
- BECCO, P., GALLO, S., POLETTO, S., FRASCIONE, M. P. M., CROTTO, L., ZACCAGNA, A., PARUZZO, L., CARAVELLI, D., CARNEVALE-SCHIANCA, F. & AGLIETTA, M. 2020. Melanoma Brain Metastases in the Era of Target Therapies: An Overview. *Cancers (Basel)*, 12.
- CALLENDER, G. G. & MCMASTERS, K. M. 2011. What does ulceration of a melanoma mean for prognosis? *Adv Surg*, 45, 225-36.
- CARVAJAL, R. D., ANTONESCU, C. R., WOLCHOK, J. D., CHAPMAN, P. B., ROMAN, R. A., TEITCHER, J., PANAGEAS, K. S., BUSAM, K. J., CHMIELOWSKI, B., LUTZKY, J., PAVLICK, A. C., FUSCO, A., CANE, L., TAKEBE, N., VEMULA, S., BOUVIER, N., BASTIAN, B. C. & SCHWARTZ, G. K. 2011. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*, 305, 2327-34.
- CHAPMAN, P. B., ROBERT, C., LARKIN, J., HAANEN, J. B., RIBAS, A., HOGG, D., HAMID, O., ASCIERTO, P. A., TESTORI, A., LORIGAN, P. C., DUMMER, R., SOSMAN, J. A., FLAHERTY, K. T., CHANG, I., COLEMAN, S., CARO, I., HAUSCHILD, A. & MCARTHUR, G. A. 2017. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*, 28, 2581-2587.
- COLANTONIO, S., BRACKEN, M. B. & BEECKER, J. 2014. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 70, 847-57 e1-18.
- COLOMBINO, M., CAPONE, M., LISSIA, A., COSSU, A., RUBINO, C., DE GIORGI, V., MASSI, D., FONSATTI, E., STAIBANO, S., NAPPI, O., PAGANI, E., CASULA, M., MANCA, A., SINI, M., FRANCO, R., BOTTI, G., CARACO, C., MOZZILLO, N., ASCIERTO, P. A. & PALMIERI, G.

2012. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*, 30, 2522-9.

CURIGLIANO, G., CARDINALE, D., SUTER, T., PLATANIOTIS, G., DE AZAMBUJA, E., SANDRI, M. T., CRISCITIELLO, C., GOLDBIRSCHE, A., CIPOLLA, C., ROILA, F. & GROUP, E. G. W. 2012. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii155-66.

DA SILVEIRA NOGUEIRA LIMA, J. P., GEORGIEVA, M., HAALAND, B. & DE LIMA LOPES, G. 2017. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med*, 6, 1143-1153.

DAVIES, H., BIGNELL, G. R., COX, C., STEPHENS, P., EDKINS, S., CLEGG, S., TEAGUE, J., WOFFENDIN, H., GARNETT, M. J., BOTTOMLEY, W., DAVIS, N., DICKS, E., EWING, R., FLOYD, Y., GRAY, K., HALL, S., HAWES, R., HUGHES, J., KOSMIDOU, V., MENZIES, A., MOULD, C., PARKER, A., STEVENS, C., WATT, S., HOOPER, S., WILSON, R., JAYATILAKE, H., GUSTERSON, B. A., COOPER, C., SHIPLEY, J., HARGRAVE, D., PRITCHARD-JONES, K., MAITLAND, N., CHENEVIX-TRENCH, G., RIGGINS, G. J., BIGNER, D. D., PALMIERI, G., COSSU, A., FLANAGAN, A., NICHOLSON, A., HO, J. W., LEUNG, S. Y., YUEN, S. T., WEBER, B. L., SEIGLER, H. F., DARROW, T. L., PATERSON, H., MARAIS, R., MARSHALL, C. J., WOOSTER, R., STRATTON, M. R. & FUTREAL, P. A. 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417, 949-54.

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.

DONATO, R. 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*, 33, 637-68.

