

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Sektion Dermatologische Onkologie

**Checkpoint-Inhibitor Immuntherapien beim metastasierten malignen Melanom in den Jahren 2011-2014
an der Universitäts-Hautklinik Tübingen**

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

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

vorgelegt von

Wojtynia, Karolina

2021

Dekan: Professor Dr. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Garbe
2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 28.09.2021

**Meinen Eltern
und meinen Großeltern**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie des malignen Melanoms.....	1
1.2	Inzidenz und Mortalität.....	1
1.3	Ätiopathogenese und Risikofaktoren des malignen Melanoms.....	3
1.4	Klassifikation und Tumorparameter.....	5
1.4.1	TNM-Klassifikation und Einteilung in Tumorstadien.....	5
1.4.2	Tumorparameter und ihre prognostische Aussagekraft.....	10
1.4.2.1	Tumordicke nach Breslow.....	10
1.4.2.2	Invasionslevel nach Clark.....	11
1.4.2.3	Histologischer Subtyp.....	12
1.4.2.4	Lokalisation des Primärtumors.....	13
1.4.2.5	Ulzeration des Primärtumors.....	13
1.4.2.6	Tumorausbreitung.....	14
1.4.2.7	Mutationsanalyse des malignen Melanoms.....	15
1.4.2.8	Weitere Parameter.....	17
1.5	Therapie des malignen Melanoms.....	18
1.5.1	Operative Therapie.....	18
1.5.2	Adjuvante Therapie.....	19
1.5.3	Therapie im Stadium IV.....	20
1.5.3.1	Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie.....	22
1.6	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	25
2	Material und Methoden.....	27
2.1	Gesamtes Patientenkollektiv.....	27
2.2	Dokumentation der Patientendaten.....	27
2.3	Selektion des Patientenkollektivs.....	28
2.4	Erläuterung der verschiedenen Patientenkollektive.....	29
2.5	Beschreibung der Parameter.....	30
2.6	Statistische Auswertung.....	31
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	34
3.1.1	Geschlecht.....	34

3.1.2	Alter	34
3.1.3	BRAF-Mutation.....	35
3.1.4	LDH-Wert	36
3.1.5	Protein S-100-B.....	37
3.1.6	Anzahl der metastasierten Organe.....	37
3.2	Vergleich der angewendeten Immuntherapien.....	38
3.3	Vergleich prognostisch günstiger und ungünstiger Faktoren	39
3.3.1	Geschlecht	39
3.3.2	Alter	40
3.3.3	BRAF-Mutation.....	41
3.3.4	LDH-Wert	41
3.3.5	Protein S-100-B-Wert.....	42
3.3.6	Anzahl der metastasierten Organe.....	43
3.4	Therapieansprechen der einzelnen Patientenkollektive.....	44
3.4.1	Therapieansprechen unter Ipilimumab Erstlinientherapie	44
3.4.2	Therapieansprechen unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	45
3.4.3	Therapieansprechen unter PD-1 Inhibitor Immuntherapie	45
3.4.4	Vergleich des Therapieansprechens unter Immuntherapie	46
3.5	Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Patientenkollektive	47
3.5.1	Gesamtüberleben unter Ipilimumab Erstlinientherapie	47
3.5.2	Gesamtüberleben unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	48
3.5.3	Gesamtüberleben unter Ipilimumab aller Therapielinien.....	48
3.5.4	Gesamtüberleben unter PD-1 Inhibitor Immuntherapie	49
3.6	Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Patientenkollektive.....	50
3.6.1	Vergleich Ipilimumab Erst- und Zweitlinientherapie	52
3.6.2	Vergleich Ipilimumab Erstlinien- und PD-1 Inhibitor Immuntherapie	53
3.6.3	Vergleich Ipilimumab Zweitlinien- und PD-1 Inhibitor Immuntherapie	54
3.6.4	Vergleich aller Ipilimumab Therapielinien mit PD-1 Inhibitor Immuntherapie	55
4	Diskussion	56
4.1	Tumoreigenschaften ausgewählter Patientenkollektive	56

4.2	Prognostisch ungünstige und günstige Faktoren	57
4.3	Bestes Gesamtansprechen der Immuntherapien.....	61
4.4	Gesamtüberleben der ausgewählten Kollektive	63
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Erklärung zum Eigenanteil	81
8	Danksagung	82

Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
BRAF	B-Rapid accelerated fibrosarcoma
bzw	beziehungsweise
cKIT	Tyrosinkinase
cm	Zentimeter
CR	complete response/remission
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Gy	Gray
i.B.	im Bereich
inkl.	inklusive
k.A.	Keine Angabe
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MIA	melanoma inhibitory activity
mm	Millimeter
NF1	Neurofibromatose Typ1
NM	Noduläres Melanom
NRAS	Neuroblastoma RAS
PD	progressive disease
PD-1	Programmed cell death 1
PFS	Progression free survival
PR	partial response/remission

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch Institut
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SD	stable disease
SNLB	Sentinel-Lymph-Node Biopsy
TNM	Tumor Node Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UVA	Ultraviolettstrahlung des Sonnenlichts im Wellenbereich 315 bis 380nm
UVB	Ultraviolettstrahlung des Sonnenlichts im Wellenbereich 280 bis 315nm
WHO	World Health Organisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der verschiedenen Patientenkollektive.....	29
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Therapieergebnis.....	40
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen einem erhöhten Protein-S-100-B Wert und dem Therapieergebnis	43
Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Ipilimumab Erst- und Zweitlinientherapie; Kaplan-Meier-Kurve	52
Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie und PD-1 Inhibitortherapie; Kaplan-Meier-Kurve	53
Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie und PD-1 Inhibitortherapie; Kaplan-Meier-Kurve	54
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Ipilimumab Therapielinien gegenüber PD-1 Inhibitortherapie; Kaplan-Meier-Kurve	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen (AJCC 2016/UICC 2016) übernommen aus: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S.30	6
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionäre LK-Metastasen beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) übernommen aus: S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S. 32....	7
Tabelle 3: M- Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) übernommen aus: S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S. 33	8
Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016/UICC2016), übernommen aus: S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S. 35 ...	9
Tabelle 5: 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow (Balch et. Al 2009)	10
Tabelle 6: Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 – 1995; übernommen aus: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz: Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut (Bertz, 2001)	12
Tabelle 7: Evidenzbasierte Exzisionsempfehlung des Primärtumors des malignen Melanoms (Garbe et al., 2008a)	18
Tabelle 8: Vergleich der Geschlechterverteilung der Unterkollektive	34
Tabelle 9: Vergleich der Altersverteilung der Unterkollektive	35
Tabelle 10: Vergleich des BRAF-Mutationsstatus der Unterkollektive	36
Tabelle 11: Vergleich des Laborparameters LDH der Unterkollektive	36
Tabelle 12: Vergleich des Laborparameters Protein-S-100-B der Unterkollektive	37
Tabelle 13: Vergleich der Anzahl der metastasierten Organe der Unterkollektive	38
Tabelle 14: Vergleich zwischen Geschlecht und Therapieergebnis	39
Tabelle 15: Vergleich zwischen Alter und Therapieergebnis	40
Tabelle 16: Vergleich zwischen BRAF-Mutationsstatus und Therapieergebnis	41
Tabelle 17: Vergleich zwischen LDH Wert und Therapieergebnis	41
Tabelle 18: Vergleich zwischen Protein-S-100-B Wert und Therapieergebnis	42

Tabelle 19: Vergleich zwischen Anzahl metastasierter Organe und Therapieergebnis	
44	
Tabelle 20: Therapieansprechen unter Ipilimumab Erstlinientherapie	45
Tabelle 21: Therapieansprechen unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	45
Tabelle 22: Therapieansprechen unter PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie	46
Tabelle 23: Vergleich des Therapieansprechens unter Immuntherapie	46
Tabelle 24: Überleben unter Ipilimumab Erstlinientherapie.....	47
Tabelle 25: Überleben unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	48
Tabelle 26: Überleben unter allen Ipilimumab Therapien.....	48
Tabelle 27: Überleben unter PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie.....	49
Tabelle 28: Zusammenfassung des Überlebens unter den Immuntherapien.....	51

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom geht von den melanozytären Zellen des Körpers aus und ist eine hochgradig maligne Tumorerkrankung (Slominski et al., 2011). Sie macht etwa 4 – 5 % der Gesamtzahl der Hauttumoren aus. Überwiegend häufig ist die Haut betroffen, da die meisten Melanozyten in der Basalzellschicht von Epidermis und Haarfollikeln vorkommen. Hier sitzen sie unmittelbar der Basalmembran an (Schmoeckel et al., 1989). In seltenen Fällen kann das maligne Melanom auch auf Schleimhäuten, im Auge (Uvea und Konjunktiva) und auf Hirnhäuten vorkommen (Eigentler et al., 2017).

Die Erscheinungsform des malignen Melanoms weist meist eine kräftige Pigmentierung auf, kann jedoch auch ein amelanotisches Erscheinungsbild aufweisen (Wilmott et al., 2013). Das Auftreten dieses Tumors nimmt ab der sechsten Lebensdekade stark zu. Besonders charakteristisch ist eine frühzeitige lymphogene als auch hämatogene Metastasierung. Daraus resultiert die besonders schlechte Prognose. Obwohl das maligne Melanom unter den Hauttumoren nur am dritthäufigsten vorkommt, ist es dennoch für 90 % der Todesfälle verantwortlich. Weiterhin weist die Tumorentität weltweit eine steigende Inzidenz auf (Garbe et al., 2010).

1.2 Inzidenz und Mortalität

In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des malignen Melanoms in der hellhäutigen Bevölkerung stärker angestiegen, als jede andere Krebserkrankung (Garbe and Blum, 2001). Auch erkranken Kaukasier deutlich häufiger als andere ethnische Abstammungen (Meier et al., 2002). Mitte der siebziger Jahre erfolgte die Datenerfassung der Melanompatienten in drei Registern (Ostdeutschland, Saarland und Hamburg). Damals lag die Inzidenz durchschnittlich bei 2,3 pro 100 000 Einwohner bei Frauen und bei 2,2 bei Männern. Bis zum Jahr 2000

erhöhten sich diese Werte in sieben erfassten Landesregistern auf durchschnittlich 8,7 pro 100 000 Einwohner (Ali et al., 2013). Seit Beginn des Jahres 2010 werden alle Krebsregisterdaten in einem hierfür speziell eingerichteten Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts erfasst, um möglichst genaue, zuverlässige und geprüfte Statistiken über die epidemiologischen Zahlen der Krebserkrankungen in Deutschland zu erhalten. Eine Datenabfrage des ZfKD für das maligne Melanom im Jahr 2014 ergibt eine Inzidenzrate bei Männern von 19,5 und bei Frauen von 18,6 pro 100 000 Einwohner. In diesem Jahr erkrankten in Deutschland gemäß des ZfKD insgesamt 10910 Männer und 10310 Frauen am malignen Melanom. Auffallend ist, dass Männer im Mittel rund sieben Jahre später als Frauen ihre Erstdiagnose erhielten. Diese wurde bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 60 Jahren ermittelt (Garbe et al., 2019).

Betrachtet man die Zunahme der Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten, fällt dabei das Jahr 2008 besonders auf. Ein Wendepunkt in der Diagnostik des Hautkrebses: Im Vergleich zu den Vorjahren verzeichnete sich im Jahre 2008 ein erheblicher Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms. Dies ist auf die Aufnahme des Hautkrebsscreenings in die ärztlichen Früherkennungsuntersuchungen zurückzuführen. Seither haben gesetzlich Versicherte ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Screening Untersuchungen bei einem Arzt mit entsprechender Qualifikation (Sun et al., 2012).

In Anbetracht dieser Daten gehörte das maligne Melanom zu den fünf häufigsten Tumorneuerkrankungen in Deutschland im Jahre 2014. Betrachtet man des Weiteren die Mortalität im Jahr 2014, verstarben in Deutschland insgesamt 3074 Patienten an einem malignen Melanom. Dies entspricht einer Mortalität von 2,9 bei Männern und 1,7 bei Frauen pro 100 000 Einwohner. Im Vergleich zu den vorliegenden Daten aus dem Jahre 2016, zeigt sich eine weitere Zunahme an Neuerkrankungen. Die Zahl der Sterbefälle verglichen zu 2014 bleibt in etwa konstant. Der Entwicklung der letzten Jahre folgend, muss davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz des malignen Melanoms in den kommenden Jahren auch weiterhin steigen wird (Garbe et al., 2019).

Die höchste Inzidenz des malignen Melanoms findet man in Ländern mit überwiegend hellhäutiger Bevölkerung, wie beispielsweise in Australien. Bevölkerungsgruppen mit einer dunkel pigmentierten Haut besitzen eine größere Menge an Melanin, welches einen natürlichen Schutz vor UV-Strahlung erzeugt (Garbe and Blum, 2001). Zwar ist die Inzidenzrate in der dunkelhäutigen Bevölkerung erheblich geringer, jedoch die Prognose in Folge der späten Diagnosestellung deutlich schlechter (Lodder et al., 2010).

Prädilektionsstellen für das Entstehen von malignen Melanomen sind demzufolge Körperregionen, die besonders einer Sonnenexposition ausgesetzt sind. Also insbesondere der Kopf-Hals-Bereich (Hoersch et al., 2006).

1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren des malignen Melanoms

Um die Pathogenese des malignen Melanoms genauer zu verdeutlichen, werden im Folgenden die Melanozyten auf ihrer molekularen Ebene betrachtet. Diese wachsen in sogenannten Desmosomen, statt in Zellverbänden und segregieren sich unmittelbar nach der Zellteilung. Somit kommt es in der Meiose zu einer Trennung homologer Chromosome und zu einer Verteilung dieser auf die Gameten. Dank dieser Eigenschaft haben Melanomzellen, die durch eine Transformation aus Melanozyten entstehen, sehr schnell die Fähigkeit das Lymphsystem zu befallen und somit auch die Möglichkeit sehr früh zu metastasieren (Liu and Sheikh, 2014). Entartete Tumorzellen werden in der Regel von einem intakten Immunsystem identifiziert und bekämpft. Kann dieser Schaden jedoch nicht repariert werden, kommt es zu einer Entartung und ungebremsten Zellteilung (Piérard, 2012, Xu and McArthur, 2016). Hier spielen sowohl exogene als auch endogene Faktoren eine große Rolle. Diese haben als Risikofaktoren eine Wirkung auf die Bildung und Entartung der malignen Melanome. Zu den endogenen Faktoren zählen phänotypische sowie genetische Risikofaktoren (Jaimes and Marghoob, 2012).

Ein entscheidender Risikofaktor ist eine hohe Anzahl an melanozytären Nävi, atypischen oder kongenitalen Nävi und ein heller Hauttyp (Garbe et al., 1994,

Holly et al., 1987, MacKie et al., 1989). Aus diesem Grund stellt das hereditäre dysplastische Nävuszell-Syndrom ein 25-fach erhöhtes Risiko zur Melanomentwicklung dar, da die Patienten hier eine hohe Anzahl an atypischen und regulären Nävi entwickeln (Silva et al., 2011). Das Risiko ist ebenfalls erhöht bei aktinischen Keratosen, bei sonnenbedingten Altersflecken, anderen Arten von Hautkrebs, sowie bei immunsupprimierten Patienten (Ballester et al., 2012, Gallagher et al., 1990, Gandini et al., 2005, Zanetti et al., 2006). Bei einem Melanom in der Patientenvorgeschichte besteht weiterhin ein erhöhtes Risiko erneut an diesem zu erkranken.

Es kann außerdem eine genetische Prädisposition für maligne Melanome vorliegen. Bei betroffenen Individuen findet sich dementsprechend häufig eine positive Familienanamnese bezüglich Melanomen, oft bedingt durch Mutationen des CDKN2A Gens (Goldstein et al., 2007, Goldstein et al., 2008, Haluska and Hodi, 1998, Hansson, 2010, Peric et al., 2008).

Der wichtigste Umweltfaktor bei der Entstehung des malignen Melanoms ist eine intermittierende, stark erhöhte ultraviolette Strahlung (Rodenas et al., 1996, Wiecker et al., 2003). Ein Zusammenhang mit chronischer Sonnenexposition konnte in bisherigen Studienergebnissen nicht immer gezeigt werden (Leiter and Garbe, 2008). Insbesondere haben die sogenannten UVB Strahlen eine besonders schädigende Wirkung auf die Haut (Sample and He, 2018). Folglich besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Melanoms in Äquatornähe und in Höhenlagen (Grigalavicius et al., 2013, Moan et al., 2008). Das Krebsrisiko ist auch durch künstliche ultraviolette Strahlung erhöht und wird deshalb seit dem Jahr 2009 für Menschen als karzinogen eingestuft (Boniol et al., 2012). Eine iatrogene Ursache unterschiedlicher Hauterkrankungen, die zum Teil auch zu Entartung führen kann, ist die medizinische UVA-Bestrahlung, welche unter anderem bei Psoriasis eingesetzt wird.

1.4 Klassifikation und Tumorparameter

1.4.1 TNM-Klassifikation und Einteilung in Tumorstadien

Die gängigste Klassifikation zur Einteilung bösartiger Tumoren ist die TNM-Klassifikation. Diese wurde durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) publiziert und beinhaltet die Tumoreigenschaften (T), metastasierte Lymphknoten (N) und die Art der Fernmetastasierung (M) (Balch et al., 2004). Zur Datenerhebung und Optimierung der Forschung und Therapiemöglichkeiten, ist es elementar, ein einheitliches System zur Bestimmung der Stadien zu verwenden, um so eine gute Vergleichbarkeit der Tumoreigenschaften zu gewährleisten und somit im Klinikalltag eine vergleichbare Therapieentscheidung treffen zu können. Im Jahr 2010 hat es sich etabliert die TNM-Klassifikation der AJCC als einheitliche Einteilung international einzusetzen (Balch et al., 2009, Edge and Compton, 2010). Die T-Klassifikation basiert auf der Tumordicke nach Breslow des Primärtumors. Da dies ein wichtiger Prognoseparameter ist, wird unter Punkt 1.4.2.1 nochmals genauer darauf eingegangen. Zudem wird eine Ulzeration des Primärtumors als weiterer prognostischer Parameter zur Klassifizierung herangezogen. Ist diese vorhanden, führt dies zur Einordnung des Primärtumors in die nächsthöhere Kategorie. Die N-Klassifikation beinhaltet die Anzahl und das Ausmaß der befallenen Lymphknoten durch den Primärtumor. Zuletzt findet sich die M-Klassifikation, die durch eine Fernmetastasierung und erhöhte LDH-Serumwerte gekennzeichnet ist (Balch et al., 2000, Gershenwald et al., 2017).

T- Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürettiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0,8mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0,8mm 0,8mm – 1,0mm	mit Ulzeration mit/ ohne Ulzeration
T2	>1,0 – 2,0mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	>1,0 – 2,0mm	ohne Ulzeration
T2b	>1,0 – 2,0mm	mit Ulzeration
T3	>2,0 – 4,0mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	>2,0 – 4,0mm	ohne Ulzeration
T3b	>2,0 – 4,0mm	mit Ulzeration
T4	>4,0mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	>4,0mm	ohne Ulzeration
T4b	>4,0mm	mit Ulzeration

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen (AJCC 2016/UICC 2016) übernommen aus: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S.30

N- Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten (LK)	Vorhandensein von Intransit, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt)	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein befallener LK ODER Intransit, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch „okkult“ metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener LK	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener LK	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene LK ODER Intransit, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene LK, bei denen mindestens ein LK klinisch diagnostiziert wurde	Nein
N2c	Ein klinisch metastatisch befallener LK („okkult“ oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene LK ODER Intransit, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene LK, bei denen mindestens ein LK klinisch diagnostiziert wurde	Nein
N3c	Zwei oder mehr „okkulte“ oder klinisch metastatisch befallene LK und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

Tabelle 2: N-Klassifikation de regionäre LK-Metastasen beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) übernommen aus: S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S. 32

M- Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH-Wert
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen i.B. der Haut, Weichteile inkl. Muskel und/oder nicht regionale LK	
M1a(0)		normal
M1a(1)		erhöht
M1b	Fernmetastasen i.B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1b(0)		normal
M1b(1)		erhöht
M1c	Fernmetastasen i.B. anderer viszeraler Lokalisationen OHNE ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c(0)		normal
M1c(1)		erhöht
M1d	Fernmetastasen i.B. des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1d(0)		normal
M1d(1)		erhöht

Tabelle 3: M- Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016) übernommen aus: S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S. 33

Entsprechend dieser TNM-Klassifikation erfolgt die Einteilung des Melanoms in folgende vier Stadien (siehe Tabelle 4).

Gegenstand dieser Dissertation sind ausschließlich Patienten im Stadium IV des malignen Melanoms.

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	
T1a-T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jedes N \geq N1	M0	
T4b	N1a-N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jedes T, Tis	Jedes N	M1	IV

Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016/UICC2016), übernommen aus: S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, S. 35

1.4.2 Tumorparameter und ihre prognostische Aussagekraft

Verschiedene Tumorparameter haben einen Einfluss auf die Prognose des malignen Melanoms. Im folgenden Abschnitt wird näher auf die Tumorparameter und ihre prognostische Aussagekraft eingegangen. Dies stellt einen wichtigen Aspekt der Dissertation dar.

1.4.2.1 Tumordicke nach Breslow

Seit der Einführung der Tumordicke durch Alexander Breslow im Jahre 1970 gilt diese als wichtigster Prognosefaktor für das Überleben beim malignen Melanom (Balch et al., 2009, Breslow, 1970, Ellwanger and Garbe, 1997). Hierbei wird die vertikale Tumorausdehnung in Millimetern gemessen, zwischen der äußeren Schicht der Epidermis bis zur basalsten Melanomzelle, unabhängig von der betroffenen Hautschicht. Bei einer Tumordicke von > 4,0mm, sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate um mehr als die Hälfte ab (Breslow, 1975).

Tumordicke nach Breslow	10-Jahres- Überlebensrate
≤ 1,00mm	92%
1,01 – 2,00mm	80%
2-01 – 4,00mm	62%
> 4,0mm	50%

Tabelle 5: 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow (Balch et. Al 2009)

1.4.2.2 Invasionslevel nach Clark

Das Invasionslevel nach Clark beschreibt die Eindringtiefe des Tumors in die verschiedenen Hautschichten. Erstmals beschrieben von Clark im Jahre 1969 findet diese Einteilung noch in der heutigen Diagnostik und Therapie des Melanoms Verwendung (Clark et al., 1969).

Level I	Alle Tumorzellen befinden sich in der Epidermis, d.h. oberhalb der Basalmembran (Melanoma In-situ)
Level II	Überschreitung der Basalmembran, Infiltration des Stratum reticulare
Level III	Invasion bis an die Grenze von Stratum papillare und Stratum reticulare
Level IV	Invasion in das Stratum reticulare
Level V	Invasion der Subkutis

Aufgrund unterschiedlicher Hautdicke an verschiedenen Lokalisationen des Körpers, kann eine geringe Tumordicke mit einem hohen Clark-Level einhergehen. Dies ist zum Beispiel der Fall beim Vergleich von Stratum reticulare von Gesicht und Rücken. So besitzt das Gesicht ein vergleichsweise dünnes Stratum reticulare. Ein Melanom im Gesicht geht demzufolge mit einem höheren Clark-Level einher, als ein Tumor mit gleicher Tumordicke im Bereich des Rückens (Prade et al., 1980). Insbesondere bei geringer Eindringtiefe von Melanomen in vergleichsweise dünner Haut, wird dem Clarkschen Klassifizierungssystem eine hohe prognostische Aussagekraft zugemessen. Zwar spielt die totale Tumordicke nach Breslow eine wichtige Rolle, jedoch hängt die Mortalität eines Melanoms im Wesentlichen davon ab, inwiefern die Tumorzellen, die in der Dermis gelegenen Lymph- und Blutgefäße erreichen können, und auf diese Weise eine schnelle metastatische Streuung beginnen kann (Rinderknecht and Detmar, 2008).

1.4.2.3 Histologischer Subtyp

Betrachtet man die Histologie maligner Melanome anhand ihres anfänglichen Wachstums, lassen sich vier unterschiedliche Melanomtypen klassifizieren. Drei davon wurden bereits in den sechziger Jahren durch Clark differenziert (Clark et al., 1969). Der vierte Subtyp, das sogenannte akrolentiginöse Melanom, wurde 1976 von Reed beschrieben (Bradford et al., 2009).

Histologischer Subtyp	Anteil (%)	Medianes Alter (Jahre)	Tumordicken (mm)
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	58	51	0,8
Noduläres Melanom (NM)	21	56	2,5
Lentigo-maligna-Melanom (LMM)	9	68	0,7
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	4	63	1,4

Tabelle 6: Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 – 1995; übernommen aus: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz: Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut (Bertz, 2001)

Initial verläuft das Wachstum maligner Melanome langsam und horizontal, gefolgt von einer schnelleren, vertikalen Wachstumsphase. Hiervon unterscheidet sich das noduläre Melanom. Dieses zeigt ein direktes Tiefenwachstum und dadurch eine größere Tumordicke bei Diagnosestellung. Daraus resultiert die oftmals schlechtere Prognose des nodulären Melanoms (Clark et al., 1969, Garbe et al., 1995, Golger et al., 2007).

1.4.2.4 Lokalisation des Primärtumors

Ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor, der eine große Bedeutung für das Gesamtüberleben darstellt, ist die Lokalisation des Melanoms. Beispielsweise haben Tumoren von behaartem Kopf und Hals eine deutlich ungünstigere Prognose im Vergleich zu Melanomen anderer Körperregionen. Gemäß Lachiewicz et al. steht bei einer Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76,2% einer Wahrscheinlichkeit von 88,7% bei anderen Lokalisationen gegenüber (Lachiewicz et al., 2008).

Tumoren, die das Gesicht betreffen, haben hingegen eine deutlich günstigere Überlebenswahrscheinlichkeit (Golger et al., 2007). Die Hauptursache für diese Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeit ist, dass Melanome in der Kopf- und Halsregion aufgrund der dünneren Hautschichten ein höheres Clark-Level haben und somit auch eine höhere Wahrscheinlichkeit früher zu metastasieren (Chamberlain et al., 2002, Dessinioti et al., 2018).

1.4.2.5 Ulzeration des Primärtumors

Wie zuvor beschrieben, wird ein Melanom, bei Vorliegen einer Ulzeration, in die nächsthöhere Klassifizierungsstufe der TNM Klassifikation der AJCC eingeordnet. Dies ist begründet durch die Tatsache, dass ulzerierende Melanome eine wesentlich schlechtere Prognose haben, als Melanome gleicher Tumordicke ohne Nachweis einer Ulzeration (Peuvrel et al., 2011). Dieser Zusammenhang wurde bereits 1980 durch Balch et al. beschrieben (Balch et al., 2009, Balch et al., 1980). Jedoch ist es nicht nur von Bedeutung, ob eine Ulzeration vorhanden ist, sondern auch das Ausmaß dieser Ulzeration ist ein entscheidender Faktor für die Letalität des Melanoms (In 't Hout et al., 2012). Einige Studien zeigen, dass Patienten mit einem ulzerierten Melanom zu einer Untergruppe gehören, die ein besseres Ansprechen auf adjuvante Immuntherapien aufzeigt (Eggermont et al., 2012).

1.4.2.6 Tumorausbreitung

Die Tumorausbreitung des malignen Melanoms spielt eine große Rolle, da Melanome abhängig von den oben beschriebenen Tumoreigenschaften, relativ rasch hämatogen und lymphogen metastasieren können (Garbe et al., 2010). In ungefähr 70% der Fälle findet eine Metastasierung primär lymphogen und zu meist lokoregionär statt (Garbe and Schadendorf, 2003). Aus diesem Grund untersucht man mögliche Satelliten-Metastasen, welche sich in einem Radius von 2cm um den Primärtumor befinden. Weiterhin untersucht man In-transit Metastasen, welche sich >2cm entfernt vom Primärtumor befinden, sowie regionale Lymphknotenmetastasen (Garbe et al., 2010).

Eine primäre Fernmetastasierung manifestiert sich in ungefähr 30% der Fälle. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung, also bei Patienten ab dem Stadium IB, erfolgt standardisiert eine Sonographie der Lymphknoten des regionären Abflussgebietes. Des Weiteren erfolgt zur Ermittlung der weiteren Tumorausbreitung ab Stadium IIC, eine weiterführende Ausbreitungsdiagnostik mit schnittbildgebenden Verfahren (wie Sonographie, CT, MRT und PET-CT) (Dinnes et al., 2019).

Im Rahmen des Stagings werden zudem laborchemische Tumorparameter im Serum gemessen. Hierzu gehört die Bestimmung des LDH-Wertes und des Protein S-100-B. Die Konzentrationen dieser beiden Parameter können insbesondere in späteren Stadien der Tumorerkrankung stark erhöhte Werte aufweisen. Hinsichtlich des prognostischen Wertes zeigte sich für das Protein S-100-B in einer Metaanalyse von 22 kleineren Studien, dass der Serumwert signifikant mit dem Überleben der Patienten korreliert und somit einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (Mocellin et al., 2008). Der LDH Serumwert hat bereits einen Stellenwert als unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten im Stadium IV des Melanoms und weist bei erhöhtem Serumspiegel eine wesentlich schlechtere Prognose auf. So liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten im Stadium IV mit normalem LDH-Wert bei 65% und die Überlebensrate bei erhöhtem LDH-Wert bei 32%.

Bei der 2-Jahres-Überlebensrate zeigen sich ähnlich Werte. Sie liegen bei einem erhöhten LDH-Wert bei 18% und bei normalem LDH-Wert bei 40% ($p < 0,0001$) (Agarwala et al., 2009, Deichmann et al., 1999, Gao and Ma, 2017). Die Studienlage zeigt jedoch, dass die Bestimmung des LDH-Werts im Serum im Rahmen der Primärdiagnostik des malignen Melanoms bei asymptomatischen Patienten keine prognostische Aussagekraft hat (Wang et al., 2004).

Die Bestimmung des Proteins melanoma inhibitory activity (MIA) gehört im täglichen Klinikalltag und laut den aktuellen Leitlinien noch nicht zur Standarddiagnostik bei Melanompatienten und wurde für das Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht bestimmt.

1.4.2.7 Mutationsanalyse des malignen Melanoms

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Tumoreigenschaften des malignen Melanoms sind seine Mutationen. Da sich die Therapiemöglichkeiten fortwährend weiterentwickeln und es zunehmend mehr spezifisch wirksame Medikamente gibt, die sich individuell an die durch Mutationen aktivierten Onkogene richten, spielt die Mutationsanalyse eine zunehmend wichtige Rolle. Insbesondere bei inoperablen Tumoren oder vor Beginn einer spezifischen medikamentösen Therapie ist dies der Fall. Beim Melanom handelt es sich im Wesentlichen um die folgenden drei Mutationen: BRAF, NRAS, NF1 und KIT Mutationen.

BRAF-Mutationen finden sich in ungefähr 50% aller malignen Melanome (Davies et al., 2002). Hierbei handelt es sich um eine Mutation an einem Gen, das für die Serin-Threonin-Proteinkinase kodiert, einem Enzym, das eine wichtige Funktion bei der Wachstumsregulation von Zellen hat. Durch diese Mutation wird die Aminosäure Valin an Position V600 gegen Lysin (V600K) oder Glutamin (V600E) im BRAF-Protein ausgetauscht. Hierdurch kommt es zu einer Hochregulation der BRAF-Kinaseaktivität. Dies hat eine dauerhaft aktive Signalkaskade zur Folge, die zu unkontrolliertem Zellwachstum der Tumorzellen führt (Ascierto et al., 2012, Zaman et al., 2019). Studien zeigen, dass Medikamente, wie zum Beispiel Vemurafenib oder Dabrafenib, die an dieser Signal-

kaskade, bei BRAF-positiven Melanomen angreifen, bei ungefähr 50 – 80% der Patienten zu signifikanten Tumorreduktionen führen (Hauschild et al., 2012, Kudchadkar et al., 2012).

NRAS-Mutationen finden sich bei 15 – 20% der malignen Melanome. Das NRAS-Gen ist ein GTP-bindendes Protein der RAS-Familie, das eine Rolle bei der Stimulation der Zellproliferation spielt. Mutationen finden hier am häufigsten in Codon 61, aber auch in Codon 12 und 13 statt (Ball et al., 1994). Mutationen dieser Codons führen zu einer andauernden Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweges ohne die physiologische Regulation des RAS-Proteins durch GTP-Hydrolyse (Platz et al., 2008). Bisher ist es noch nicht gelungen den entscheidenden Durchbruch eines medikamentösen Targeting zu erlangen. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass NRAS positive Melanompatienten von einer Kombinationstherapie mit Sorafenib, Carboplatin und Paclitaxel profitieren (Goldinger et al., 2013, Ji et al., 2012, Wilson et al., 2014).

Eine weitere, für das maligne Melanom wichtige Mutation, ist die der Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Sie ist in etwa 12-18% der Melanome vorzufinden und in 46% der BRAF/NRAS-Wildtyp Melanome. Das NF1-Gen ist ein Tumorsuppressorgen. Es kodiert für das Protein Neurofibromin und ist zuständig für die Regulation des Signaltransduktionsproteins Ras. Eine Mutation führt zu einem Mangel an Neurofibromin und hierdurch zu einer andauernden Aktivität des Ras, wodurch die Entstehung von Neoplasien gefördert wird. Eine Mutation führt zu einer unkontrollierten Entstehung von Fibromen, wie das bei Morbus von Recklinghausen der Fall ist, oder agiert bei Tumoren als Treiber. Eine somatische NF1-Mutation beim malignen Melanom geht mit einem schlechten Gesamtüberleben einher. Typischerweise tritt sie bei chronischer Exposition mit ultraviolettem Licht und älteren Individuen auf (Kiuru and Busam, 2017). In Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass maligne Melanome mit NF-1 Mutation vermindert auf BRAF-Inhibitoren ansprechen.

Da die NF-1 Varianten mit einer hohen Tumormutationslast korrelieren, kann stattdessen als Therapie eine Checkpoint-Inhibition in Betracht gezogen wer-

den (Cirenajwis et al., 2017). Weitere zu erforschende Therapieoptionen könnten auf den Neurofibroma 1-regulierten Signalweg abzielen.

Mutationen der Tyrosinkinase cKIT finden sich in etwa 6 – 10% der mukosalen und akralen Melanome, also bei Melanomen an Körperregionen mit geringer UV-Einstrahlung (Beadling et al., 2008). Der cKIT ist ein Tyrosinkinaserzeptor, der bei Aktivierung eine Zellproliferation fördern kann. Insgesamt sind aktuell vier dieser cKIT-Gen aktivierenden Mutationen bekannt, die mit dem Melanomwachstum interagieren. Diese befinden sich in Exon 9, 11, 13 und 17. Studien zeigten ein Ansprechen der cKIT Gene auf eine Therapie mit Imatinib oder Dasatinib, sogenannten Tyrosinkinase-Inhibitoren (Alexeev and Yoon, 2006, Sari Aslani et al., 2015).

In jedem malignen Melanom lässt sich höchstens eine der genannten Mutationen nachweisen (Beadling et al., 2008). In 20 – 25% der Fälle ist jedoch keines der gelisteten Gene mutiert. In diesem Fall handelt es sich um sogenannte triple-negative Melanome. Gegen diese Melanome gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine zielgerichtete Therapie (Xia et al., 2014).

1.4.2.8 Weitere Parameter

Neben den oben aufgeführten tumorspezifischen Parametern, zählen das Geschlecht und das Alter der Melanompatienten zu den unabhängigen prognostischen Faktoren. Zahlreiche Studien zeigen, dass ein männliches Geschlecht und ein höheres Alter, mit eher dickeren, ulzerierten Melanomen assoziiert sind und entsprechend mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Fleming et al., 2013, Mervic et al., 2011, Scoggins et al., 2006).

1.5 Therapie des malignen Melanoms

1.5.1 Operative Therapie

Bei einem histologisch gesicherten primären malignen Melanom ist die operative Entfernung die Therapie der Wahl (Markovic et al., 2007). Dabei muss ein entsprechender Sicherheitsabstand eingehalten werden. Dieser wird anhand der Tumordicke nach Breslow ermittelt. Den Sicherheitsabstand einzuhalten ist besonders wichtig, da wie bereits zuvor unter 1.4.2 beschrieben, das Risiko einer Metastasierung mit zunehmender Tumordicke ansteigt (Eigentler et al., 2017).

