

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

**Sequenzielle zielgerichtete Therapien und
Immuntherapien bei Melanomen im Stadium IV:
Ansprechen, Resistenzentwicklung, Ergebnisse von
Erst- und Zweitlinientherapien und Überleben**

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

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

vorgelegt von

Nolinski, Julia Anne Elisabeth

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professorin Dr. E.-M. Grischke

Tag der Disputation: 16.03.2023

„Du kannst etwas verändern – jeden Tag und zu jeder
Zeit!“

Jane Goodall

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
1. Einleitung	11
1.1 Epidemiologie	11
1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung	12
1.3 Systemische Therapien	21
1.3.1 Chemotherapie	23
1.3.2 Immuntherapie	25
1.3.2.1 Wirkmechanismus	25
1.3.2.2 CTLA-4 Monotherapie.....	26
1.3.2.3 PD-1 Monotherapie	27
1.3.2.3 Kombinierte Immuntherapie mit CTLA-4 und PD-1 Antikörpern	27
1.3.3 Zielgerichtete Therapie	29
1.3.3.1 BRAF-Mutation und Wirkmechanismus der Proteinkinase- Inhibitoren.....	29
1.3.3.2 BRAF-Inhibitor-Monotherapie und BRAF-MEK- Kombinationstherapie	30
1.3.3.3 Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie	33
1.3.4 Resistenzmechanismen gegen Immun- und zielgerichtete systemische Therapien.....	35
1.3.4.1 Resistenzmechanismen gegen Checkpoint-Antikörper.....	35
1.3.4.2 Resistenzmechanismen gegen Kinase-Inhibitoren.....	35
1.3.5 Übersicht der zugelassenen Therapiesubstanzen	37
1.4 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	39
2 Patienten und Methoden	41
2.1 Datenerhebung und Klassifikation der Variablen.....	41
2.2 Statistische Methoden	42
3 Ergebnisse.....	44
3.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs.....	44
3.2 Patientencharakteristika unter Beachtung des BRAF-Status und Gruppenvergleich.....	46

3.3	Patientencharakteristika des Teilkollektivs mit Erstlinien BRAF-Monotherapie	48
3.4	Patientencharakteristika des Teilkollektivs mit zielgerichteter Erstlinienkombitherapie BRAF+MEK-Inhibitoren	49
3.5	Patientencharakteristika für das Teilkollektiv mit Erstlinien PD-1 Monotherapie	51
3.6	Patientencharakteristika für das Teilkollektiv mit Erstlinien PD-1+CTLA-4 Antikörper Kombinationstherapie.....	53
3.7	Patientencharakteristika für das Teilkollektiv mit Erstlinien-CTLA-4 Antikörper Monotherapie	54
3.8	Vergleich der Patientencharakteristika für die fünf mit systemischer Erstlinientherapie behandelten Untergruppen.....	56
3.9	Überlebensanalysen bei Patienten, die eine Erstlinientherapie mit anti-PD-1-Monotherapie, anti-PD-1+ anti-CTLA-4-Kombitherapie, BRAF+MEK-Kombi-TT, TT-Monotherapie oder anti-CTLA-4-Monotherapie erhalten haben	60
3.10	Sequenzielle Therapien und Patientencharakteristika der mit systemischer Erst- und Zweitlinientherapie Behandelten.....	62
3.10.1	Sequenz IT-TT	64
3.10.2	Sequenz TT-IT	65
3.10.3	Sequenz IT-IT	66
3.10.4	Sequenz TT-TT	66
3.10.5	Art der Erstlinientherapie und der Therapieabfolge für sequenzierte Patienten	67
3.10.6	Mediane Überlebenszeit (mOS) für Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie.....	68
3.10.7	Vergleich der Patientencharakteristika einzelner Untergruppen der sequenziellen Therapie	70
3.10.7.1	Therapiesequenzen IT-TT und TT-IT	70
3.10.7.2	Therapiesequenzen IT-TT/TT-IT/IT-IT/TT-TT	71
3.10.8	Beobachtungszeit dieser retrospektiven Studie.....	74
4	Diskussion	76
4.1	Wichtigste Erkenntnisse.....	76
4.2	Patientenkollektiv und prognostische Faktoren der systemischen Erstlinientherapien (PD-1-Monotherapie, PD-1 und CTLA-4-Kombinationstherapie sowie zielgerichteter BRAF-Mono und BRAF+MEK - Kombinationstherapie).....	77
4.2.1	Geschlecht	78
4.2.2	Alter.....	78
4.2.3	BRAF-Mutationsstatus.....	78
4.2.4	LDH und S100	79
4.3	Überlebensanalysen	81