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. 2018. 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).

EIGENTLER, T. K., FIGL, A., KREX, D., MOHR, P., MAUCH, C., RASS, K., BOSTROEM, A., HEESE, O., KOELBL, O., GARBE, C., SCHADENDORF, D., DERMATOLOGIC COOPERATIVE ONCOLOGY, G. & THE NATIONAL INTERDISCIPLINARY WORKING GROUP ON, M. 2011. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer*, 117, 1697-703.

ELLERHORST, J. A., GREENE, V. R., EKMEKCIOGLU, S., WARNEKE, C. L., JOHNSON, M. M., COOKE, C. P., WANG, L. E., PRIETO, V. G., GERSHENWALD, J. E., WEI, Q. & GRIMM, E. A. 2011. Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clin Cancer Res*, 17, 229-35.

FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J. W., COMBER, H., FORMAN, D. & BRAY, F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49, 1374-403.

FREITES-MARTINEZ, A., SANTANA, N., ARIAS-SANTIAGO, S. & VIERA, A. 2021. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 112, 90-92.

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*.

GARBE, C., EIGENTLER, T. K., KEILHOLZ, U., HAUSCHILD, A. & KIRKWOOD, J. M. 2011. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 16, 5-24.

GARBE, C., PERIS, K., HAUSCHILD, A., SAIAG, P., MIDDLETON, M., BASTHOLT, L., GROB, J. J., MALVEHY, J., NEWTON-BISHOP, J., STRATIGOS, A. J., PEHAMBERGER, H., EGGERMONT, A. M., EUROPEAN DERMATOLOGY, F., EUROPEAN ASSOCIATION OF, D.-O., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R. & TREATMENT OF, C. 2016. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*, 63, 201-17.

GERSHENWALD, J. E., SCOLYER, R. A., HESS, K. R., SONDAK, V. K., LONG, G. V., ROSS, M. I., LAZAR, A. J., FARIES, M. B., KIRKWOOD, J. M., MCARTHUR, G. A., HAYDU, L. E., EGGERMONT, A. M. M., FLAHERTY, K. T., BALCH, C. M. & THOMPSON, J. F. 2017. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 472-492.

GOEL, V. K., LAZAR, A. J., WARNEKE, C. L., REDSTON, M. S. & HALUSKA, F. G. 2006. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*, 126, 154-60.

GORDON, L. G. & ROWELL, D. 2015. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev*, 24, 141-9.

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. Consensus-based guideline for the treatment of melanoma: updated recommendations from the International Consensus Melanoma Conference. *J Clin Oncol*, 33, 202-12.

- 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.
- 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.
- HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-74.
- HAUSCHILD, A., GROB, J. J., DEMIDOV, L. V., JOUARY, T., GUTZMER, R., MILLWARD, M., RUTKOWSKI, P., BLANK, C. U., MILLER, W. H., JR., KAEMPGEN, E., MARTIN-ALGARRA, S., KARASZEWSKA, B., MAUCH, C., CHIARION-SILENI, V., MARTIN, A. M., SWANN, S., HANEY, P., MIRAKHUR, B., GUCKERT, M. E., GOODMAN, V. & CHAPMAN, P. B. 2012. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 380, 358-65.
- HAVERKAMP, W., MONNIG, G., SCHULZE-BAHR, E., HAVERKAMP, F. & BREITHARDT, G. 2002. Physician-induced torsade de pointes--therapeutic implications. *Cardiovasc Drugs Ther*, 16, 101-9.
- HEINZERLING, L., EIGENTLER, T. K., FLUCK, M., HASSEL, J. C., HELLER-SCHENCK, D., LEIPE, J., PAUSCHINGER, M., VOGEL, A., ZIMMER, L. & GUTZMER, R. 2019. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*, 4, e000491.
- HERGOVICH, A., STEGERT, M. R., SCHMITZ, D. & HEMMING, B. A. 2006. NDR kinases regulate essential cell processes from yeast to humans. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7, 253-64.
- HERMANN, R. M. & CHRISTIANSEN, H. 2019. [BRAF-mutated metastatic melanoma: first results on long-term efficacy of targeted therapies]. *Strahlenther Onkol*, 195, 940-942.