Tumordicke	Sicherheitsabstand (in situ gemessen)
Melanoma in situ	0,5 cm
Breslow $\leq 1 - 2$ mm	1 cm
Breslow $\geq 2,01$ mm	2 cm

Tabelle 7: Evidenzbasierte Exzisionsempfehlung des Primärtumors des malignen Melanoms (Garbe et al., 2008a)

Seit dem Jahr 1992 wird zusätzlich die Sentinel-Lymph-Node Biopsie (SLNB) in der Behandlung des malignen Melanoms verwendet. Die SLNB wurde von Morton et al. eingeführt und beinhaltet eine Untersuchung des regionären Lymphabstroms des Primärtumors als zuverlässige Stagingmethode. Empfohlen wird sie ab einer Tumordicke von über 1mm oder auch bei geringerer Tumordicke, falls ein Tumor ungünstige Prognoseparameter, wie beispielsweise eine erhöhte Mitoserate oder eine Ulzeration, aufweist oder ein jüngeres Patientenalter (< 40 Jahre) vorliegt (Arens et al., 2003, Biver-Dalle et al., 2012, Garbe et al., 2006, Pflugfelder et al., 2013, Ulmer et al., 2014). Sobald eine Mikrometastasierung vorliegt, wird eine komplettierende Lymphknotendisektion nicht empfohlen, da dies zu keiner Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit führt (Leiter et al., 2016). Eine radikale Lymphadenektomie galt bislang als Standardverfahren bei einer manifesten Lymphknotenmetastasierung. Neueste Studien empfehlen jedoch nur sonographische Verlaufskontrollen, da es bislang keinen evi-

denzbelegten Nachweis gibt, dass das melanomspezifische Überleben durch eine radikale Lymphadenektomie verlängert wird (Wright et al., 2019). Außerdem haben die Patienten oft mit den Folgen der komplizierten Operation zu kämpfen oder erleiden ein Tumorrezidiv. Dadurch haben sie eine deutliche Reduktion ihrer Lebensqualität (Faries et al., 2017, Leiter et al., 2016, Ul-Mulk and Holmich, 2012).

1.5.2 Adjuvante Therapie

Einer operativen Tumorentfernung folgt bei Patienten mit Risikofaktoren oder einem höheren Erkrankungsstadium in der Regel eine adjuvante Therapie. Diese kann aus einer Strahlen – und/oder medikamentösen Therapie bestehen.

Eine Strahlentherapie wird bei Vorliegen von Risikofaktoren nach einer Lymphknotendissektion empfohlen, da Studien nachweislich eine Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle zeigen konnten und somit die Symptombefreiheit und damit auch die Lebensqualität der Melanompatienten verbessern konnten (Burmeister et al., 2012, Henderson et al., 2015). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll die Bestrahlungsdosis insgesamt 50 – 60 Gy betragen, da Werte unterhalb dieser Dosis zu einer schlechteren regionalen Tumorkontrolle führten (Bibault et al., 2011). Eine postoperative Strahlentherapie konnte in bisherigen Studien jedoch keine Lebenszeitverlängerung aufzeigen.

Ab dem Stadium IIA der Erkrankung des malignen Melanoms gilt eine Immuntherapie mit Interferon-alpha als sinnvoll, da in mehreren Studien belegt werden konnte, dass diese einen positiven Effekt auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben der Patienten hat (Garbe et al., 2008b, Grob et al., 1998, Mocellin et al., 2013, Mocellin et al., 2010).

Für die adjuvante Therapie im Stadium III/IV des malignen Melanoms besteht zusätzlich die Möglichkeit einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Die 2019 aktualisierte S-3 Leitlinie des malignen Melanoms empfiehlt aktuell ab dem Stadium III eine Therapie mit einem PD-1-Inhibitor anzubieten. Des Weiteren wird empfohlen, dass bei einer BRAF V600K oder V600E Mutation eine Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten wird. Diese Empfehlungen

basieren auf unterschiedlichen Studien aus den Jahren 2015 – 2017 auf die später in der Arbeit eingegangen wird. Die „Checkmate 238“ Studie verglich eine Therapie mit dem CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab und zeigte, dass die mit Nivolumab behandelten Patienten ein besseres fernmetastasenfreies Überleben aufwiesen. Bei den Nivolumabpatienten hatten 93 von 369, also 25,2% eine Fernmetastasierung und bei den Ipilimumabpatienten lag die Zahl bei 115 von 366 Patienten, was einem Anteil von 31,4% entspricht (Weber et al., 2017). Auch das rezidivfreie Überleben zeigte unter Nivolumab bessere Ergebnisse. Jedoch zeigte sich auch für Ipilimumab in einem Vergleich mit einer Placebogruppe ein signifikanter Überlebensvorteil sowie ein verbessertes fernmetastasenfreies Überleben gegenüber dem Placebo (Eggermont et al., 2015, Eggermont et al., 2019).

In der Keynote-054-Studie wurde ein weiterer PD-1-Inhibitor getestet. Dabei wurde Pembrolizumab mit einem Placebo verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich das rezidivfreie Überleben signifikant bessert unter einer Therapie mit Pembrolizumab. Nach 12 Monaten betrug das rezidivfreie Überleben unter Pembrolizumab 75,4% und 61,0% in der Placebogruppe (Eggermont et al., 2018). Interessanterweise zeigte die Keynote-054-Studie keinen signifikanten Vorteil für PD-1 negative und PD-1 positive Melanome. In beiden beschriebenen Studien betrug der Anteil der BRAF mutierten Patienten jeweils 40%. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit für BRAF-Wildtyp oder BRAF mutierte Subgruppen gezeigt werden.

1.5.3 Therapie im Stadium IV

Hinsichtlich der medianen Überlebenszeit bei Melanompatienten im Stadium IV der Erkrankung bestehen zwar große individuelle Variationen, jedoch wird die mediane Überlebenszeit mit 8 Monate (+/- 2 Monate) angegeben. Die Therapie der Wahl ist eine chirurgische Resektion der Fernmetastasen, sofern technisch eine R0-Resektion möglich ist. Gute Ergebnisse lassen sich unter anderem bei subkutanen und kutanen Metastasen, solitären Metastasen in der Lunge und

isolierten Hirnmetastasen erzielen (Essner et al., 2004, Petersen et al., 2007, Wong and Coit, 2004).

Eine Radiatio im fernmetastasierten Stadium wird bei inoperablen Patienten, bei Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten oder bei einer ungünstigen Lokalisation der Metastasen eingesetzt und spielt somit eine wichtige Rolle in der palliativen Therapie des Melanoms.

Ein weiterer Therapieansatz des malignen Melanoms im Stadium IV ist die medikamentöse Tumorthherapie. Diese setzt sich aus verschiedenen Therapiemöglichkeiten zusammen.

Eine davon ist eine Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren, sogenannten Signaltransduktionsinhibitoren. Da, wie bereits zuvor erwähnt, bei etwa 40 – 60% der Melanome BRAF-Mutationen detektiert werden, können hier medikamentöse Therapien angreifen (siehe 1.4.2.8) (Davies et al., 2002). Studienergebnisse bestätigen, dass bei einer nachgewiesenen BRAF-Mutation, durch BRAF- und MEK-Inhibition eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens erzielt werden kann. Kombinationstherapien von MEK- und BRAF-Inhibitoren erzielten hierbei wesentlich bessere Ergebnisse und sind einer Monotherapie überlegen (Long et al., 2015, Mai et al., 2015, Robert et al., 2015). Beispielsweise konnte so eine 9-Monats-Überlebensrate von rund 81% bei einer Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib erzielt werden, wohingegen eine Monotherapie, aus Placebo und Vemurafenib bestehend, eine 73% Überlebensrate zeigte (Larkin et al., 2014).

Eine weitere, gemäß aktueller Leitlinien jedoch nicht offiziell zugelassene Therapie, ist die „Off-label“-Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (cKIT-Inhibitoren). Bisherige Studien sprechen dafür, dass Patienten mit einer cKIT Mutation auf Therapien mit KIT-Inhibitoren ansprechen (Carvajal et al., 2011, Guo et al., 2011).

Bei Patienten im Stadium IV des malignen Melanoms mit nicht resezierbaren Metastasen besteht die Möglichkeit einer Chemotherapie. Bisher konnte in Studien lediglich für Dacarbazine ein objektives Ansprechen von rund 5 - 12% be-

obachtet werden. Dabei gibt es nur einzelne Fälle eines dauerhaften Ansprechens. Temozolomid ist der gleiche Metabolit wie Dacarbazine und erzielte in Studien ähnliche Ergebnisse (Middleton et al., 2000, Patel et al., 2011). Vergleichende Studien zeigten jedoch, dass BRAF/MEK-Inhibitoren insgesamt eine Überlegenheit, bezogen auf das progressionsfreie-, als auch auf das Gesamtüberleben von Melanompatienten mit BRAF-Mutation gegenüber einer Chemotherapie haben. Leitliniengemäß wird eine Chemotherapie nur empfohlen, falls die überlegenen Therapieschemata nicht in Frage kommen (Flaherty et al., 2012, McArthur et al., 2014). Selbiges gilt für eine Therapie mit PD-1-Inhibitoren, auf die im folgenden Abschnitt gesondert eingegangen wird (Robert et al., 2015).

Ein weiterer Therapieansatz, der das Fundament dieser Dissertation bildet, ist die Immuntherapie des metastasierten malignen Melanoms. Aus diesem Grund wird im nachfolgenden Unterpunkt gesondert darauf eingegangen.

1.5.3.1 Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie

Um das eigene Immunsystem therapeutisch in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms nutzen zu können, kommen sogenannte Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Da diese „Checkpoints“ die T-Zell-Aktivität im körpereigenen Immunsystem regulieren, ist es das Ziel, durch therapeutische Antikörper (=Inhibitoren) die inhibitorischen Signale der T-Zellen zu blockieren, und so zu einer T-Lymphozytenaktivierung zu führen. Der Effekt ist eine verbesserte körpereigene Tumorabwehr. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es zwei für das Melanom zugelassene „Checkpoint-Inhibitoren“: CTLA-4 und PD-1.

Der CTLA-4 blockierende Antikörper ist Ipilimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, der erstmalig im Jahr 2011 zugelassen wurde. Seine Wirkungsweise beruht auf einer Blockierung des zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigen (CTLA-4). CTLA-4 ist dafür verantwortlich aktivierte T-Zellen negativ zu regulieren. Durch die entstandene Blockade verstärkt sich die Proliferation von T-Zellen, sowie die Antitumorimmunität. In Studien konnte hierdurch nachweis-

lich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten im Stadium IV der Erkrankung belegt werden (Hodi et al., 2010). Die Gesamtüberlebenszeit verlängerte sich dadurch von rund 6,4 Monaten bei Vakzinepatienten auf 10,1 Monate bei Patienten unter Ipilimumabtherapie.

Eine weitere Studie, die Dacarbazine und Ipilimumab testete, lieferte bessere Ergebnisse, bezogen auf das Langzeitüberleben als unter einer Dacarbazine Monotherapie (Robert et al., 2011). Jedoch traten unter Ipilimumab gehäuft schwere Nebenwirkungen auf. Langzeitergebnisse der oben genannten Studien aus 2010 und 2011 zeigen, dass diese positiven Ergebnisse lange anhalten und die 3-Jahres-Überlebensrate unter Ipilimumab bei 25% liegt, gegenüber einer Überlebensrate von 10% nach alleiniger Vakzine (Robert et al., 2013). Dies bestätigte eine später erschienene Poolanalyse von 4846 Patienten, die ein 3-Jahres-Überleben von rund 20% nach Ipilimumabtherapie aufwies (Schadendorf et al., 2015).

Zwei weitere, für diese Arbeit relevante Checkpoint-Inhibitoren, die zu den PD-1-blockierenden Antikörpern gehören, sind Nivolumab und Pembrolizumab. Diese Inhibitoren richten sich gegen das „Programmed cell death protein 1“ (PD-1), das die Aktivität zytotoxischer T-Zellen hemmt. Durch Hemmung des Rezeptors kommt es zu einer Erhöhung der Aktivität des Immunsystems und somit auch zu einer erhöhten Aktivität gegen die Tumorzellen (Heinzerling et al., 2019). In Studien konnte die Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Dacarbazine bezogen auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Weber et al., 2015).

Eine weitere Studie zeigte, dass das Gesamtüberleben unter Pembrolizumab bessere Ergebnisse erzielte als für Ipilimumab (Robert et al., 2019). Auch die CA209-067-Studie lieferte bessere Ergebnisse für eine Kombinationstherapie mit Nivolumab gegenüber einer Ipilimumab Monotherapie (Larkin et al., 2015). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag hier bei der dualen „Checkpoint“-Blockade mit Nivolumab und Ipilimumab bei 11,5 Monaten gegenüber einem PFS von 2,9 Monaten unter Ipilimumab Monotherapie. Das PFS lag bei der Monotherapie mit Nivolumab bei 6,9 Monaten. Zwar erzielte die

Kombinationstherapie bessere Ergebnisse, jedoch hatten Patienten hierunter auch vergleichsweise hohe therapiebedingte Nebenwirkungen (55%), welche bei den Monotherapien deutlich niedriger waren (16,3% Nivolumab und 27,3% Ipilimumab).

1.6 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das maligne Melanom macht 4% aller bösartigen Neubildungen aus und ist an etwa 1% aller Krebstodesfälle verantwortlich (Bertz, 2001). Im Frühstadium der Erkrankung ist bei etwa 75% der Patienten eine kurative operative Therapie möglich. Bei den risikoreicheren Melanomen im Stadium II und III der Erkrankung wird eine adjuvante Therapie durchgeführt. Bei einem ausgeprägten metastasierten Krankheitsbild im Stadium IV spielt die Therapie mit Immunmodulatoren eine wichtige Rolle.

Gegenstand dieser retrospektiven Arbeit ist es, das Gesamtüberleben, sowie prognostisch günstige und ungünstige Eigenschaften in verschiedenen Patientengruppen zu untersuchen, die an der Universitäts-Hautklinik Tübingen in den Jahren 2011 - 2014 eine Immuntherapie zur Behandlung eines malignen Melanoms im Stadium IV erhielten. Folgende Zielsetzungen wurden für diese Studie festgelegt:

- I Beschreibung des Patientenkollektivs und Untersuchung tumorabhängiger und tumorunabhängiger Eigenschaften der einzelnen Kollektive
- II Unterscheidung der drei Unterkollektive: Ipilimumab Erstlinientherapie, Ipilimumab Zweitlinientherapie und PD-1 Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie jeglicher Therapielinie (Nivolumab und Pembrolizumab)
- III Vergleich der Patientenkollektive der verschiedenen Therapielinien in Bezug auf ihre tumorabhängigen und tumorunabhängigen Eigenschaften
- IV Darstellung prognostisch günstiger und ungünstiger Faktoren der Patientenkollektive
- V Darstellung und Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Patientenkollektive
- VI Darstellung des besten Gesamtansprechens unter den Immuntherapien

In Anbetracht dieser Zielsetzungen werden folgende Fragestellungen näher erörtert:

- i Inwiefern unterscheiden sich die Patienten der Kollektive bezüglich Alter, Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus, LDH und Protein S-100-B-Wert und der Anzahl der metastasierten Organe?
- ii Welche tumorunabhängigen und tumorabhängigen Eigenschaften sind mit einer besseren und welche mit einer schlechteren Prognose verbunden?
- iii Wie ist das beste Gesamtansprechen unter den Immuntherapien?
- iv Spielt es eine Rolle für das Gesamtüberleben ob Ipilimumab als Erst- oder Zweit- oder spätere Therapielinie eingesetzt wird?
- v Welche Therapie bietet insgesamt einen Vorteil für das 1-, 2- und 3-Jahresüberleben?

2 Material und Methoden

2.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die Hautklinik der Universität Tübingen behandelt jedes Jahr rund 100 000 Patienten. Davon wurden im Jahre 2016 mehr als 5000 Patienten stationär behandelt. Ein Drittel der untersuchten Patienten stammen aus dem näheren Umkreis Tübingens, ein Anteil von ungefähr 25% aus dem Raum Stuttgart und der Rest des Patientenkollektiv stammt aus anderen Regionen Deutschlands. In den Jahren 2011 bis 2014 befanden sich an der Universitäts-Hautklinik Tübingen 450 Patienten in Behandlung mit der Diagnose des malignen Melanoms im Stadium IV der Erkrankung. Davon wurden 194 Patienten mit einer Immuntherapie behandelt. Somit ergaben sich für den Zeitraum von 2011 - 2014 insgesamt 194 Patientenfälle. Die Patientendaten dieses Kollektivs bilden die Grundlage der nachfolgenden Auswertungen und Statistiken dieser Arbeit.

2.2 Dokumentation der Patientendaten

Bei der Erstvorstellung der Patienten in der Universitäts-Hautklinik Tübingen werden die Patienten-, Tumor- und Therapiedaten auf speziellen Ersterhebungsbögen erfasst und in das elektronische Dokumentationssystem des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft eingetragen. Dieses Register wird seit dem Jahre 1983 kontinuierlich fortgeführt und stellt ein zentrales Instrument in der Untersuchung der klinischen Epidemiologie, sowie der Therapie des malignen Melanoms dar. Aus Datenschutzgründen erfolgt zunächst eine Aufklärung über die Erfassung der Daten, welche die Patienten bei Einwilligung auf einer Einverständniserklärung unterzeichnen. Die erfassten Daten beinhalten ebenfalls Serumwerte wie den LDH- und den Protein S-100-B-Wert sowie Daten zu durchgeführten Mutationsanalysen des Melanoms. Im Zentrum für Dermatoonkologie werden in der Melanomsprechstunde und in den regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen Informationen zum Verlauf der Krankheit (Laborergebnisse, Therapieansprechen, Therapieverlauf, Todesursache) auf Folgerhebungsbögen dokumentiert. Ebenfalls

werden hier die Daten eines regionären Lymphknotenbefalls, die histologische Einteilung der erkrankten Lymphknoten, als auch Fernmetastasen erfasst.

Die Krankenakte der Melanompatienten, welche die oben genannten Ersterhebungsbögen und Folgerhebungsbögen, sowie Ergebnisse der Pathologie, Operationsberichte, radiologische Befunde und Arztbriefe enthält, liegt dem Zentralregister in elektronischer Form vor.

Zusätzlich sind alle Informationen ebenfalls in der SAP Datenbank der Universitätsklinik abrufbar.

2.3 Selektion des Patientenkollektivs

Aus einem Datensatz von 450 Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms im Stadium IV in den Jahren 2011 - 2014, die im Zentralregister Malignes Melanom vorlagen, waren zum Zählzeitpunkt 194 davon in Behandlung mit einer Immuntherapie an der Universitätshautklinik Tübingen. Davon erhielt ein Teil der Patienten initial eine Therapie mit Ipilimumab als Erstlinie, Zweitlinie oder in einer späteren Therapielinie. Der Rest der Patienten erhielt während dieses Zeitraums eine Therapie mit einem PD-1-Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab oder Nivolumab). Im Rahmen der Qualitätssicherung erfolgte eine genaue Überprüfung der Vollständigkeit, Vollzähligkeit und Richtigkeit der Daten. Keiner dieser Patienten wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Die Daten des gesamten Kollektivs bilden die Grundlage zur Datenerhebung dieser Arbeit.