4.3.1 Medianes Gesamtüberleben (mOS) in der Erstlinie	81
4.3.2 Unterschiede zwischen den Ergebnissen in der Erstlinientherapie.....	82
4.3.3. Gesamtüberleben (mOS) in der Sequenz.....	83
4.4 Stärken und Schwächen	86
5 Summary.....	87
6 Deutsche Zusammenfassung	89
7 Referenzen.....	91
8 Erklärung zum Eigenanteil	98
9 Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BOR	Best Overall Response
BRAF	Humanes Protoonkogen
CI	Convidence Intervall
CTLA	Cytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
ESMO	European Society of Medical Oncology
FUP	Follow-Up Period
HRAS	Humanes Protoonkogen
IPI	Ipilimumab
IQR	Interquartil Range (Interquartilsabstand)
IT	Immuntherapie
KRAS	Humanes Protoonkogen
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPK	Mitogen aktivierte Proteinkinase
MEK	Proteinkinase
(m)OS	(medianes) Gesamtüberleben
(m)PFS	(medianes) progressionsfreies Überleben
Nivo	Nivolumab
NRAS	Humanes Protoonkogen
PD-1	Programmiertes Zelltod-Protein 1
Pembo	Pembrolizumab
PRISM	Grafikprogramm
RAF	Humanes Protoonkogen
RECIST	Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SAP/SH	Patientendatenbank
S100	Tumormarker
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
TT	Zielgerichtete Therapie
ZRMM	Zentralregister für maligne Melanome

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die TNM-Klassifikation beruht auf Empfehlungen des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und bildet mit der Einteilung in Stadien I bis IV die Basis für die Einordnung der Krankheit, die prognostische Beurteilung und das mögliche therapeutische Vorgehen	12
Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [18].....	13
Tabelle 3: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [18].	15
Tabelle 4: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [18].....	17
Tabelle 5: Stadieneinteilung beim malignen Melanom – klinisch [18].....	18
Tabelle 6: Stadieneinteilung beim malignen Melanom – pathologisch [18].....	19
Tabelle 7: Klassifikation der genetischen Melanomsotypen.....	20
Tabelle 8: Vergleich der Endpunktergebnisse verschiedener Studien.....	24
Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur Untersuchung der PD-1-basierten Immuntherapie bei fortgeschrittenem Melanom	27
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur kombinierten zielgerichteten Therapie mit BRAF- plus MEK-Inhibitor bei BRAF-mutiertem fortgeschrittenem Melanom.	32
Tabelle 11: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	34
Tabelle 12: Übersicht über die seit 2011 eingeführten neuen Wirksubstanzen der Antikörper- und Kinaseinhibitoren zur systemischen Therapie.....	37
Tabelle 13: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	45
Tabelle 14: Patientencharakteristika entsprechend dem BRAF-Status und Vergleich der beiden Gruppen unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests	47
Tabelle 15: Patientencharakteristika bei Patienten mit BRAF Erstlinientherapie.....	49
Tabelle 16: Patientencharakteristika bei Patienten mit BRAF + MEK Erstlinientherapie	51
Tabelle 17: Patientencharakteristika bei Patienten mit PD-1 Antikörper Erstlinientherapie	53
Tabelle 18: Patientencharakteristika bei Patienten mit PD-1+CTLA-4 Antikörper Erstlinientherapie	54
Tabelle 19: Patientencharakteristika bei Patienten mit CTLA-4 Antikörper Erstlinientherapie	55
Tabelle 20: Vergleich der Charakteristika der 5 Patientensubkollektive, die eine systemische Erstlinientherapie erhielten und Vergleich der Gruppen unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests.	57
Tabelle 21: Darstellung der mittleren und medianen Gesamtüberlebenszeiten aller Patientengruppen.....	60
Tabelle 22: Medianes Gesamtüberleben (mOS) der mit systemischer Erstlinientherapie Behandelten.....	61