- 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. *Lancet Oncol*, 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.
- IVANOVA, K., GLATZ, K., ZIPPELIUS, A., NICOLAS, G. & ITIN, P. 2012. Acute toxoplasmosis mimicking melanoma metastases: review of conditions causing false-positive results on (18)F-FDG PET/CT. *Dermatology*, 225, 349-53.
- JIANG, A. J., RAMBHATLA, P. V. & EIDE, M. J. 2015. Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*, 172, 885-915.
- KIM, G., MCKEE, A. E., NING, Y. M., HAZARIKA, M., THEORET, M., JOHNSON, J. R., XU, Q. C., TANG, S., SRIDHARA, R., JIANG, X., HE, K., ROSCOE, D., MCGUINN, W. D., HELMS, W. S., RUSSELL, A. M., MIKSINSKI, S. P., ZIRKELBACH, J. F., EARP, J., LIU, Q., IBRAHIM, A., JUSTICE, R. & PAZDUR, R. 2014. FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. *Clin Cancer Res*, 20, 4994-5000.
- KRAYWINKEL, K., BARNES, B., DAHM, S., HABERLAND, J., NENNECKE, A. & STABENOW, R. 2014. [Nationwide statements from regional data: methods of the Center for Cancer Registry Data]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57, 13-21.

- LARKIN, J., ASCIERTO, P. A., DRENO, B., ATKINSON, V., LISZKAY, G., MAIO, M., MANDALA, M., DEMIDOV, L., STROYAKOVSKIY, D., THOMAS, L., DE LA CRUZ-MERINO, L., DUTRIAUX, C., GARBE, C., SOVAK, M. A., CHANG, I., CHOONG, N., HACK, S. P., MCARTHUR, G. A. & RIBAS, A. 2014a. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 371, 1867-76.
- LARKIN, J., DEL VECCHIO, M., ASCIERTO, P. A., KRAJSOVA, I., SCHACHTER, J., NEYNS, B., ESPINOSA, E., GARBE, C., SILENI, V. C., GOGAS, H., MILLER, W. H., JR., MANDALA, M., HOSPERS, G. A., ARANCE, A., QUEIROLO, P., HAUSCHILD, A., BROWN, M. P., MITCHELL, L., VERONESE, L. & BLANK, C. U. 2014b. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*, 15, 436-44.
- LARKIN, J., HODI, F. S. & WOLCHOK, J. D. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 373, 1270-1.
- LEE, J. H., CHOI, J. W. & KIM, Y. S. 2011. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*, 164, 776-84.
- LONG, G. V., GROB, J. J., NATHAN, P., RIBAS, A., ROBERT, C., SCHADENDORF, D., LANE, S. R., MAK, C., LEGENNE, P., FLAHERTY, K. T. & DAVIES, M. A. 2016. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*, 17, 1743-1754.
- LONG, G. V., STROYAKOVSKIY, D., GOGAS, H., LEVCHENKO, E., DE BRAUD, F., LARKIN, J., GARBE, C., JOUARY, T., HAUSCHILD, A., GROB, J. J., CHIARION-SILENI, V., LEBBE, C., MANDALA, M., MILLWARD, M., ARANCE, A., BONDARENKO, I., HAANEN, J. B., HANSSON, J., UTIKAL, J., FERRARESI, V., KOVALENKO, N., MOHR, P., PROBACHAI, V., SCHADENDORF, D., NATHAN, P., ROBERT, C., RIBAS, A., DEMARINI, D. J., IRANI, J. G., SWANN, S., LEGOS, J. J., JIN, F., MOOKERJEE, B. & FLAHERTY, K. 2015. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 386, 444-51.