2.4 Erläuterung der verschiedenen Patientenkollektive

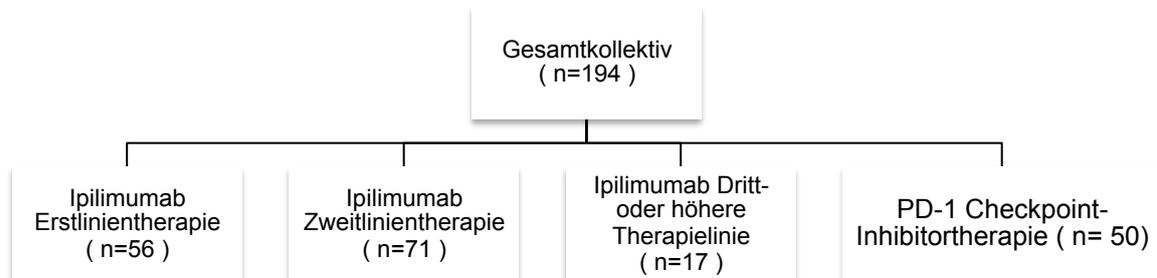


Abbildung 1: Übersicht der verschiedenen Patientenkollektive

Aus dem beschriebenen Gesamtkollektiv (n = 194) werden vier Unterkollektive unterschieden:

- I Ipilimumab Erstlinientherapie (n = 56)
- II Ipilimumab Zweitlinientherapie (n = 71)
- III Ipilimumab Dritt- oder höhere Therapielinie (n = 17)
- IV PD-1 Checkpointinhibitortherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab (n = 50)

Der wesentliche Fokus dieser Arbeit liegt auf der Erst- und Zweitlinientherapie mit Ipilimumab und der Therapie mit den PD-1-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab. Aus diesem Grund wird der Großteil der Auswertungen auf der Basis dieses Unterkollektivs berechnet (n = 177). Um das Gesamtüberleben zu berechnen wird auch das Unterkollektiv der Ipilimumabgruppe höherer Therapielinien miteinbezogen (n = 194).

2.5 Beschreibung der Parameter

Es erfolgt eine Datenauswertung für das Gesamtkollektiv, sowie für die drei Unterkollektive (n = 177). Da für alle Patienten des Kollektivs Daten zu Alter, Geschlecht, dem Datum der Diagnose des Melanoms im Stadium IV, dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung beziehungsweise dem Todeszeitpunkt vorlagen, ergab sich aus allen dokumentierten Fällen eine Nachbeobachtungszeit, die vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung (bzw. dem Todesdatum) geht. Bei einigen Fällen lagen zu untersuchten Parametern keine Daten vor, diese wurden mit „k.A.“ (keine Angabe) vermerkt. Die Geschlechter- sowie die Altersverteilung wurden für die Patientenkollektive ausgewertet. Als „unbekannt“ wurden jeweils Werte zusammengefasst, die zu keiner Zeit der Datenbank der Universitätshautklinik vorlagen.

Bei der Altersverteilung erfolgte die Unterteilung in drei Gruppen:

1. ≤ 40 Jahre
2. 41 - 60 Jahre
3. > 60 Jahre

Das Vorhandensein einer BRAF Mutation wurde wie folgt unterteilt:

1. positiv
2. wild type
3. unbekannt

Bei den Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH) wurden Werte die über 250 U/l lagen, als erhöht gewertet. Daraus ergibt sich folgende Verteilung:

1. LDH > 250 U/l = erhöht
2. LDH < 250 U/l = normal
3. unbekannt

Ebenso gestaltete sich die Verteilung für das Protein S-100-B. Als Referenz gelten hier S-100-B-Werte kleiner als 0,10 µg/L (Hein et al., 2006).

1. S-100 > 0,10 µg/L = erhöht
2. Protein S-100 < 0,10 µg/L = normal
3. unbekannt

Die Anzahl der metastasierten Organe wurde in vier Gruppen unterteilt:

- 1.) ein metastasiertes Organ
- 2.) zwei metastasierte Organe
- 3.) drei metastasierte Organe
- 4.) ≥ vier metastasierte Organe

2.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die geeigneten Patienten aus der elektronischen Krankenakte der Universitätsklinik Tübingen identifiziert. Hiernach erfolgte eine Erfassung der Daten auf entsprechenden standardisierten Datenerhebungsbögen, den sogenannten „Melanoma treatment sequence CRF“. Hier inkludiert sind zahlreiche Parameter, wie das Tumorstadium M1a, M1b oder M1c, der LDH- sowie der Protein S-100-Wert, eine Organbeteiligung, die Therapielinie, der Therapietyp, eine eventuelle Studienteilnahme, die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten, die „Best response“, mögliche Dosierungsmodifikationen, der Typ der Radiotherapie und letztlich die Art des definitiven Outcome.

Die Dateneingabe zur statistischen Auswertung erfolgte computergestützt mit dem Programm Microsoft Excel von Microsoft Office (2011, Herausgeber Microsoft Corporation, Redmond, WS, USA). Die Auswertung der gesammelten Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS-Statistics 22 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Signifikanz der verwendeten Testmodelle wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

Zunächst erfolgten univariante Berechnungen. Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan und Meier (1958) für die unterschiedlichen Patientengruppen berechnet, außerdem wurde für jede Gruppe separat die Überlebensrate in Abhängigkeit der Prognosefaktoren Alter (< 45 , $46 - 60$, > 60), Geschlecht (männlich, weiblich), BRAF-Mutation (positiv, wild type, unbekannt), LDH (erhöht, normal, unbekannt), Protein S-100 (erhöht, normal, unbekannt), Anzahl der metastasierten Organe (1, 2, 3, > 3). Mit dem Log-Rank-Test wurde die Überlebensverteilung verglichen. Zur deskriptiven Beschreibung wurden Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte und Mediane berechnet. In Abhängigkeit von ihrer Verteilung wurden numerische Variablen mit der Standardabweichung (standard deviation) und dem Mittelwert oder mit den Interquartilsabständen und dem Median angegeben. Zur Visualisierung der Patientenkollektive und Ergebnisse wurden Diagramme sowie Häufigkeitstabellen erstellt.

Mittels T-Test wurde bei unabhängigen Stichproben die Signifikanz der Unterschiede zweier Gruppen geprüft. Bei Medianwerten mit mindestens zwei unabhängigen Stichproben wurde die Signifikanz mittels des nicht-parametrischen Mediantests geprüft. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests wurden die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Prognoseparametern bei kategorialen Variablen untersucht ($p < 0.05$). Auch wurde für jede der Variablen der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest berechnet, um zu untersuchen, ob die Variable signifikant mit dem Outcome zusammenhängt.

Als statistisch signifikante Unterschiede wurden p -Werte < 0.05 gewertet.

Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet zur Veranschaulichung der Überlebenszeitverteilung. Um dieses Modell anzuwenden muss zunächst für jedes zu bestimmende Ereignis der exakte Moment des Auftretens dokumentiert werden. In der vorliegenden Arbeit war dies der Todeszeitpunkt. Rechnerisch kann dann die Zahl der Ereignisse die eingetreten sind, bestimmt werden und so auch der Anteil ausgerechnet werden, derjenigen Patienten, die diesen Zeitpunkt überlebt haben. Graphisch veranschaulicht wird dies dann in Kaplan-Meier-Überlebenskurven. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Überlebenskurven für das Gesamtüberleben aller Kollektive, sowie für die einzelnen Unterkollekti-

ve (Ipilimumab Erstlinie, Ipilimumab Zweitlinie und Therapie mit PD-1-Inhibitoren) erstellt. Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um zu prüfen, ob verschiedene Überlebenskurven sich signifikant unterscheiden. Das Überleben wird vom Zeitpunkt der gesicherten Diagnose des malignen Melanoms im Stadium IV bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung beziehungsweise dem Todeszeitpunkt berechnet. Ziel ist es, dass melanomspezifische Überleben zu errechnen, somit ist das Zielereignis der durch das Melanom verursachte Tod.

Das untersuchte Zeitintervall bezieht sich auf Patienten im Stadium IV der Erkrankung, die eine Therapie erhielten. Der Beobachtungszeitraum reicht von einer Erstdiagnose des malignen Melanoms im Stadium IV bis hin zum Datum der letzten Beobachtung oder des Todesdatums. Todesfälle, die nicht durch Melanome bedingt waren wurden zensiert.

Für dieses Promotionsprojekt wurde ebenfalls ein Ethikvotum der Ethik-Kommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen eingeholt (Projektnummer: 676/2016BO2).

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zum besseren Verständnis und zur Veranschaulichung des Patientenkollektivs dieser Studie werden nachfolgend die Tumorparameter und Eigenschaften der drei Hauptkollektive: Ipilimumab Erstlinientherapie, Ipilimumab Zweitlinientherapie und PD-1 Therapie (n = 177) beschrieben.

3.1.1 Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter der drei Kollektive (n = 177) ist ausgeglichen. Das Kollektiv besteht zu 47,46% (n = 84) aus Frauen und zu 52,54% (n = 93) aus Männern. Für das Geschlecht ist an den Prozentwerten zu sehen, dass in den Gruppen Ipilimumab Erstlinie und Ipilimumab Zweitlinie Männer leicht in der Mehrheit sind, während in der PD-1 Gruppe mehrheitlich Frauen vertreten sind. Dabei zeigen sich keine großen Unterschiede. Der Chi²-Test zeigt einen p-Wert von über 0.05 (p = 0.524), somit ist der Zusammenhang zwischen Gruppe und Geschlecht nicht signifikant.

	Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie	Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	Patienten unter PD-1 Therapie	p- Wert
Geschlecht:				
Männlich	30 (53,6%)	40 (56,3%)	23 (46,0%)	0.524
Weiblich	26 (46,4%)	31 (44,7%)	27 (54,0%)	

Tabelle 8: Vergleich der Geschlechterverteilung der Unterkollektive

3.1.2 Alter

Für das gesamte Patientenkollektiv liegt der Mittelwert des Patientenalters bei Eintritt ins Stadium IV bei 59,6 Jahren. Der jüngste Patient befand sich im Stadium IV der Erkrankung im Alter von 10 Jahren (Minimalwert). Der älteste Pati-

ent war 87 Jahre alt (Maximalwert). Das Alter von 11,3% (n = 20) der Patienten lag unterhalb von 45 Jahren. Bei 28,81% (n = 51) lag das Alter zwischen 45 und 60 Jahren und der Großteil des Kollektivs, der einem Prozentsatz von 59,89% (n = 106) entspricht, war über 60 Jahre alt. Der Chi²-Test zeigt einen p-Wert von über 0.05 (p = 0.531), somit ist der Zusammenhang zwischen Alter und Gruppe ebenfalls nicht signifikant. Die prozentuelle Altersverteilung ist in den drei Gruppen sehr ähnlich.

	Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie	Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	Patienten unter PD-1 Therapie	p- Wert
Alter:				
< 45 Jahre	5 (8,9%)	11 (15,5%)	4 (8,0%)	0.531
45 ≤ Alter ≤ 60	14 (25,0%)	20 (28,2%)	17 (34,0%)	
60 < Alter	37 (66,1%)	40 (56,3%)	29 (58,0%)	

Tabelle 9: Vergleich der Altersverteilung der Unterkollektive

3.1.3 BRAF-Mutation

Eine BRAF Mutation lag bei 30,51% (n = 54) der Patienten vor. 46,33% (n = 82) wiesen keine BRAF Mutation auf und bei 23,16% des Gesamtkollektivs war der BRAF Mutationsstatus unklar, da dieser nicht bestimmt wurde oder dem Dokumentationsregister zum Dokumentationszeitpunkt nicht vorlag. Für die Mutation zeigt sich, dass die BRAF-Mutation in der Gruppe Ipilimumab Zweitlinie am häufigsten und bei Ipilimumab Erstlinie am seltensten ist, wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant ist (p= 0.128).

	Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie	Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	Patienten unter PD-1 Therapie	p- Wert
BRAF-Mutation	11 (27,5%)	26 (48,1%)	17 (40,5%)	0.128
Vorhanden	29 (72,5%)	28 (51,9%)	25 (59,5%)	
Nicht vorhanden				

Tabelle 10: Vergleich des BRAF-Mutationsstatus der Unterkollektive

3.1.4 LDH-Wert

Der Großteil des Patientenkollektivs wies eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (> 250 U/l) auf. Diese lag bei 59,32% (n = 105) des Patientenkollektivs über einem Wert von > 250 U/l und bei 40,68% (n = 72) des Kollektivs unterhalb von 250 U/l. Ein Wert unterhalb der Messgrenze wurde als nicht vorhanden/negativ gewertet. Eine erhöhte LDH ist in der Gruppe PD-1 etwas häufiger als in den Ipilimumabgruppen vorzufinden, dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant (p = 0.428).

	Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie	Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	Patienten unter PD-1 Therapie	p- Wert
LDH-Wert:				0.428
< 250U/l (normal)	26 (46,4%)	29 (40,9%)	17 (34,0%)	
> 250 U/l (erhöht)	30 (53,6%)	42 (59,1%)	33 (66,0%)	

Tabelle 11: Vergleich des Laborparameters LDH der Unterkollektive

3.1.5 Protein S-100-B

Eine Erhöhung des Protein S-100-B Wertes ($> 0,10 \mu\text{g/L}$) lag bei 70,1% ($n = 124$) des Gesamtkollektivs vor. Der restliche Anteil des Kollektivs (29,9%, $n = 53$) wies keinen erhöhten Protein-S-100-B-Wert auf. Insgesamt fand sich ein erhöhter Protein S-100-B-Wert in den beiden Ipilimumabgruppen häufiger als in der PD-1 Gruppe. Auch dieser Zusammenhang ist jedoch nicht signifikant.

	Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie	Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	Patienten unter PD-1 Therapie	p- Wert
Protein S-100-B Wert:				
$< 0,10 \mu\text{g/L}$ (normal)	16 (28,6%)	17 (23,9%)	20 (40,0%)	0.159
$> 0,10 \mu\text{g/L}$ (erhöht)	40 (71,4%)	54 (76,1%)	30 (60,0%)	

Tabelle 12: Vergleich des Laborparameters Protein-S-100-B der Unterkollektive

3.1.6 Anzahl der metastasierten Organe

Der Großteil der Patienten (86,4%, $n = 153$) wies eine Metastasierung in mehr als ein Organ auf. Davon hatten rund 32,2% ($n = 57$) eine Metastasierung in zwei Organe, 27,12% ($n = 48$) hatten eine Metastasierung in drei Organe und 27,12% ($n = 48$) des Gesamtkollektivs hatten Metastasen in mehr als drei Organe. Lediglich 13,56% ($n = 24$) des Gesamtkollektivs hatte eine nachgewiesene Fernmetastasierung in nur ein Organ. Für die Anzahl der metastasierten Organe ergibt sich keine sichtbare Tendenz. Mit einem p-Wert von $p=0.179$ ist der Zusammenhang nicht signifikant.

	Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie	Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie	Patienten unter PD-1 Therapie	p- Wert
Metastasierung:				
1 Organ	9 (16,1%)	13 (18,3%)	2 (4,0%)	0.179
2 Organe	17 (30,4%)	22 (31,0%)	18 (36,0%)	
3 Organe	17 (30,4%)	20 (28,2%)	11 (22,0%)	
> 3 Organe	13 (23,2%)	16 (22,5%)	19 (38,0%)	

Tabelle 13: Vergleich der Anzahl der metastasierten Organe der Unterkollektive

3.2 Vergleich der angewendeten Immuntherapien

Der Vergleich der Haupttypen der angewendeten Immuntherapien im Zeitraum von 2011 - 2014 zeigt, dass der Großteil der Patienten im Messzeitraum eine Therapie mit Ipilimumab als Erst- oder Zweitlinientherapie erhalten haben (n = 127). Dies entspricht einem Prozentsatz von 71,75%. Berechnet man dies für alle Patienten (n = 194) steigt der Prozentsatz weiter auf 74,2%. Demnach erhielten 25,8% der Patienten im Zeitraum 2011 - 2014 im Stadium IV des malignen Melanoms eine Therapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren.

3.3 Vergleich prognostisch günstiger und ungünstiger Faktoren

Der Vergleich der einzelnen Parameter der Patientenkollektive wird herangezogen, um eine Aussage zu treffen, welche der Parameter mit einer günstigen oder einer ungünstigen Prognose verbunden sind. Es werden in den nachfolgenden Tabellen die absoluten und prozentuellen Verteilungen der Variablen Geschlecht, Alter, BRAF-Mutationsstatus, LDH und Protein-S-100-B-Wert und die Anzahl der metastasierten Organe und ihr jeweiliges Outcome dargestellt.

3.3.1 Geschlecht

Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Outcome ist mit einem p-Wert von $p = 0.061$ knapp nicht signifikant. Anhand der Prozentwerte ist zu sehen, dass bei den schlechteren Outcomes („Tot“ und „Progressiv“) der Anteil der männlichen Patienten höher ist als bei den besseren Outcomes („Stabil“ und „Geheilt“). Insbesondere ist auffällig, dass bei den geheilten Fällen ein Frauenanteil von 100% vorliegt. Somit haben Frauen bessere Outcomes als Männer.

	Tot	Progressiv	Stabil	Geheilt	p- Wert
Geschlecht:					
Männlich	42 (53,2%)	42 (57,5%)	19 (52,8%)	0 (0,0%)	0.061
Weiblich	37 (46,8%)	31 (42,5%)	17 (47,2%)	6 (100,0%)	

Tabelle 14: Vergleich zwischen Geschlecht und Therapieergebnis

Das folgende Balkendiagramm veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Outcome. Für das Geschlecht als tumorunabhängiger Faktor ist zu erkennen, dass bei den schlechteren Outcomes mehrheitlich Männer, beim besten Outcome ausschließlich Frauen vorhanden sind.