Tabelle 23: Anzahl der Patienten, die mit zwei Linien systemischer Therapie behandelt wurden, entsprechend der Therapiesequenz	63
Tabelle 24: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz IT-TT erhalten haben	64
Tabelle 25: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz TT-IT erhalten haben	65
Tabelle 26: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz IT-IT erhalten haben	66
Tabelle 27: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz TT-TT erhalten haben	67
Tabelle 28: Art der Erstlinientherapie bei Patienten, die eine Erst- und Zweitlinientherapie erhielten	68
Tabelle 29: Art der Erstlinien-Therapie für Patienten, die Erst- und Zweitlinientherapie erhalten haben, entsprechend der Therapiesequenz	68
Tabelle 30: mOS (Monate) für Patienten, die zwei Therapielinien erhalten, entsprechend der Therapiesequenz.....	69
Tabelle 31: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz IT-TT oder TT-IT erhalten haben	71
Tabelle 32: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT oder TT-TT erhalten haben	73
Tabelle 33: Beobachtungszeiten des Gesamtkollektivs.....	75
Tabelle 34: Beobachtungszeiten für Patienten, die sequenziell mehrere Therapien erhalten haben.	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben (A) kategorisiert nach (B) Leistungsstatus, (C) Vorhandensein/Fehlen einer viszeralen Erkrankung, (D) Geschlecht, (E) Alter, (F) ob die Studie Patienten mit Hirnmetastasen ausschloss/zuließ, (G) Jahr des Studienabschlusses und (H) ob die Studie eine vorherige Behandlung ausschloss/zuließ [12].	22
Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) (A) kategorisiert nach (B) Leistungsstatus, (C) Vorhandensein/Fehlen einer viszeralen Erkrankung, (D) Geschlecht, (E) Alter, (F) ob die Studie Patienten mit Hirnmetastasen ausschloss/zuließ, (G) Jahr des Studienabschlusses und (H) ob die Studie eine vorherige Behandlung ausschloss/zuließ [12]......	23
Abbildung 3: Molekulare Angriffspunkte von Checkpoint-Inhibitoren; bei malignem Melanom sind bislang nur Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab zugelassen.ITSM: immunoreceptor tyrosine-based switch motif; ITIM: immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; PD-1: programmed death 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; CD28: cluster of differentiation 28; MHC: major histocompatibility complex; SHP-2: Src homology 2 (SH2) domain containing non-transmembrane PTP; B7: B7 protein; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 adaptiert aus Spitzer et al. [34]......	26
Abbildung 4: Intrazelluläre Signaltransduktionswege, ausgehend von membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) an der Tumorzelle: Die Proteine BRAF und MEK sind wichtige Bestandteile des RAS-RAF-Signalwegs. Mutationen können den Signalweg überaktivieren, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. BRAF- und MEK-Inhibitoren greifen hier ein und hemmen Überleben und Differenzierung der Tumorzelle (adaptiert aus Spitzer et al. [34]).....	30
Abbildung 5: Altersgruppenverteilung entsprechend dem BRAF-Status.....	48
Abbildung 6: Geschlechterverteilung der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent	58
Abbildung 7: Altersgruppenverteilung der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent	58
Abbildung 8: Grundwert LDH der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent.....	59
Abbildung 9: Grundwert S100 der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent.....	59
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Gesamtüberleben für Patienten mit systemischer Erstlinientherapie.....	62
Abbildung 11: Anzahl der Patienten in Prozent, die mit zwei Linien systemischer Therapie behandelt wurden, entsprechend der Therapiesequenz.....	63
Abbildung 12: OS Kaplan-Meier-Kurve für mit Erst- und Zweitlinientherapie entsprechend der Therapiesequenz behandelte Patienten	69
Abbildung 13: Altersgruppenverteilung von Patienten, die Sequenz IT-TT oder TT-IT erhalten haben	71

Abbildung 14: Altersgruppenverteilung von Patienten, die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT oder TT-TT erhalten haben.	74
Abbildung 15: Grundwert S100 von Patienten, die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT oder TT-TT erhalten haben.	74

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Unter den Hautkrebserkrankungen ist das maligne Melanom, auch „schwarzer Hautkrebs“ genannt, ein hochgradig aggressiver Tumor der Melanozyten (melanozytäres System) vor allem der Haut, der Schleimhäute, der Aderhaut der Augen und der Hirnhäute (Meningen).