- MAI, R., ZHOU, S., ZHONG, W., RONG, S., CONG, Z., LI, Y., XIE, Q., CHEN, H., LI, X., LIU, S., CHENG, Y., HUANG, Y., ZHOU, Y. & ZHANG, G. 2015. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 6, 28502-12.
- MATTHEWS, N. H., LI, W. Q., QURESHI, A. A., WEINSTOCK, M. A. & CHO, E. 2017. Epidemiology of Melanoma. In: WARD, W. H. & FARMA, J. M. (eds.) *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane (AU).
- MCARTHUR, G. A., CHAPMAN, P. B., ROBERT, C., LARKIN, J., HAANEN, J. B., DUMMER, R., RIBAS, A., HOGG, D., HAMID, O., ASCIERTO, P. A., GARBE, C., TESTORI, A., MAIO, M., LORIGAN, P., LEBBE, C., JOUARY, T., SCHADENDORF, D., O'DAY, S. J., KIRKWOOD, J. M., EGGERMONT, A. M., DRENO, B., SOSMAN, J. A., FLAHERTY, K. T., YIN, M., CARO, I., CHENG, S., TRUNZER, K. & HAUSCHILD, A. 2014. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*, 15, 323-32.
- MENZIES, A. M., HAYDU, L. E., VISINTIN, L., CARLINO, M. S., HOWLE, J. R., THOMPSON, J. F., KEFFORD, R. F., SCOLYER, R. A. & LONG, G. V. 2012. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 18, 3242-9.
- MENZIES, A. M. & LONG, G. V. 2014. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol*, 15, e371-81.
- MICHAEL SHAUGHNESS, N. K., HENSIN TSAO 2018. Clinical and therapeutic implications of melanoma genomics. *Journal of Translational Genetics and Genomics*.
- 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.
- PATNAIK, A., TOLCHER, A., PAPADOPOULOS, K. P., BEERAM, M., RASCO, D., WERNER, T. L., BAUMAN, J. W., SCHEUBER, A., COX, D. S., PATEL, B. R., ZHOU, Y., HAMID, M., SCHRAMEK, D. & SHARMA, S. 2016. Phase 1 study to evaluate the effect of the MEK inhibitor trametinib

on cardiac repolarization in patients with solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol*, 78, 491-500.

RASTRELLI, M., TROPEA, S., ROSSI, C. R. & ALAIBAC, M. 2014. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*, 28, 1005-11.

REGAD, T. 2013. Molecular and cellular pathogenesis of melanoma initiation and progression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70, 4055-4065.

RIBAS, A., DAUD, A., PAVLICK, A. C., GONZALEZ, R., LEWIS, K. D., HAMID, O., GAJEWSKI, T. F., PUZANOV, I., WONGCHENKO, M., ROONEY, I., HSU, J. J., YAN, Y., PARK, E. & MCARTHUR, G. A. 2020. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*, 26, 46-53.

RIBERO, S., STUCCI, L. S., MARRA, E., MARCONCINI, R., SPAGNOLO, F., ORGIANO, L., PICASSO, V., QUEIROLO, P., PALMIERI, G., QUAGLINO, P. & BATAILLE, V. 2018. Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. *Acta Derm Venereol*, 98, 624-629.

RIBERO, S., ZUGNA, D., OSELLA-ABATE, S., GLASS, D., NATHAN, P., SPECTOR, T. & BATAILLE, V. 2016. Prediction of high naevus count in a healthy U.K. population to estimate melanoma risk. *Br J Dermatol*, 174, 312-8.

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. 2019. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 381, 626-636.

SARAC, E., WILHELMI, J., THOMAS, I., LEITER, U., KEIM, U., EIGENTLER, T. K., GARBE, C. & AMARAL, T. 2020. Late recurrence of melanoma after 10 years - Is the course of the disease different from early recurrences? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34, 977-983.

SCHADENDORF, D., LONG, G. V., STROIAKOVSKI, 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.