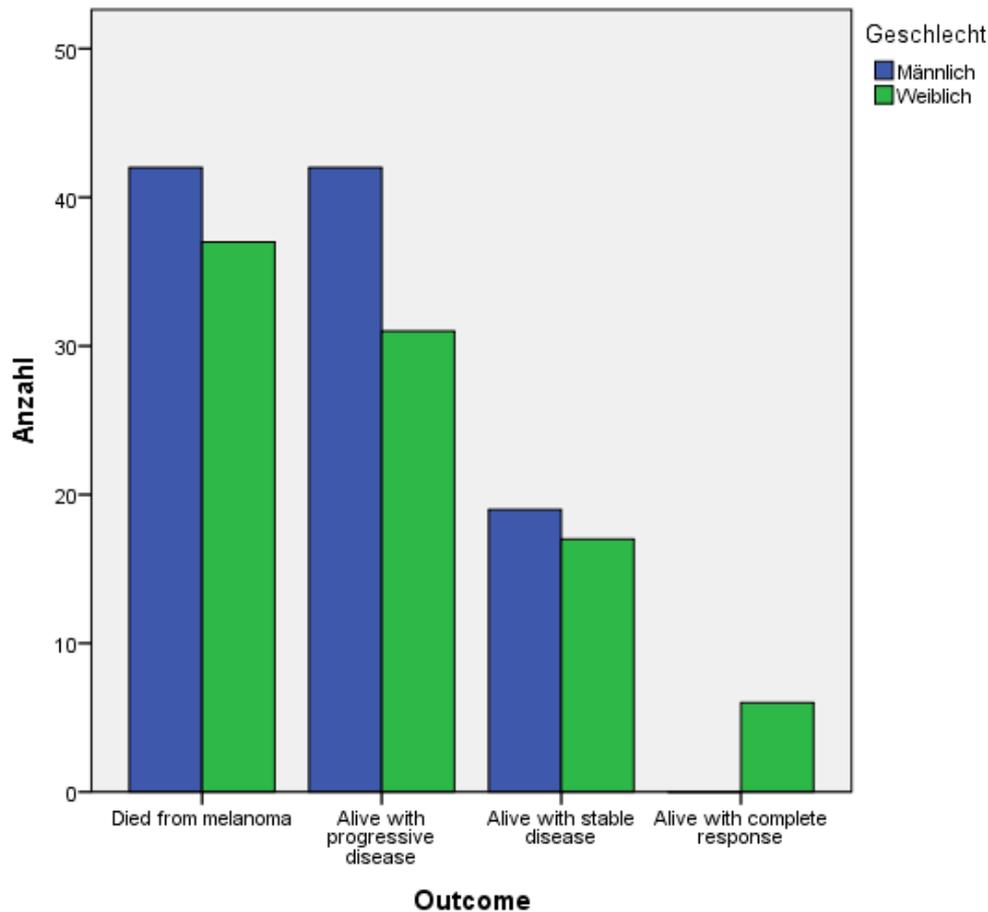


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Therapieergebnis

3.3.2 Alter

Betrachtet man das Alter als tumorunabhängigen Parameter, so zeigt sich mit $p = 0.633$ kein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome. An den Prozentzahlen lässt sich keine Tendenz erkennen.

	Tot	Progressiv	Stabil	Geheilt	p- Wert
Alter:					
< 45 Jahre	10 (12,7%)	6 (8,2%)	4 (11,1%)	1 (16,7%)	0.633
45 ≤ Alter ≤ 60	23 (29,1%)	24 (32,9%)	16 (44,4%)	1 (16,7%)	
60 < Alter	46 (58,2%)	43 (58,9%)	16 (44,4%)	4 (66,7%)	

Tabelle 15: Vergleich zwischen Alter und Therapieergebnis

3.3.3 BRAF-Mutation

Das Vorhandensein einer BRAF-Mutation zeigt ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Outcome. An den Prozentzahlen ist zu sehen, dass eine BRAF-Mutation bei den Outcomes „Tot“ und „Stabil“ am häufigsten und bei „Geheilt“ am seltensten ist, wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant ist.

	Tot	Progressiv	Stabil	Geheilt	p-Wert
BRAF-Mutation:					
Vorhanden	26 (51,0%)	22 (34,4%)	14 (43,8%)	1 (20,0%)	0.236
Nicht vorhanden	25 (49,0%)	42 (65,6%)	18 (56,3%)	4 (80,0%)	

Tabelle 16: Vergleich zwischen BRAF-Mutationsstatus und Therapieergebnis

3.3.4 LDH-Wert

Der LDH-Wert zeigt keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome, auch ist keine Tendenz erkennbar.

	Tot	Progressiv	Stabil	Geheilt	p-Wert
LDH-Wert:					
< 250U/l (normal)	30 (38,0%)	34 (46,6%)	15 (41,7%)	3 (33,3%)	0.720
> 250 U/l (erhöht)	49 (62,0%)	39 (53,4%)	21 (58,3%)	4 (66,7%)	

Tabelle 17: Vergleich zwischen LDH Wert und Therapieergebnis

3.3.5 Protein S-100-B-Wert

Das Protein S-100-B zeigt mit einem $p < 0.001$ einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome. An den Prozentzahlen ist zu sehen, dass bei den verstorbenen Patienten der Protein-S-100-B-Wert deutlich häufiger erhöht ist als in allen drei der anderen Gruppen.

	Tot	Progressiv	Stabil	Geheilt	p- Wert
Protein S-100-B Wert:					
< 0,10 µg/L (normal)	11 (13,9%)	29 (39,7%)	15 (41,7%)	2 (33,3%)	0.001
> 0,10 µg/L (erhöht)	68 (86,1%)	44 (60,3%)	21 (58,3%)	4 (66,7%)	

Tabelle 18: Vergleich zwischen Protein-S-100-B Wert und Therapieergebnis

Das nachfolgende Balkendiagramm veranschaulicht den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Protein-S-100-B-Wert und dem Therapieergebnis. Es ist zu sehen, dass ein erhöhter Wert auffällig häufig bei den verstorbenen Patienten vorzufinden ist.

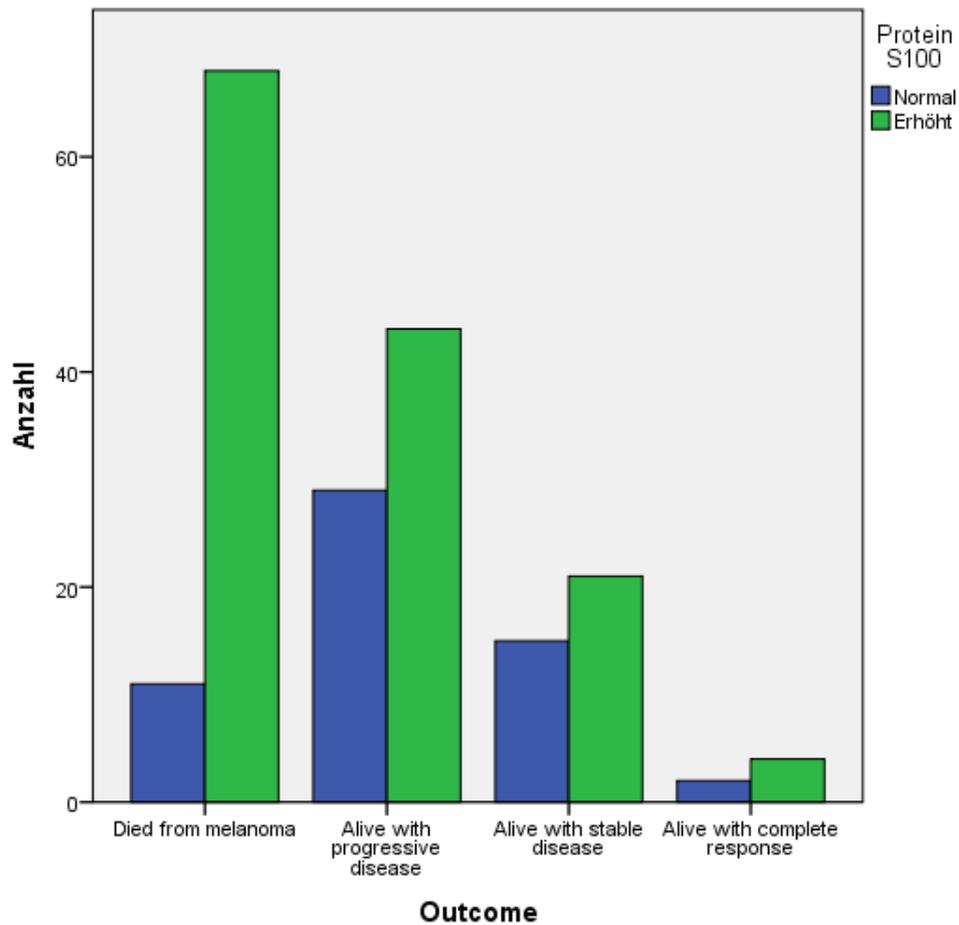


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen einem erhöhten Protein-S-100-B Wert und dem Therapieergebnis

3.3.6 Anzahl der metastasierten Organe

Die Anzahl der metastasierten Organe hängt nicht signifikant mit dem Therapieergebnis zusammen. An den Prozentzahlen ist unter anderem zu erkennen, dass bei den geheilten Patienten der Anteil von nur einem befallenen Organ deutlich höher ist als in den anderen Gruppen.

	Tot	Progressiv	Stabil	Geheilt	p- Wert
Metastasierung:					
1 Organ	9 (11,4%)	8 (11,0%)	6 (16,7%)	2 (33,3%)	0.105
2 Organe	19 (24,1%)	26 (35,6%)	14 (38,9%)	2 (33,3%)	
3 Organe	28 (35,4%)	17 (23,3%)	13 (36,1%)	0 (0,0%)	
> 3 Organe	23 (29,1%)	22 (30,1%)	3 (8,3%)	2 (33,3%)	

Tabelle 19: Vergleich zwischen Anzahl metastasierter Organe und Therapieergebnis

3.4 Therapieansprechen der einzelnen Patientenkollektive

Mittels der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Englisch: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors = RECIST), wird das beste Gesamtansprechen im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Progress ermittelt. Es wird zunächst das Gesamtansprechen der einzelnen Unterkollektive beschrieben, hiernach erfolgt ein Vergleich der Kollektive.

3.4.1 Therapieansprechen unter Ipilimumab Erstlinientherapie

In der Gruppe der Ipilimumab Erstlinientherapie zeigt sich das Gesamtansprechen „Progressive disease“ am häufigsten (n = 32), gefolgt von „Stable disease“ (n = 20), „Partial response“ (n = 3) und „Complete response“ (n = 1). Die prozentuale Häufigkeit zeigt bei „Progressive disease“ ein Auftreten von 57,1%, bei „Stable disease“ 35,7%, „Partial response“ 5,4% und „Complete response“ 1,8%.

	Ipilimumab Erstlinientherapie
Progressive disease	32 (57,1%)
Stable disease	20 (35,7%)
Partial response	3 (5,4%)
Complete response	1 (1,8%)

Tabelle 20: Therapieansprechen unter Ipilimumab Erstlinientherapie

3.4.2 Therapieansprechen unter Ipilimumab Zweitlinientherapie

Für die Ipilimumab Zweitlinien Gruppe zeigt sich eine absolute und prozentuale Häufigkeit für das Outcome „Progressive disease“ am häufigsten (n = 47; 66,2%), gefolgt von „Stable disease“ (n = 15; 21,1%) und „Partial response“ (n = 9; 12,7%). Das Outcome „Complete response“ ist nicht vorhanden.

	Ipilimumab Zweitlinientherapie
Progressive disease	47 (66,2%)
Stable disease	15 (21,1%)
Partial response	9 (12,7%)
Complete response	0 (0,0%)

Tabelle 21: Therapieansprechen unter Ipilimumab Zweitlinientherapie

3.4.3 Therapieansprechen unter PD-1 Inhibitor Immuntherapie

Die absolute und prozentuale Häufigkeit für das Gesamtansprechen unter PD-1 Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie zeigt das Outcome „Progressive disease“ am häufigsten mit einem prozentualen Anteil von 52,0% (n = 26) auftritt. An zweiter Stelle folgt das Outcome „Stable disease“ mit einer prozentualen Häufigkeit von 30,0% (n = 15). An dritter Stelle ist das Outcome „Partial response“

(n = 8; 16,0%) und an letzter Stelle das Outcome „Complete response“ mit 2,0% (n = 1).

	PD-1 Inhibitortherapie
Progressive disease	26 (52,0%)
Stable disease	15 (30,0%)
Partial response	8 (16,0%)
Complete response	1 (2,0%)

Tabelle 22: Therapieansprechen unter PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie

3.4.4 Vergleich des Therapieansprechens unter Immuntherapie

Die folgende Tabelle zeigt absoluten und prozentualen Häufigkeiten des besten Gesamtansprechens für alle drei Therapiegruppen der Immuntherapie:

	Ipilimumab Erstlinientherapie	Ipilimumab Zweitlinientherapie	PD-1 Inhibitortherapie
Progressive disease	32 (57,1%)	47 (66,2%)	26 (52,0%)
Stable disease	20 (35,7%)	15 (21,1%)	15 (30,0%)
Partial response	3 (5,4%)	9 (12,7%)	8 (16,0%)
Complete response	1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)

Tabelle 23: Vergleich des Therapieansprechens unter Immuntherapie

In der Tabelle lässt sich folgendes erkennen: In allen drei Gruppen der Immuntherapie ist das Outcome „Progressive disease“ am häufigsten (n = 105) und entspricht einem prozentualen Anteil von 59,3%. Das Outcome „Stable disease“ folgt in allen drei Gruppen an zweiter Stelle mit einem prozentualen Anteil von 28,3% (n = 50). Am dritthäufigsten ist das Outcome „Partial response“ mit ei-

nem prozentualen Anteil von 11,3% (n = 20). Das Gesamtansprechen „Complete response“ tritt in allen drei Gruppen am seltensten auf mit einem Prozentsatz von 1,1% (n = 2). Somit sind alle untersuchten Gruppen hinsichtlich ihres Therapieergebnisses kongruent.

An den Prozentzahlen ist zu sehen, dass das schlechtere Outcome „Progressive disease“ in den Ipilimumabgruppen etwas häufiger ist als in der PD-1 Inhibitorgruppe.

Um zu testen, ob sich die Outcomes signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden, wurde ein Chi²-Unabhängigkeitstest durchgeführt. Dieser zeigt ein Ergebnis von p = 0.261, damit unterscheidet sich das Therapieergebnis nicht signifikant zwischen den drei Immuntherapiegruppen.

3.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Patientenkollektive

Der Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Patientenkollektive dient dazu, das maximale Gesamtüberleben unter den verabreichten Immuntherapien zu ermitteln.

3.5.1 Gesamtüberleben unter Ipilimumab Erstlinientherapie

Die mediane Überlebenszeit liegt im Kollektiv der Ipilimumab Erstlinientherapie bei 35 Monaten. Das 1-Jahres-Überleben und das 2-Jahres-Überleben liegen bei 63,5%. Nach drei Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 38,5%.

	Ipilimumab Erstlinientherapie
Medianes Überleben	35,00
1-Jahres Überleben	63,5 %
2-Jahres Überleben	63,5 %
3-Jahres Überleben	38,5 %

Tabelle 24: Überleben unter Ipilimumab Erstlinientherapie

3.5.2 Gesamtüberleben unter Ipilimumab Zweitlinientherapie

Das mediane Überleben unter Ipilimumab Zweitlinientherapie liegt bei 21 Monaten. Das 1-Jahres Überleben beträgt 71,7% und sinkt nach 2 Jahren um 22,9% auf ein 2-Jahres-Überleben von 48,8%. Nach 3 Jahren liegt die Überlebenschance bei 38,9%.

	Ipilimumab Zweitlinientherapie
Medianes Überleben	21,00
1-Jahres Überleben	71,7 %
2-Jahres Überleben	48,8 %
3-Jahres Überleben	38,9 %

Tabelle 25: Überleben unter Ipilimumab Zweitlinientherapie

3.5.3 Gesamtüberleben unter Ipilimumab aller Therapielinien

Die mediane Überlebenszeit unter Ipilimumab aller Therapielinien liegt bei 26 Monaten. Auch hier liegt das 1-Jahres-Überleben bei 71,8% und sinkt nach einem weiteren Jahr um 18,0% auf 53,8% ab. Die 3-Jahres Überlebensrate liegt bei 36,7%.

	Ipilimumab aller Therapielinien
Medianes Überleben	26,00
1-Jahres Überleben	71,8 %
2-Jahres Überleben	53,8 %
3-Jahres Überleben	36,7 %

Tabelle 26: Überleben unter allen Ipilimumab Therapien

3.5.4 Gesamtüberleben unter PD-1 Inhibitor Immuntherapie

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter der PD-1 Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie zeigt sich ein medianes Überleben von 38 Monaten. Sowohl das 1-Jahres, als auch das 2-Jahres Überleben liegen bei 96,0% und 90,0%. Das 3-Jahres Überleben liegt bei 69,3%.

	PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie
Medianes Überleben	38,00
1-Jahres Überleben	96,0 %
2-Jahres Überleben	90,0 %
3-Jahres Überleben	69,3 %

Tabelle 27: Überleben unter PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie

3.6 Vergleich des Gesamtüberlebens der einzelnen Patientenkollektive

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Charakterisierung der Überlebenszeiten für die vier genannten Unterkollektive. Die mediane Überlebenszeit ist die Zeit nach der 50% der Patienten tot sind. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die mediane Überlebenszeit in der PD-1 Gruppe am höchsten ist, das heißt, dass hier die Patienten am längsten überleben. Das mediane Überleben liegt hier bei 38 Monaten. Die geringste Überlebenszeit zeigt sich in der Ipilimumab Zweitliniengruppe mit einem medianen Überleben von 21 Monaten, gefolgt von der Ipilimumabgruppe aller Therapielinien. Hier liegt das mediane Überleben bei 26 Monaten.

Weiterhin sind die 1-, 2-, sowie 3-Jahres-Überlebensraten dargestellt. Hier ist unter anderem zu sehen, dass die Überlebensraten der PD-1 Gruppe nach 1-, 2- sowie 3 Jahren stets signifikant höher sind, als in den Ipilimumabgruppen. So liegt die 1-Jahresüberlebensrate bei 96% und ist damit durchschnittlich 27% höher, als die Überlebensrate der Ipilimumabgruppen.

Betrachtet man das 2-Jahresüberleben, so wird der Unterschied noch deutlicher: rund 34,6% höher ist das 2-Jahresüberleben der PD-1 Gruppe im Vergleich zu den Ipilimumabgruppen. Hier liegt das Überleben in der PD-1 Gruppe bei 90% und das minimale Überleben in der Ipilimumabgruppe bei 48,8%.

Nach 3 Jahren ist das Gesamtüberleben in der PD-1 Checkpointgruppe mit 69,3% ebenfalls am höchsten. Das Gesamtüberleben in der PD-1 Gruppe ist 31,3% höher als das durchschnittliche 3-Jahresüberleben in den Ipilimumabgruppen. Die drei Ipilimumabgruppen zeigen nach 3 Jahren sehr ähnliche Überlebensraten von 36,7% bis 38,9%.