90% aller Todesfälle bei Hauttumoren sind dem malignen Melanom zuzuschreiben, denn trotz oft geringer Tumormasse besteht die höchste Metastasierungsrate [1]. Neben der Ansiedlung in und unter die Haut, kann es über Lymph- und Blutbahnen zu Fernmetastasen in wichtige Organe kommen wie Leber, Lunge oder Hirn, was die Heilungsaussichten für die Betroffenen gravierend verschlechtert.

Von gesellschaftlicher und psychologischer Tragweite ist die Tatsache, dass das Risiko für diese Tumorart nicht so stark vom Alterungsprozess des Patienten abhängt wie die Mehrheit der bösartigen Erkrankungen, sondern eine der häufigsten Krebsarten und Todesursachen in der Altersgruppe der 20-29-Jährigen bildet [2].

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist bis heute kontinuierlich zunehmend und hat sich gegenüber den 70er- Jahren mehr als verfünffacht [2]. So rangierte das Melanom bei Frauen wie auch Männern 2012 auf Platz 5 der häufigsten soliden Tumorarten in Deutschland [2]. Mit Einführung verbesserter Früherkennungsuntersuchungen (Hautkrebsscreening) im Jahre 2008 kam es bei den oft gut sichtbaren Tumoren zu einer sprunghaften Zunahme der Diagnosezahlen. Durch regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen erfolgt die Entdeckung seitdem häufiger in einem früherem Stadium, was die Chance auf Heilbarkeit bzw. auf einen günstigeren Verlauf erhöht [3, 4] und die relative Mortalitätsrate stabilisiert.

Als wichtiger exogener Risikofaktor für die Entstehung des Melanoms gilt seit langem die UV-Strahlung vor dem Hintergrund, dass eine Anzahl von molekularen Prozessen in der Zelle UV-abhängig ist [5-7]. In Folge der geänderten Urlaubs- und Freizeitgewohnheiten mit deutlich vermehrter Exposition steigerte sich die Anzahl der Erkrankungen weiter [8]. Daneben scheint die genetische Veranlagung auch eine wesentliche Rolle zu spielen. Menschen mit mehreren individuellen Risikofaktoren, wie

heller Haut, rötlichen oder hellen Haaren, Neigung zu Sommersprossen und Sonnenbrandflecken haben ein bis zu 120-fach erhöhtes Risiko selbst an einem malignen Melanom zu erkranken [9]. Individuen mit einer hohen Anzahl an Pigmentflecken (Naevi) und Träger von Melanomvorstufen (dysplastischen Naevi) sind ebenfalls besonders gefährdet [10].

Weltweit wurden in Neuseeland und Australien die höchsten Inzidenzraten beschrieben [7], während in Bevölkerungsgruppen mit stärkerer Pigmentierung, wie in Asien und Afrika, Melanome selten auftreten und beinahe ausschließlich Hand-, Fußflächen und Schleimhautbereiche betreffen.

Das metastasierende Melanom zählte zusammen mit den Glioblastomen und Pancreascarzinomen noch bis vor 10 Jahren zu den Krebsarten mit sehr ungünstiger Prognose [11].

Die Überlebensdauer mit dieser Krebsart lag bei ca. 7 Monaten und nach einem Jahr überlebten nur 27%, nach 3 Jahren weniger als 5% [12].

Durch neue systemische Therapiestrategien kann seit 2011 die Überlebensdauer für die fortgeschrittene Erkrankung des Melanoms deutlich verlängert werden [13-15].

1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Besteht für den Patient der Verdacht auf ein malignes Melanom, wird es notwendig, Eigenschaften des Tumors zu untersuchen, um eine sichere Diagnose zu stellen und das Stadium der Krankheit festzulegen, das sogenannte Tumorstaging.

Tabelle 1: Die TNM-Klassifikation beruht auf Empfehlungen des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und bildet mit der Einteilung in Stadien I bis IV die Basis für die Einordnung der Krankheit, die prognostische Beurteilung und das mögliche therapeutische Vorgehen

Abkürzung	Bedeutung	Angabe von
T	Tumor	Tumordicke in mm
N	Lymphknoten („Nodules“)	Befallene Lymphknoten ja/nein

M	Metastasen	Metastasen Ja/nein
---	------------	---------------------------

Das AJCC liefert seit Jahrzehnten international anerkannt das Referenzsystem für die Behandlung von Melanomen. Aufgrund neuer Erkenntnisse im Verständnis der Pathogenese der Krankheit wird die Klassifikation regelmäßig aktualisiert. Für die bis 2017 verwendete Klassifikation wurden Daten von 30946 Patienten mit malignem Melanom der Stadien I-III und 70972 Patienten im Stadium IV ausgewertet [16]. Die neue 8. Fassung verwendet eine aktuelle große Datenbank über 46000 Patienten in Stadien I-III aus 10 Zentren weltweit und etwa 10000 Patienten im Stadium IV [17].