SCHOENEWOLF, N. L., BELLONI, B., SIMCOCK, M., TONOLLA, S., VOGT, P., SCHERRER, E., HOLZMANN, D. & DUMMER, R. 2014. Clinical implications of distinct metastasizing preferences of different melanoma subtypes. *Eur J Dermatol*, 24, 236-41.

SCHWARTZ, L. H., LITIERE, S., DE VRIES, E., FORD, R., GWYTHYER, S., MANDREKAR, S., SHANKAR, L., BOGAERTS, J., CHEN, A., DANCEY, J., HAYES, W., HODI, F. S., HOEKSTRA, O. S., HUANG, E. P., LIN, N., LIU, Y., THERASSE, P., WOLCHOK, J. D. & SEYMOUR, L. 2016a. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*, 62, 132-7.

SCHWARTZ, L. H., SEYMOUR, L., LITIERE, S., FORD, R., GWYTHYER, S., MANDREKAR, S., SHANKAR, L., BOGAERTS, J., CHEN, A., DANCEY, J., HAYES, W., HODI, F. S., HOEKSTRA, O. S., HUANG, E. P., LIN, N., LIU, Y., THERASSE, P., WOLCHOK, J. D. & DE VRIES, E. 2016b. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*, 62, 138-45.

STAUDT, M., LASITHIOTAKIS, K., LEITER, U., MEIER, F., EIGENTLER, T., BAMBERG, M., TATAGIBA, M., BROSSART, P. & GARBE, C. 2010. Brisbane (AU).

WEIDE, B., ELSASSER, M., BUTTNER, P., PFLUGFELDER, A., LEITER, U., EIGENTLER, T. K., BAUER, J., WITTE, M., MEIER, F. & GARBE, C. 2012. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer*, 107, 422-8.

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.

ZIOGAS, D. C., KONSTANTINOOU, F., BOUROS, S., THEOCHARI, M. & GOGAS, H. 2021. Combining BRAF/MEK Inhibitors with Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma. *Am J Clin Dermatol*, 22, 301-314.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen, Zentrum für Dermatoonkologie, von Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler betreut.

Die Durchführung der vorliegenden Dissertation erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Eigentler, ärztliche Leitung Hauttumorzentrum Universitätsmedizin Berlin Hautklinik Charité, und Frau PhD Dr. Teresa Amaral, Fachärztin für Onkologie und Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie Tübingen. Herr Prof. Dr. Eigentler kommentierte das Manuskript kritisch und gab mir Korrekturhinweise.

Die retrospektive Datenerfassung wurde von mir, Isabell Hanna Bertina Bössenecker, in Kooperation mit Frau Dr. med. Olivia Seeber, Assistenzärztin der Universitäts-Hautklinik Tübingen, erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich unter Instruktion von Frau Dr. Amaral.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig 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.

---

Ort und Datum

Unterschrift

## **8 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde im März 2019 von der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen als Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin angenommen.

Mit der großartigen Unterstützung und der Hilfsbereitschaft zahlreicher erfahrener Persönlichkeiten konnte die Arbeit in dieser Form realisiert werden. Bei allen Beteiligten bedanke ich mich hierfür recht herzlich.

Zuallererst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Ratschläge und den freundlichen Beistand bei der Abfassung meiner Dissertation.

Frau PhD Dr. Teresa Amaral hat mich über den kompletten Arbeitszeitraum begleitet. Für die Hilfestellung bei der Datenerhebung, bei der statistischen Auswertung sowie bei der inhaltlichen Ausrichtung und der thematischen Eingrenzung sei Frau Dr. Amaral gedankt. Ihr großes Engagement, ihre fachlichen Hinweise und ihre professionelle Betreuung haben zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt schließlich neben vielen guten Freunden meinen Eltern, die mich auf meinem Weg durch das Medizinstudium begleitet und jederzeit unterstützt haben, ebenso während der Fertigstellung der vorliegenden Dissertation.