	Ipilimumab Erstlinientherapie	Ipilimumab Zweitlinientherapie	PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie	Ipilimumab aller Therapielinien
Medianes Überleben	35,00	21,00	38,00	26,00
1-Jahres Überleben	63,5 %	71,7 %	96,0 %	71,8 %
2-Jahres Überleben	63,5 %	48,8 %	90,0 %	53,8 %
3-Jahres Überleben	38,5 %	38,9 %	69,3 %	36,7 %

Tabelle 28: Zusammenfassung des Überlebens unter den Immuntherapien

Mithilfe der Methode nach Kaplan und Meier erfolgt die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Unterkollektive der Immuntherapien. Die Berechnung schließt das gesamte Patientenkollektiv von 194 Patienten ein. Des Weiteren werden die einzelnen Gruppen mittels Log-Rank-Test darauf untersucht, ob sich die Lebensdauer signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet.

3.6.1 Vergleich Ipilimumab Erst- und Zweitlinientherapie

Der Log-Rank-Test ergibt die folgenden p-Werte für Ipilimumab Erst- und Zweitlinientherapie: $p = 0.651$. Daraus lässt sich erkennen, dass sich eine Erstlinientherapie mit Ipilimumab nicht signifikant bezüglich der Gesamtüberlebensdauer von einer Zweitlinientherapie mit Ipilimumab unterscheidet.

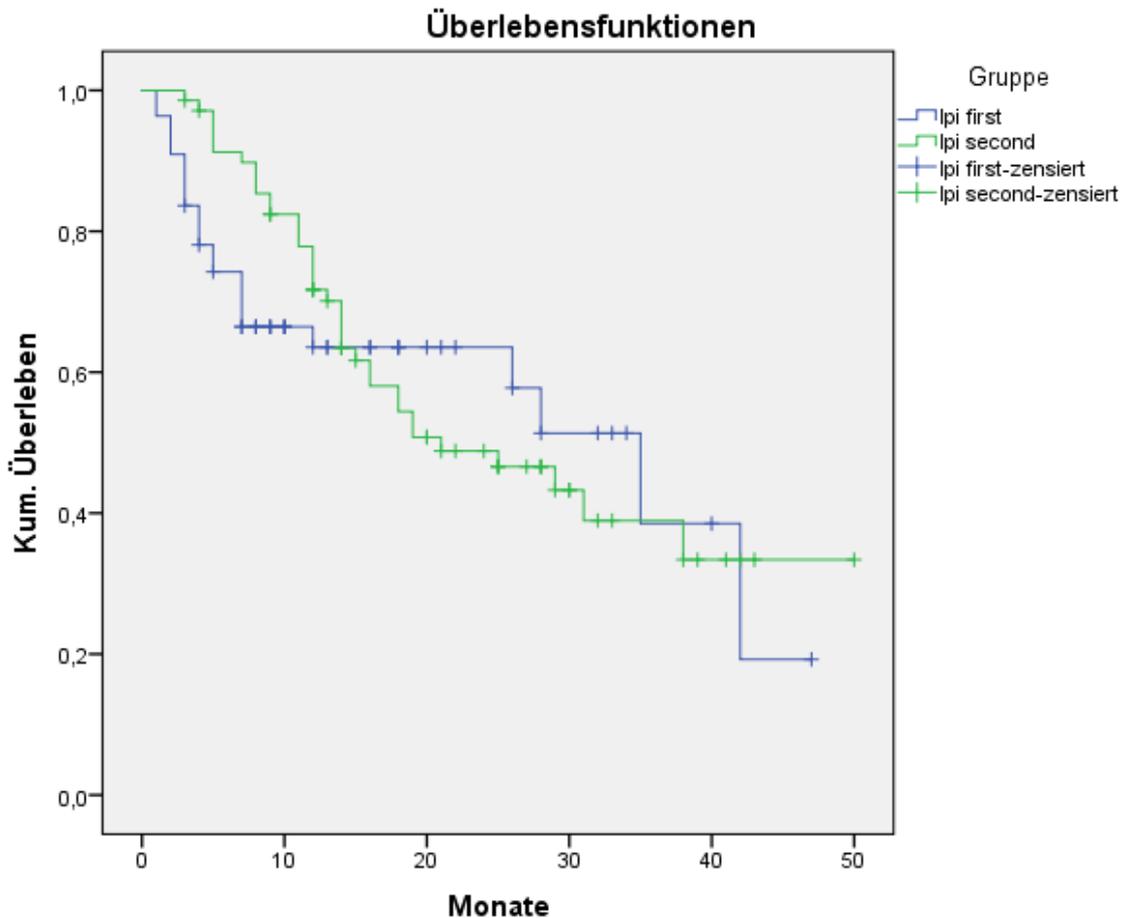


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Ipilimumab Erst- und Zweitlinientherapie; Kaplan-Meier-Kurve

In der Abbildung ist das entsprechende Kaplan-Meier-Diagramm der Untergruppen zu sehen. Es lässt sich erkennen, dass sich die Kurven der Ipilimumab Erst- und Zweitlinientherapie überschneiden. Des Weiteren gibt es keinen wesentlichen Höhenunterschied zwischen den beiden Kurven.

3.6.2 Vergleich Ipilimumab Erstlinien- und PD-1 Inhibitor Immuntherapie

Der Log-Rank-Test für Ipilimumab Erstlinientherapie und die PD-1 Checkpoint-Inhibitortherapie ergibt einen p-Wert von $p = 0.001$. Daraus ergibt sich, dass sich die Ipilimumab Erstlinientherapie signifikant von der PD-1 Inhibitortherapie unterscheidet.

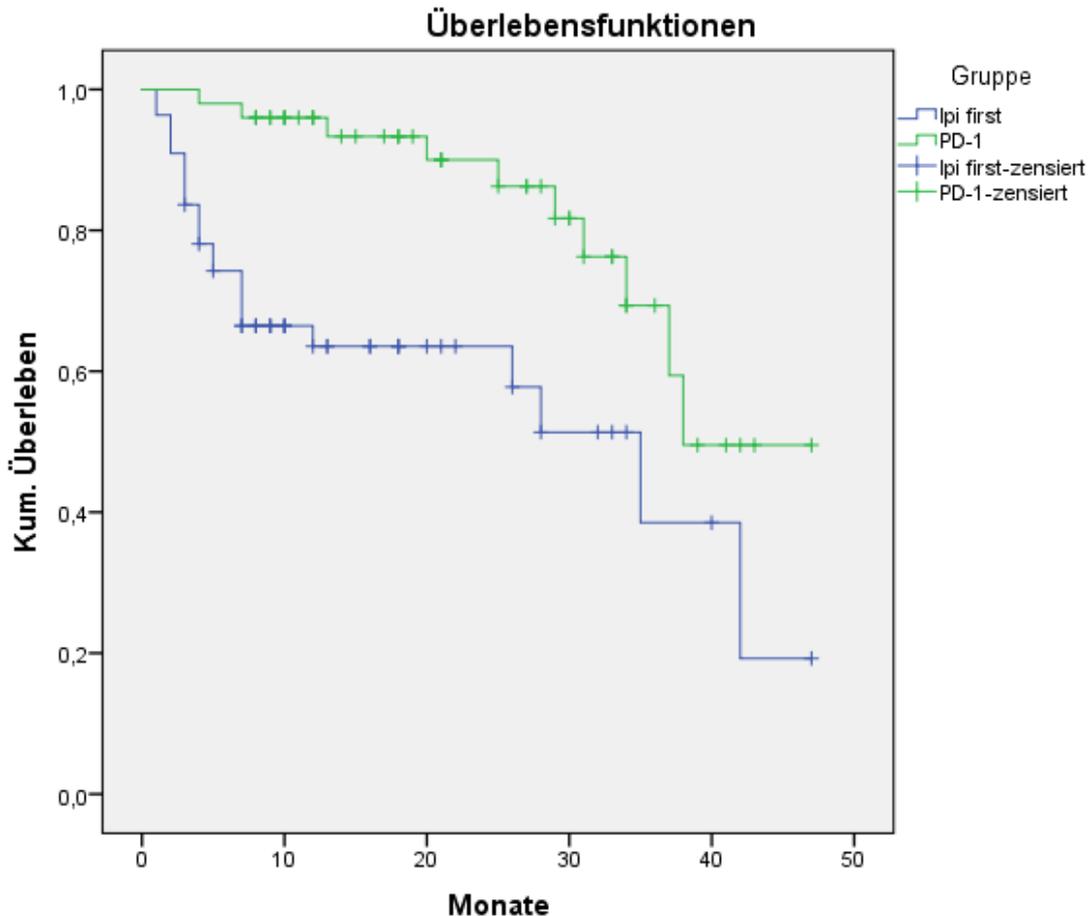


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Ipilimumab Erstlinientherapie und PD-1 Inhibitortherapie; Kaplan-Meier-Kurve

In der abgebildeten Graphik liegt die Kurve der PD-1 Gruppe deutlich über der Kurve der Ipilimumab Erstliniengruppe. Somit lässt sich aus der Kaplan-Meier-Kurve entnehmen, dass die Überlebenszeit unter PD-1-Therapie signifikant höher ist als unter Ipilimumab Erstlinientherapie.

3.6.3 Vergleich Ipilimumab Zweitlinien- und PD-1 Inhibitor Immuntherapie

Der Log-Rank-Test für Ipilimumab Zweitlinientherapie und PD-1 Inhibitortherapie ergibt folgenden p-Wert: $p < 0.001$. Somit ist der Unterschied ebenfalls signifikant.

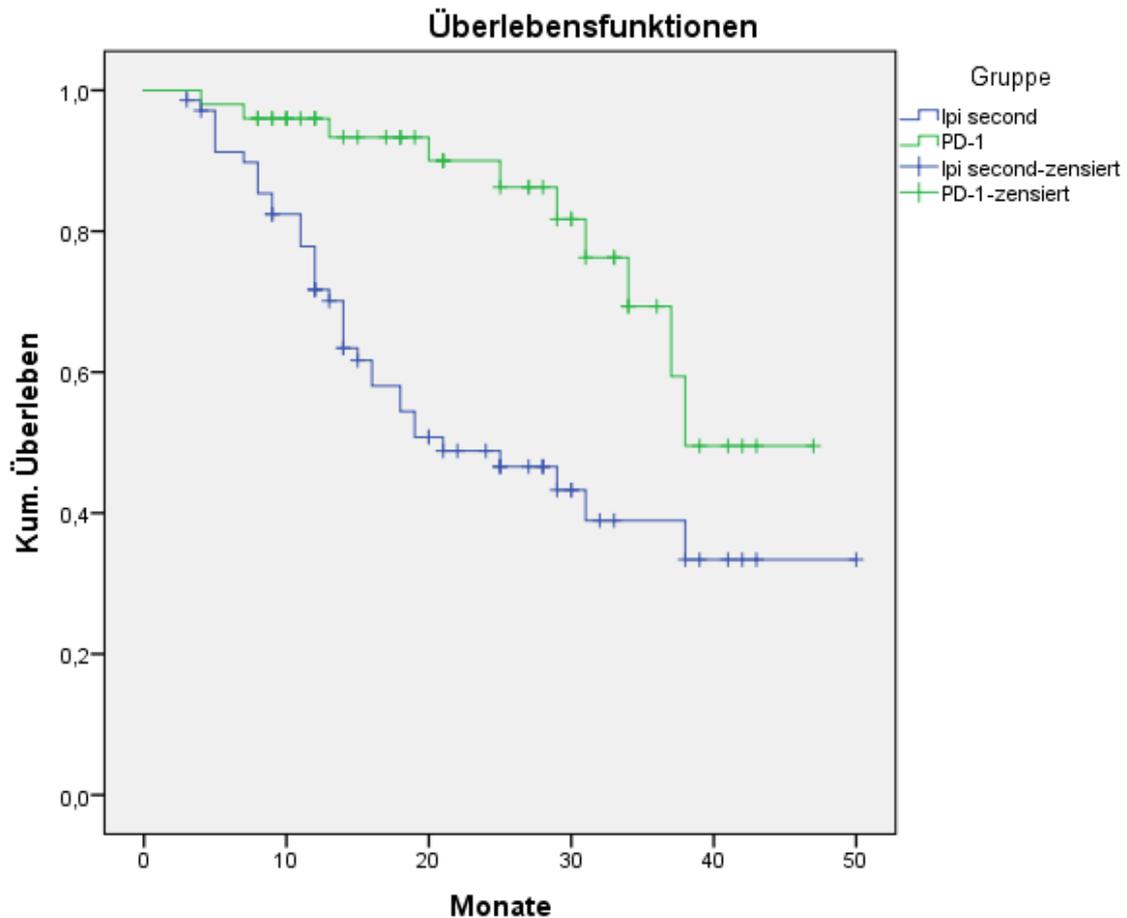


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Ipilimumab Zweitlinientherapie und PD-1 Inhibitortherapie; Kaplan-Meier-Kurve

Die Kurve der PD-1 Gruppe liegt ebenfalls deutlich über der Kurve der Ipilimumab Zweitliniengruppe. Daraus resultiert, dass die Überlebenszeit unter der PD-1-Checkpoint Inhibitortherapie signifikant höher ist als unter Ipilimumab Zweitlinientherapie.

3.6.4 Vergleich aller Ipilimumab Therapielinien mit PD-1 Inhibitor Immuntherapie

Für die Ipilimumabgruppe aller Therapielinien und die PD-1 Gruppe ergibt der Log-Rank-Test einen p-Wert von $p < 0.001$. Somit ist auch dieser Unterschied ebenfalls signifikant.

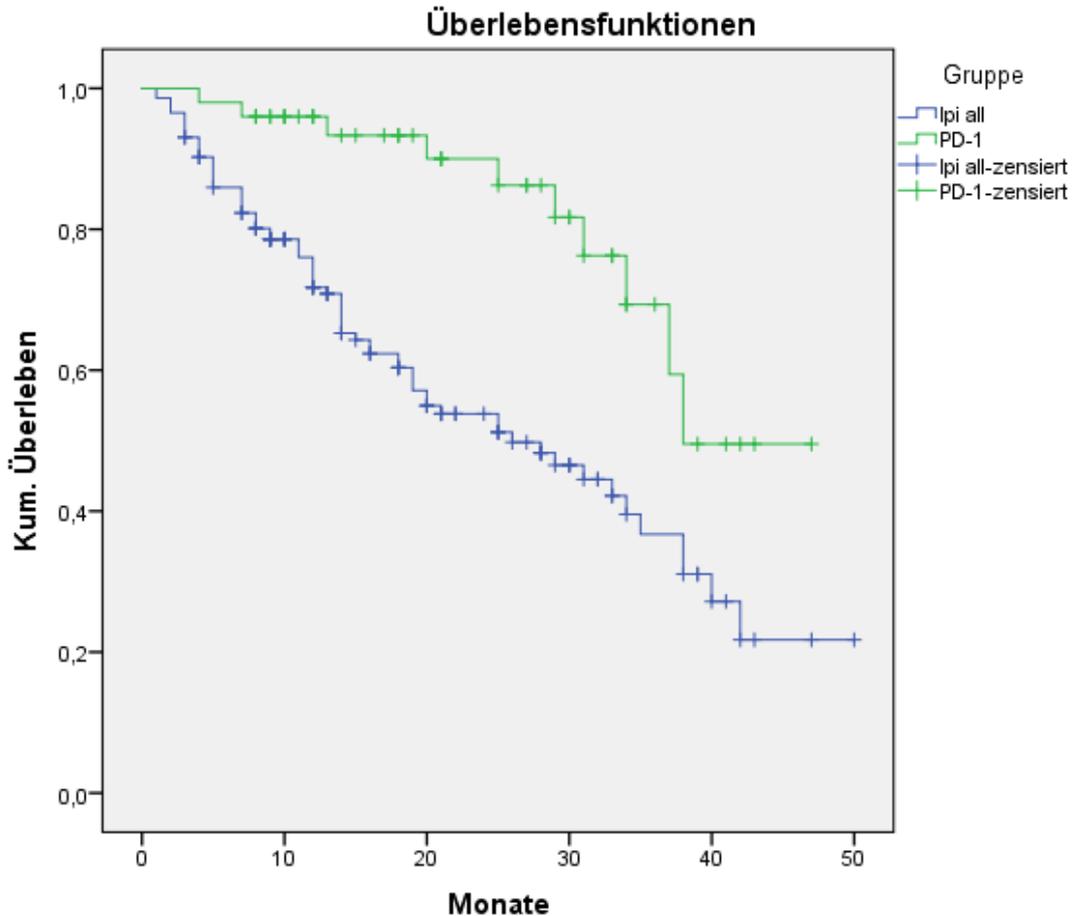


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit aller Ipilimumab Therapielinien gegenüber PD-1 Inhibitortherapie; Kaplan-Meier-Kurve

In der Graphik lässt sich erkennen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeitskurve der Ipilimumabgruppe unabhängig der Therapielinie deutlich unterhalb der Kurve der PD-1 Gruppe liegt. Die Kurven überschneiden sich zu keiner Zeit. Somit ist die Überlebenszeit bei PD-1 insgesamt signifikant höher als unter Ipilimumab.

4 Diskussion

4.1 Tumoreigenschaften ausgewählter Patientenkollektive

Die vorliegende Studie hat zum Ziel prognostisch günstige und ungünstige Faktoren zu ermitteln, die sich auf das Outcome einer metastasierten Melanomerkkrankung auswirken. Weiterhin sollten die verschiedenen Immuntherapien in Bezug auf ihr Gesamtüberleben und das beste Gesamtansprechen miteinander verglichen werden. Eine optimale Voraussetzung dafür ist ein heterogenes Patientenkollektiv.

In der Aufarbeitung der tumorunabhängigen Eigenschaften der drei Unterkollektive der Immuntherapien zeigt sich, dass sich die absoluten und prozentuellen Häufigkeitsverteilungen der Variablen Geschlecht, Alter, BRAF-Mutationsstatus, LDH-Wert, Protein-S-100-B-Wert, sowie die Anzahl der metastasierten Organe nicht signifikant in den drei Gruppen unterscheiden.

Für das Geschlecht ist an den Prozentwerten zwar zu sehen, dass Männer in den Ipilimumabgruppen leicht in der Mehrheit sind, während Frauen in der PD-1-Checkpoint-Inhibitorgruppe mehrheitlich vertreten sind, wobei die Unterschiede nicht sehr groß und nicht signifikant sind. Für die anderen Variablen ist auch keine wesentliche Tendenz ersichtlich.

Daraus resultiert, dass die Altersverteilung, ein erhöhter LDH- oder Protein-S-100-B-Wert, die Anzahl der metastasierten Organe und das Vorhandensein einer BRAF-Mutation in allen drei Unterkollektiven prozentual ähnlich verteilt sind. Zusammenfassend liegt somit ein heterogenes Patientenkollektiv in unserer Studie vor.

Diese ausgeglichene Variablenverteilung bildet die Grundlage um überhaupt prognostisch günstige und ungünstige Faktoren ermitteln zu können und die einzelnen Gruppen miteinander vergleichen zu können (Sedgwick, 2015).

4.2 Prognostisch ungünstige und günstige Faktoren

Für jede maligne Erkrankung gibt es bekanntermaßen Faktoren die mit einer günstigen und ungünstigen Prognose des Krankheitsverlaufs einhergehen. So geht in der Regel ein guter Performance Status (ECOG < 1) der Tumorpatienten mit einer besseren Prognose einher, als ein schlechter Performance Status (ECOG > 0) (Atkinson et al., 2015, Sweeney et al., 2001). Dies gilt auch für das Maligne Melanom. Hier spielt der Performance Status des Patienten ebenfalls eine wesentliche prognostische Rolle für das Gesamtansprechen der Tumorthherapie und das Gesamtüberleben der Patienten (Diem et al., 2015, Hauschild et al., 2018). Ziel des vorliegenden Datensatzes ist es, weitere dieser prognostisch günstigen und ungünstigen Faktoren zu ermitteln.

Betrachtet man den Faktor „Geschlecht“, so ist unter anderem zu sehen, dass der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Outcome nicht signifikant ist. Es zeigt sich jedoch anhand der Prozentwerte, dass bei den schlechten Outcomes „Tot“ und „Progressive Erkrankung“ der Männeranteil höher ist, als bei den besseren Outcomes. Insbesondere fällt auf, dass bei den geheilten Fällen ein Frauenanteil von 100% vorliegt. Daraus lässt sich schließen, dass Frauen zu einem besseren Gesamtansprechen tendieren als Männer.

Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer vorangegangener Studien, welche den negativen Zusammenhang eines männlichen Geschlechts mit einer schlechteren Prognose beim Malignen Melanom beschreiben (Joosse et al., 2011, Schwartz et al., 2019).

Die höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen kann unter anderem daran liegen, dass Frauen tendenziell andere Verhaltensmuster, wie zum Beispiel eine höhere Bereitschaft Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen, eine bessere Körperwahrnehmung haben und ein anderes Risikoverhalten (beispielsweise Benutzung von Sonnenschutzmittel) aufweisen. Ein weniger aggressives Tumorstadium, bedingt durch eine bessere Immunantwort des weiblichen Geschlechts, wird ebenfalls diskutiert und scheint eine maßgebliche Rolle zu spielen (Gubbels Bupp et al., 2018). Zudem spielen die weiblichen und männlichen

Geschlechtshormone eine zentrale Rolle bezogen auf das Gesamtüberleben der Melanompatienten (Ansar Ahmed et al., 1985, Lin et al., 2010).

Die Ergebnisse zahlreicher Studien suggerieren des Weiteren eine höhere Gesamtmutationslast des Tumors bei männlichen Melanompatienten (Gupta et al., 2015, Schwartz et al., 2019, Scoggins et al., 2006).

Das Alter der Patienten zeigt im vorliegenden Datensatz keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome unter Immuntherapie. Dies widerspricht der Studie von Lasithiotakis et al., in der ein höheres Patientenalter mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Lasithiotakis et al., 2008).

Generell haben viele Tumorstudien den Konsens, dass ein hohes Patientenalter einen eigenständigen negativen Prognosefaktor darstellt. Einen Grund hierfür konnten Balch et al. zeigen. Melanompatienten im höheren Alter weisen tendenziell eine größere Tumordicke, eine vermehrte Ulzeration und höhere Mitoseraten auf. In einer Multivariantanalyse von Melanompatienten konnten Ulzeration und Tumordicke als unabhängige Prognosefaktoren bei Patienten jeder Lebensdekade bestätigt werden (Balch et al., 2013).

Ein weiterer Grund ist, dass Patienten im höheren Alter oft mehr Komorbiditäten und ein schwächeres Immunsystem haben. Dies kann zu einer schlechteren Verträglichkeit der Tumorthherapie, zu Therapieabbruch oder Therapiepausen führen und dadurch zu einem schlechteren Outcome. An dieser Stelle sollte nicht unerwähnt bleiben, dass ein höheres Alter bei Diagnosestellung zwar mit einer schlechteren Prognose einhergeht, dass das melanomspezifische Überleben jedoch nicht statistisch signifikant mit dem Alter korreliert ($p = 0.455$) (Lideikaitė et al., 2017).

Das Vorliegen einer BRAF-Mutation zeigt ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtansprechen auf die Therapie. An den Prozentzahlen ist zu sehen, dass die Mutation bei den Outcomes „Tot“ und „Stabile Erkrankung“ am häufigsten und bei den geheilten Fällen am seltensten ist, wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant ist. Diese Beobachtung deckt sich mit der Studie von Edlundh-Rose, in der festgestellt wurde, dass NRAS- und

BRAF-Mutationen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten haben ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (Edlundh-Rose et al., 2006). Auch die Studie von Rutkowski et al. kam zu dem Ergebnis, dass NRAS- und BRAF-Mutationen keinen Stellenwert als prognostische Faktoren im Stadium III der Melanomerkrankung haben (Rutkowski et al., 2014).

Zu einem anderen Ergebnis kam Shinozaki et al., dessen Studie zu dem Ergebnis kam, dass ein mutiertes BRAF-Gen signifikant mit einer reduzierten Gesamtüberlebenschance von 13 Monaten einherging, verglichen mit einer Überlebenschance von 30,6 Monaten in der nicht mutierten Gruppe (Shinozaki et al., 2007).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Ardekani et al. (Safaei Ardekani et al., 2013). Zusätzlich konnte Ardekani zeigen, dass eine hohe BRAF-Expression signifikant mit der Tumordicke und Ulzeration des Tumors korrelierte und so mit höheren AJCC Stadien einherging.

Obwohl die BRAF-Mutation bisher keinen signifikanten Zusammenhang als prognostischer Faktor bei Krankheitsprogression aufweist, bleibt ihr Nutzen im Hinblick auf mögliche Überlebensvorteile weiter ungewiss und wird Gegenstand weiterer Studien bleiben (Bhatia et al., 2015).

Betrachtet man den LDH-Wert, so zeigt dieser keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome der Therapie. Auch ist im vorliegenden Datensatz keine Tendenz erkennbar. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von zahlreichen Studien, welche einen erhöhten LDH-Wert als negativen prognostischen Parameter feststellen konnten (Díaz-Lagares et al., 2011, Eton et al., 1998, Weide et al., 2012).

Da mehrere randomisiert-kontrollierte Studien mit engem Konfidenzintervall zu selbigem Ergebnis kamen, ist der Serum-LDH-Wert aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft, seit 2009 Teil des AJCC-Staging-Systems und somit auch Teil der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Gemäß der Leitlinien kann der LDH-Serumwert ab dem Stadium IIC und III der

Malignomerkrankung bestimmt werden, ab dem Stadium IV soll er sogar bestimmt werden (Agarwala et al., 2009, Palmer et al., 2011).

Der Protein-S-100-B-Wert zeigt mit einem $p < 0.001$ einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome. Weiterhin ist an den Prozentzahlen zu sehen, dass bei den verstorbenen Patienten ein erhöhter Protein-S-100-B-Wert deutlich häufiger vorzufinden ist, als in den anderen Gruppen. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorangegangenen Studien und systematischen Reviews, welche einen erhöhten Protein-S-100-B-Wert als unabhängigen, negativen prognostischen Faktor für Mortalität sehen (Tahini et al., 2009, Weide et al., 2012). Aus den genannten Gründen ist die Bestimmung des Protein-S-100-B-Wertes Teil der Deutschen S3-Leitlinie des Melanoms und soll bei Patienten mit Verdacht und Nachweis von lokoregionärer Metastasierung bestimmt werden (Krujiff et al., 2011, Mocellin et al., 2008). Das Evidenzlevel nach Oxford (Version 2009) ist Ia, sodass von einer Homogenität der randomisiert-kontrollierten Studien ausgegangen werden kann.

Der Anteil der metastasierten Organe korreliert im vorliegenden Datensatz nicht signifikant mit dem Therapieergebnis. An den Prozentzahlen ist jedoch zu sehen, dass bei den geheilten Patienten der Anteil von nur einem befallenen Organ deutlich höher ist, als in den anderen Gruppen. Diese Beobachtung deckt sich mit vorangegangenen Studien, in welchen ein Zusammenhang beschrieben wird, zwischen einem verkürzten Gesamtüberleben und dem Vorhandensein multipler Metastasen (Ahmed, 1997, Manola et al., 2000).

Grund hierfür ist mutmaßlich, dass eine größere Anzahl von Metastasen mit einer höheren Krankheitslast einhergeht und sich somit negativ auf den Krankheitsverlauf und die Prognose auswirkt. Einen weiteren Einfluss auf das Gesamtüberleben hat laut Balch et al. auch die Lokalisation der Fernmetastasen. So konnte gezeigt werden, dass Haut und Weichteilmetastasen eine wesentlich bessere Prognose aufweisen, als Viszeralmetastasen. Davon ausgenommen ist die Lunge. Hier steht ein 5-Jahres-Überleben von 23% bei kutanen Metastasen einem 1-Jahres-Überleben von weniger als 10% bei viszerale Metastasen gegenüber (Balch et al., 2009, Wasif et al., 2011).

4.3 Bestes Gesamtansprechen der Immuntherapien

In der Untersuchung des besten Gesamtansprechens auf die Immuntherapien der Erst- und Zweitlinientherapie mit dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab und der Therapie mit PD-1 Antikörpern zeigt sich, dass in allen drei Gruppen das Outcome progressive Erkrankung am häufigsten ist.

Die Studie von Rauwerdink et al. kommt zu dem gleichen Ergebnis, dass Patienten im Stadium IV des malignen Melanoms unter Immuntherapien mit CTLA-4 und PD-1 Antikörpern als Gesamtansprechen am häufigsten eine progressive Erkrankung aufweisen (Rauwerdink et al., 2020). Dies hängt unter anderem mit der Tatsache zusammen, dass es sich bei Patienten im Stadium IV der Melanomerkrankung um schwerkranke Patienten handelt. Meist haben diese ein reduziertes Immunsystem und einen reduzierten Performance-Status. Daraus resultiert eine schlechtere Ausgangslage verglichen zu Patienten mit einer weniger fortgeschrittenen Melanomerkrankung. Das schlechtere Gesamtansprechen auf Tumortherapien ist durch zahlreiche Studien gut belegt (Sandru et al., 2014).

Weiter lässt sich in der Literatur erkennen, dass eine späte Diagnosestellung zu einer ungünstigen Prognose führt (Balch et al., 2001). Dies hängt mutmaßlich mit der Tatsache zusammen, dass eine späte Diagnosestellung oft ein höheres Tumorstadium zur Folge hat.

Das zweithäufigste Gesamtansprechen aller drei angewendeten Immuntherapiegruppen ist „stable disease“, gefolgt von „partial response“ und „complete response“. Die Analyse der Ergebnisse zeigt, dass sich die drei Gruppen nicht wesentlich hinsichtlich der Verteilung des besten Gesamtansprechens unterscheiden. Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit vorangegangenen Studien. Auch hier zeigte sich eine „complete response“ der Immuntherapien am seltensten, gefolgt von „stable disease“ und „partial response“ (Byrne and Fisher, 2017).

Prozentual tritt das „progressive disease“ in den beiden Ipilimumabgruppen häufiger auf, als in der Gruppe der PD-1 Antikörper. Dieses Ergebnis hat eine

klinische Relevanz und entspricht dem Resultat vorheriger Studien. Denn in vielen Studien von Patienten im metastasierten Stadium der Melanomerkrankung konnte nicht nur gezeigt werden, dass der PD-1 Antikörper Pembrolizumab das Progressionsfreie- und das Gesamtüberleben verlängert, sondern auch weniger schwere Toxizität unter Pembrolizumab auftrat im Vergleich zu Ipilimumab (Robert et al., 2019). Generell treten unter dem PD-1 Antikörper Pembrolizumab vergleichsweise mildere und leichter zu behandelnde Nebenwirkungen auf im Vergleich zu Ipilimumab (Martin-Liberal et al., 2015). Das ist eine der Ursachen, weshalb es unter PD-1 Antikörpertherapie zu einem besseren Gesamtansprechen kommt.

Auch für Nivolumab konnte in einer Studie von Robert et al. nachgewiesen werden, dass der Antikörper zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens führt (72,9% versus 42,1%) und hierunter weniger schwere Nebenwirkungen auftraten. Allerdings verglich diese Studie die Immuntherapie mit Nivolumab mit einer Chemotherapie mit Dacarbazine (Robert et al., 2015).

Scott geht weiter auf diese Thematik ein und beschreibt, dass Nivolumab nicht nur Dacarbazine überlegen ist, sondern auch dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab. So ist eine Monotherapie mit Nivolumab mit einem signifikant besseren Gesamtansprechen assoziiert, als eine Therapie mit Ipilimumab (Scott, 2015). Grund für das bessere Gesamtansprechen ist zum einen, dass sowohl unter Pembrolizumab, als auch unter Nivolumab, weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Zum anderen weisen die PD-1 Antikörper ein länger anhaltendes Gesamtansprechen auf, als Ipilimumab und bisherige Chemotherapien (Faghfuri et al., 2015, Schachter et al., 2017).

Aus den genannten Gründen sind die Monotherapien mit Pembrolizumab und Nivolumab wirksame Therapieoptionen bei therapierefraktärem Melanompatienten unter Ipilimumab (Ivashko and Kolesar, 2016).

4.4 Gesamtüberleben der ausgewählten Kollektive

Wie zuvor dargestellt, hat das Unterkollektiv der monoklonalen PD-1 Antikörpergruppe die höchste mediane Überlebenszeit. Dahingehend konnte diese Studie für PD-1 Antikörpertherapie, vor allem im Vergleich zu einer reinen Therapie mit dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab unabhängig von der Therapielinie, ein signifikant längeres Überleben zeigen.

Zahlreichen Studien der letzten Jahre kommen zu gleichen Ergebnissen. So zeigt Mahoney et al. in einer Studie, dass PD-1 Inhibitoren eine beeindruckende antitumoröse Aktivität aufweisen und einer Therapie mit bisherigen Immunmodulatoren, wie einer Interleukin-2 Therapie oder CTLA-4 Inhibition, überlegen sind. Diese Ergebnisse gelten jedoch nur, sofern der Tumor eine PD-1 Expression aufweist (Mahoney et al., 2015).

Pasquali et al. konnte in seiner Studie ebenfalls bestätigen, dass eine Therapie mit monoklonalen PD-1 Antikörper das Gesamtüberleben verbessert. Des Weiteren zeigt die Studie, dass eine Mono- oder Kombinationstherapie mit einem PD-1 Inhibitor einer CTLA-4 Monotherapie, bezogen auf das Progressionsfrei- und das Gesamtüberleben, überlegen ist (Pasquali et al., 2018). Zudem scheinen die positiven Ergebnisse unabhängig von der Dosierung und dem Verabreichungsintervall des PD-1 Antikörpers zu sein (Schachter et al., 2017).

Auch zeigen vorangegangene Studien, dass eine Kombination aus einer Checkpointblockade mit PD-1 und einer CTLA-4 Blockade die Ansprechraten weiter erhöhen kann und zu einem verbesserten Gesamtüberleben führen kann. Dies gilt insbesondere für Patienten, die unzureichend auf eine Single-Checkpointblockade ansprechen (Mahoney et al., 2015, Munhoz and Postow, 2018).

Die niedrigste mediane Überlebenszeit ergibt sich im vorliegenden Datensatz für die Gruppe der Ipilimumab Zweitlinientherapie, gefolgt von Ipilimumab aller Therapielinien. Ursache der niedrigeren Überlebenszeit der späteren Therapielinien kann der verzögerte Beginn der Immuntherapie sein, zumal die Ipilimumab Erstlinientherapie prozentual bessere Ergebnisse erzielt.

Da in diesem Datensatz die jeweilige Erstlinientherapie vor der Ipilimumabtherapie und die Gründe des Therapieendes oder Therapieabbruchs nicht erfasst wurden, sind weitere Ursachen nur zu mutmaßen. Denkbare Gründe wären unter anderem eine höhere Tumorlast, eine schlechtere Verträglichkeit und ein niedrigerer Performance-Status nach vorheriger Chemotherapie.

Trotz der eindeutigen Ergebnisse des vorliegenden Datensatzes und der Datenlage aktueller Studien, die eine Therapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren klar hervorheben, sollte an dieser Stelle diskutiert werden, wann eine Therapie mit den CTLA-4 Antikörpern eingesetzt werden sollte. Beispielsweise kommen viele Studien zu dem Ergebnis, dass bei Tumorprogress unter PD-1 Antikörpern eine Therapie mit Ipilimumab sinnvoll sein kann. Insbesondere ist dies der Fall, wenn unter PD-1 Immuntherapie eine progressive Erkrankung besteht. Des Weiteren konnte für diese Patienten nachgewiesen werden, dass eine Kombinationstherapie von Ipilimumab und Nivolumab weitaus weniger effektiv ist, als die alleinige Therapie mit Ipilimumab (Ochoa and Joseph, 2017, Zimmer et al., 2017).

5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist ein rasch metastasierender Hauttumor, der eine steigende Inzidenz aufweist. Dennoch bleibt seine Mortalitätsrate vergleichsweise konstant. Eine Ursache hierfür ist unter anderem die unentwegte Forschung nach neuen, besseren Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere für Patienten im metastasierten Stadium der Melanomerkrankung. Infolge neuer Therapiemöglichkeiten haben sich die Überlebensprognosen der Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in den letzten Jahren erheblich verbessert.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, mögliche Prognosefaktoren aus den Eigenschaften der Melanompatienten zu ermitteln, die sich auf das Gesamtüberleben auswirken. Außerdem sollen zwei immuntherapeutische Therapieansätze miteinander verglichen werden um so die bestmögliche Therapie zu erörtern.

Im Rahmen der vorgestellten retrospektiven Studie wurden hierzu 194 Patienten und Patientinnen untersucht, die sich in den Jahren 2010 bis 2014 in der Abteilung der dermatologischen Onkologie der Universitätsklinik Tübingen, in Therapie eines malignen Melanoms im Stadium IV befanden. Alle Patienten dieser Studie erhielten eine Immuntherapie mit dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab oder eine Therapie mit den PD-1 Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war einerseits, tumorunabhängige und tumorabhängige Faktoren, wie Alter, Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus, LDH und Protein S-100-B-Wert und Anzahl der metastasierten Organe, auf ihre prognostische Relevanz zu untersuchen. Andererseits sollten die Immuntherapien im Hinblick auf das beste Gesamtansprechen und das Gesamtüberleben nach 1-, 2- und 3 Jahren miteinander verglichen werden. Auf diese Weise sollte gezeigt werden unter welcher Immuntherapie die Patienten die besseren Überlebensprognosen haben.

Das Gesamtkollektiv der Patienten weist eine ausgeglichene Variablenverteilung bezogen auf Alter, Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus, LDH und Protein S-100-B-Wert und Anzahl der metastasierten Organe auf, sodass zusammenfassend ein heterogenes Patientenkollektiv vorliegt.

Hinsichtlich der Prognosefaktoren bestätigten die Ergebnisse dieser Studie die in der Literatur vorbeschriebenen negativen Prognosefaktoren des männlichen Geschlechts und eines erhöhten Protein-S-100-B-Wertes. Für das Alter, das Vorliegen einer BRAF-Mutation und eines erhöhten LDH-Wertes, konnte nicht gezeigt werden, dass diese mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Zwar korrelierte im vorliegenden Datensatz die Anzahl der metastasierten Organe nicht signifikant mit dem Therapieergebnis, es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei den geheilten Patienten der Anteil von nur einem befallenen Organ deutlich höher ist.

Des Weiteren zeigt die Analyse, dass unter den Immuntherapien das beste Gesamtansprechen unter PD-1 Checkpoint-Inhibition besteht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen ebenfalls einen deutlichen Vorteil des Gesamtüberlebens der Patienten unter PD-1 Checkpoint-Inhibitor Immuntherapie. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Studienresultaten der letzten Jahre, die einen enormen Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Malignen Melanoms durch Checkpoint-Inhibition mit PD-1 Blockern verzeichnen.

Mittlerweile können durch Checkpoint-Inhibition 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 40% erreicht werden. Das 1- und 2-Jahres-Überleben liegt in der vorliegenden Studie unter PD-1 Checkpoint-Inhibition bei > 90% und das 3-Jahres-Überleben bei 69,3%. Die Überlebensraten liegen somit deutlich über dem 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben unter Ipilimumab Therapie. Hier liegt das 3-Jahresüberleben bei 36,7%. Mit einem p Wert von $p < 0.001$ sind die Ergebnisse nicht nur signifikant, sondern auch von deutlicher klinischer Relevanz.

Mittlerweile hat sich die Therapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren auch in der S3-Leitlinie des malignen Melanoms als Grad A Empfehlung etablieren können.

6 Literaturverzeichnis

Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer* 2009;45(10):1807-14.

Ahmed I. Malignant melanoma: prognostic indicators. *Mayo Clin Proc* 1997;72(4):356-61.

Alexeev V, Yoon K. Distinctive role of the cKit receptor tyrosine kinase signaling in mammalian melanocytes. *J Invest Dermatol* 2006;126(5):1102-10.

Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl* 2013;11(2):81-91.

Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 1985;121(3):531-51.

Arens A, Osinga J, Schwipper V, Schober O, Tilkorn H, Liebau J. [Sentinel lymph node dissection in patients with malignant melanoma. Diagnostic and therapeutic standards]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 2003;74(7):665-70.

Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med* 2012;10:85.

Atkinson TM, Andreotti CF, Roberts KE, Saracino RM, Hernandez M, Basch E. The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015;23(12):3645-52.

Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88(6):1484-91.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.

Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(16):3622-34.

Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):131-49; quiz 82-4.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3961-8.

Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45(12):3012-7.

Ball NJ, Yohn JJ, Morelli JG, Norris DA, Golitz LE, Hoeffler JP. Ras mutations in human melanoma: a marker of malignant progression. *J Invest Dermatol* 1994;102(3):285-90.

Ballester I, Oliver V, Banuls J, Moragon M, Valcuende F, Botella-Estrada R, et al. Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(9):790-7.

Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):6821-8.

Bertz J. Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut (ICD'9: 172). Robert Koch-Institut; 2001.

Bhatia P, Friedlander P, Zakaria EA, Kandil E. Impact of BRAF mutation status in the prognosis of cutaneous melanoma: an area of ongoing research. *Ann Transl Med* 2015;3(2):24.

Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011;6:12.

Biver-Dalle C, Puzenat E, Puyraveau M, Delroeux D, Boulahdour H, Sheppard F, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: our 8-year clinical experience in a single French institute (2002-2009). *BMC dermatology* 2012;12:21.

Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal* 2012;345:e4757.

Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 2009;145(4):427-34.

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172(5):902-8.

Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975;182(5):572-5.

Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-

node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.

Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer* 2017;123(S11):2143-53.

Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *Jama* 2011;305(22):2327-34.

Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol* 2002;138(5):609-14.

Cirenajwis H, Lauss M, Ekedahl H, Törngren T, Kvist A, Saal LH, et al. NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. *Mol Oncol* 2017;11(4):438-51.

Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29(3):705-27.

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.

Deichmann M, Benner A, Bock M, Jackel A, Uhl K, Waldmann V, et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1891-6.

Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, Swetter SM, Baltas E, Mayer JE, et al. Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA Dermatol* 2018;154(5):544-53.

Díaz-Lagares A, Alegre E, Arroyo A, González-Cao M, Zudaire ME, Viteri S, et al. Evaluation of multiple serum markers in advanced melanoma. *Tumour Biol* 2011;32(6):1155-61.

Diem S, Kasenda B, Martin-Liberal J, Lee A, Chauhan D, Gore M, et al. Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *European Journal of Cancer* 2015;51(18):2785-91.

Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Matin RN, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):Cd012806.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.

Edlundh-Rose E, Egyházi S, Omholt K, Månsson-Brahme E, Platz A, Hansson J, et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma tumours in relation to clinical

characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res* 2006;16(6):471-8.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-30.

Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012;48(2):218-25.

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801.

Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019;119:1-10.

Eigentler TK, Mühlenbein C, Follmann M, Schadendorf D, Garbe C. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(6):e1-e41.

Ellwanger U, Garbe C. Recent Epidemiological Trends of Cutaneous Melanoma in Germany, Austria and Switzerland. Results of the Central Malignant Melanoma Registry. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997. p. 507-18.

Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139(9):961-6; discussion 6-7.

Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1103-11.

Faghfuri E, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immune-modulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(9):981-93.

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211-22.

Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107-14.

Fleming NH, Tian J, Vega-Saenz de Miera E, Gold H, Darvishian F, Pavlick AC, et al. Impact of age on the management of primary melanoma patients. *Oncology* 2013;85(3):173-81.

Gallagher RP, Ma B, McLean DI, Yang CP, Ho V, Carruthers JA, et al. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(3 Pt 1):413-21.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2040-59.

Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *Panminerva Med* 2017;59(4):332-7.

Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14(5):280-90.

Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;75(10):2492-8.

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102(5):695-9.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, et al. [Brief guidelines: malignant melanoma of the skin]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2006;4(4):344-9.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res* 2008a;18(1):61-7.

Garbe C, Keim U, Eigentler TK, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, et al. Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(7):1272-80.

Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46(2):270-83.

Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008b;19(6):1195-201.

Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom ñ neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. Dtsch Arztebl International 2003;100(26):A-1804.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67(6):472-92.

Goldinger SM, Murer C, Stieger P, Dummer R. Targeted therapy in melanoma - the role of BRAF, RAS and KIT mutations. EJC Suppl 2013;11(2):92-6.

Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. J Med Genet 2007;44(2):99-106.

Goldstein AM, Stacey SN, Olafsson JH, Jonsson GF, Helgason A, Sulem P, et al. CDKN2A mutations and melanoma risk in the Icelandic population. J Med Genet 2008;45(5):284-9.

Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133(5):442-7.

Grigalavicius M, Juzeniene A, Baturaite Z, Dahlback A, Moan J. Biologically efficient solar radiation: Vitamin D production and induction of cutaneous malignant melanoma. Dermatoendocrinol 2013;5(1):150-8.

Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351(9120):1905-10.

Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL, Klein SL. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. Front Immunol 2018;9:1269.

Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. J Clin Oncol 2011;29(21):2904-9.

Gupta S, Artomov M, Goggins W, Daly M, Tsao H. Gender Disparity and Mutation Burden in Metastatic Melanoma. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2015;107(11).

Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998;16(2):670-82.

Hansson J. Familial cutaneous melanoma. Adv Exp Med Biol 2010;685:134-45.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9839):358-65.

Hauschild A, Larkin J, Ribas A, Dréno B, Flaherty KT, Ascierto PA, et al. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in BRAF V600–Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology* 2018;4(10):1382-8.

Hein Rd, Bosserhoff A, Ring J. Tumormarker beim malignen Melanom. *Dtsch Arztebl International* 2006;103(14):A-943.

Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116(8):119-26.

Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049-60.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2010;363(8):711-23.

Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *The British journal of dermatology* 2006;155(4):771-7.

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(3):459-68.

In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255(6):1165-70.

Ivashko IN, Kolesar JM. Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73(4):193-201.

Jaimes N, Marghoob AA. An update on risk factors, prognosis and management of melanoma patients. *G Ital Dermatol Venereol* 2012;147(1):1-19.

Ji Z, Flaherty KT, Tsao H. Targeting the RAS pathway in melanoma. *Trends Mol Med* 2012;18(1):27-35.

Josse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AMM, Hölzel D, et al. Gender Differences in Melanoma Survival: Female Patients Have a Decreased Risk of Metastasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2011;131(3):719-26.

Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest* 2017;97(2):146-57.

Kruijff S, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. Erratum to: S-100B Concentrations Predict Disease-Free Survival

in Stage III Melanoma Patients. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18(Suppl 3):331-.

Kudchadkar R, Paraiso KH, Smalley KS. Targeting mutant BRAF in melanoma: current status and future development of combination therapy strategies. *Cancer J* 2012;18(2):124-31.

Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol* 2008;144(4):515-21.

Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2015;373(1):23-34.

Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008;112(8):1795-804.

Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:89-103.

Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):757-67.

Lideikaitė A, Mozūraitienė J, Letautienė S. Analysis of prognostic factors for melanoma patients. *Acta Med Litu* 2017;24(1):25-34.

Lin PY, Sun L, Thibodeaux SR, Ludwig SM, Vadlamudi RK, Hurez VJ, et al. B7-H1-dependent sex-related differences in tumor immunity and immunotherapy responses. *J Immunol* 2010;185(5):2747-53.

Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol* 2014;6(3):228.

Lodder JV, Simson W, Becker PJ. Malignant melanoma of the skin in black South Africans: a 15-year experience. *South African journal of surgery Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* 2010;48(3):76-9.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992):444-51.

Mackie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989;2(8661):487-90.

Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther* 2015;37(4):764-82.

Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2015;6(29):28502-12.

Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(22):3782-93.

Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clinic proceedings* 2007;82(4):490-513.

Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(6):957-64.

McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. 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* 2014;15(3):323-32.

Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *The British journal of dermatology* 2002;147(1):62-70.

Mervic L, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Forschner A, Metzler G, et al. Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent: an analysis of 7338 patients. *Melanoma Res* 2011;21(3):244-52.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18(1):158-66.

Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:104-16.

Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):Cd008955.

Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.

Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;123(10):2370-6.

Munhoz RR, Postow MA. Clinical Development of PD-1 in Advanced Melanoma. *Cancer J* 2018;24(1):7-14.

Ochoa CE, Joseph RW. Utility of ipilimumab in melanoma patients who progress on anti-PD-1 therapy. *Melanoma Manag* 2017;4(3):143-5.

Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2011;86(10):981-90.

Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):Cd011123.

Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47(10):1476-83.

Peric B, Cerkovnik P, Novakovic S, Zgajnar J, Besic N, Hocevar M. Prevalence of variations in melanoma susceptibility genes among Slovenian melanoma families. *BMC Med Genet* 2008;9:86.

Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC, 3rd, Burfeind WR, Jr., Tyler DS, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(1):104-10.

Peuvrel L, Nguyen JM, Khammari A, Quereux G, Brocard A, Dreno B. Is primary melanoma ulceration a factor of good response to adoptive immunotherapy? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(11):1311-7.

Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-26.

Piérard GE. Cell proliferation in cutaneous malignant melanoma: relationship with neoplastic progression. *ISRN Dermatol* 2012;2012:828146.

Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008;1(4):395-405.

Prade M, Sancho-Garnier H, Cesarini JP, Cochran A. Difficulties encountered in the application of Clark classification and the Breslow thickness measurement in cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer* 1980;26(2):159-63.

Rauwerdink DJW, Molina G, Frederick DT, Sharova T, van der Hage J, Cohen S, et al. Mixed Response to Immunotherapy in Patients with Metastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2020;27(9):3488-97.

Rinderknecht M, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis. *J Cell Physiol* 2008;216(2):347-54.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.

Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239-51.

Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2232-9.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.

Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996;7(2):275-83.

Rutkowski P, Gos A, Jurkowska M, Switaj T, Dziewirski W, Zdzienicki M, et al. Molecular alterations in clinical stage III cutaneous melanoma: Correlation with clinicopathological features and patient outcome. *Oncol Lett* 2014;8(1):47-54.

Safae Ardekani G, Jafarnejad SM, Khosravi S, Martinka M, Ho V, Li G. Disease progression and patient survival are significantly influenced by BRAF protein expression in primary melanoma. *Br J Dermatol* 2013;169(2):320-8.

Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34(1):13-24.

Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life* 2014;7(4):572-6.

Sari Aslani F, Geramizadeh B, Dehghanian AR. Comparison of c-Kit expression between primary and metastatic melanoma of skin and mucosa. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29:203.

Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall

survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390(10105):1853-62.

Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.

Schmoeckel C, Stolz W, Sakai LY, Burgeson RE, Timpl R, Krieg T. Structure of basement membranes in malignant melanoma and nevocytic nevi. *J Invest Dermatol* 1989;92(5):663-8.

Schwartz MR, Luo L, Berwick M. Sex Differences in Melanoma. *Curr Epidemiol Rep* 2019;6(2):112-8.

Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg* 2006;243(5):693-8; discussion 8-700.

Scott LJ. Nivolumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs* 2015;75(12):1413-24.

Sedgwick P. Meta-analyses: what is heterogeneity? *BMJ : British Medical Journal* 2015;350:h1435.

Shinozaki M, O'Day SJ, Kitago M, Amersi F, Kuo C, Kim J, et al. Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(7):2068-74.

Silva JH, Sa BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(3):493-9.

Slominski AT, Zmijewski MA, Zbytek B, Brozyna AA, Granese J, Pisarchik A, et al. Regulated proenkephalin expression in human skin and cultured skin cells. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):613-22.

Sun CZ, Chen YF, Jiang YE, Hu ZD, Yang AK, Song M. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma. *Oral oncology* 2012;48(7):647-52.

Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001;92(10):2639-47.

Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol* 2009;27(1):38-44.

Ul-Mulk J, Holmich LR. Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity. *Dan Med J* 2012;59(6):A4441.

Ulmer A, Dietz K, Hodak I, Polzer B, Scheitler S, Yildiz M, et al. Quantitative measurement of melanoma spread in sentinel lymph nodes and survival. *PLoS medicine* 2014;11(2):e1001604.

Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):399-405.

Wasif N, Bagaria SP, Ray P, Morton DL. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *J Surg Oncol* 2011;104(2):111-5.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.

Weide B, Elsässer M, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 2012;107(3):422-8.

Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* 2003;97(3):628-38.

Wilmott JS, Menzies AM, Haydu LE, Capper D, Preusser M, Zhang YE, et al. BRAFV600E protein expression and outcome from BRAF inhibitor treatment in BRAFV600E metastatic melanoma. *British Journal of Cancer* 2013;108(4):924-31.

Wilson MA, Zhao F, Letrero R, D'Andrea K, Rimm DL, Kirkwood JM, et al. Correlation of somatic mutations and clinical outcome in melanoma patients treated with Carboplatin, Paclitaxel, and sorafenib. *Clin Cancer Res* 2014;20(12):3328-37.

Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16(2):155-60.

Wright FC, Souter LH, Kellett S, Easson A, Murray C, Teye J, et al. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2019;26(4):e541-e50.

Xia J, Jia P, Hutchinson KE, Dahlman KB, Johnson D, Sosman J, et al. A meta-analysis of somatic mutations from next generation sequencing of 241

melanomas: a road map for the study of genes with potential clinical relevance. *Mol Cancer Ther* 2014;13(7):1918-28.

Xu W, McArthur G. Cell Cycle Regulation and Melanoma. *Curr Oncol Rep* 2016;18(6):34.

Zaman A, Wu W, Bivona TG. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. *Cancers (Basel)* 2019;11(8).

Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006;94(5):743-51.

Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;75:47-55.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mit angegebenen Quellen, verwendet zu haben. Alle inhaltlich oder wörtlich übernommenen Stellen wurden als solche von mir gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis angegeben.

Die Selektion der Patienten habe ich eigenständig durchgeführt in enger Rücksprache mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Claus Garbe, Sektionsleiter der Dermatologischen Onkologie und meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler, Oberarzt der Hautklinik Tübingen mit klinischem Schwerpunkt in der Dermatologischen Onkologie. Bei den Betreuungsgesprächen erläuterte mir Herr Prof. Claus Garbe wichtige medizinische Sachverhalte, die mein Verständnis für das Thema der Dissertation förderten. Für die Erhebung der Patientendaten aus SAP erstellte Herr Prof. Dr. Thomas Eigentler standardisierte Datenerhebungsbögen, die eine Erfassung der Patientendaten ermöglichten.

Bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten war mir Herr Prof. Dr. Thomas Eigentler und Frau Ulrike Keim, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie, bei auftretenden Schwierigkeiten behilflich. Außerdem nahm ich an einem mehrtägigen Kurs des Statistikprogramms SPSS der Universität Tübingen teil.

Stuttgart, den 07.02.2021

Karolina Wojtynia

8 Danksagung

Zu Allererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Claus Garbe meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas, die hervorragende Betreuung und die fortwährende Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler, für seine großzügige Hilfsbereitschaft, die ermutigenden Diskussionen und die Weitergabe wertvoller Informationen zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Ein großes Dankeschön auch an die Universitätshautklinik Tübingen für die Bereitstellung der Patientendaten.

Natürlich möchte ich mich auch ganz besonders bei meinen Eltern und meinem Freund Rian bedanken, für die konsequente Unterstützung, die sie mir stets zukommen lassen.

Abschließend gilt mein Dank allen Patienten, die an dieser Studie beteiligt waren und sich zur Verwendung ihrer Daten bereitgestellt haben. Erst durch ihre Bereitschaft war die Erstellung dieser Arbeit möglich.