Seit dem 01.01.2018 ist die TNM-Klassifikation 2016 des AJCC zur Einteilung der verschiedenen Stadien des malignen Melanoms international verbindlich [18].

Diese aktuelle Klassifikation bildet auch den Standard für die histopathologische Diagnose in der neuesten deutschen Leitlinie, der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [19].

Die folgenden Tabellen (Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) zeigen die weiteren Unterteilungen der T, N und M-Klassifikation und Stadieneinteilung aus der aktuellen S3-Leitlinie [20].

Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [18].

T – Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx	keine Angabe	Keine Angabe
T0	keine Angabe	keine Angabe
Tis (Melanom In-Situ)	keine Angabe	keine Angabe
T1	≤1.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T1a	<0.8 mm	ohne Ulzeration
T1b	<0.8 mm	mit Ulzeration

	0.8-1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0-2.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T2a	>1.0-2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0-2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	unbekannt/unspezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	Mit Ulzeration

Tabelle 3: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [18].

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht bewertet (z.B.keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt)	nein
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten	
	oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch „okkult“ metastatisch befallener Lymphknoten	nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem befallenen Lymphknoten	

N2a	Zwei oder drei klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten	nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde	nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten („okkult“ oder klinisch diagnostiziert)	ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten oder In-Transit, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit ³ 2 befallenen Lymphknoten oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat ohne In-Transit, Satelliten-, oder/und Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten	nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde	nein
N3c	Zwei oder mehr „okkulte“ oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	ja

Tabelle 4: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [18].

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH Wert
M0	kein Hinweis von Fernmetastasierung	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasierung	
M1a	Fernmetastasierung i.B. der Haut, Weichteile inklusive Muskeln und/oder nicht-regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1a(0)		Normal
M1a(1)		erhöht
M1b	Fernmetastasen i.B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a kodierte Lokalisationen	
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 kodierte Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c(0)		Normal
M1c(1)		erhöht
M1d	Fernmetastasen i.B. des ZNS mit/ohne Beteiligung der unter M1a-, M1b- oder M1c kodierte Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1d(0)		Normal

M1d(1)		erhöht
---------------	--	--------

Die Zuordnung zu einem Stadium spielt eine entscheidende Rolle, um eine Aussage über den Krankheitsverlauf zu treffen, hierbei wird zwischen klinischer (Tabelle 5) und pathologischer (Tabelle 6) Stadieneinteilung unterschieden. Außerdem ist die exakte Zuordnung nach der S3-Leitlinie in ein entsprechendes Stadium eine wichtige Voraussetzung für die korrekte Behandlung der Melanom Patienten.

Tabelle 5: Stadieneinteilung beim malignen Melanom – klinisch [18].

Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a		
IIA	T2b	N0	M0
	T3a		
IIB	T3b	N0	M0
	T4a		
IIC	T4b	N0	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
III	jedes T, Tis	>N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 6: Stadieneinteilung beim malignen Melanom – pathologisch [18].

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

Die 5-Jahres Überlebenschance für einen Patienten im Stadium I ist 98% und 95% für die nächsten 10 Jahre. Für das Stadium II reduziert sich dies schon um ungefähr 10%

gegenüber Stadium I. Mit dem Fortschreiten der Krankheit beträgt das 5-Jahres-Überleben 77% und 10-Jahres-Überleben 69% im Stadium III. Im Positiven zu bemerken ist nur, dass sich die Überlebenszeiten generell verbesserten gegenüber denen der früheren Ausgabe des AJCC im entsprechenden Stadium [17]. Es wurden in der aktuellen Leitlinie keinen genauen Aussagen zu Überlebensraten im Stadium IV getroffen, da sich für diese Gruppe von Patienten in den letzten Jahren in der systemischen Behandlung Entscheidendes verändert hat und noch verändert. Noch vor 10 Jahren hatte das metastasierende Melanom (Stadium IV) eine extrem schlechte Prognose, mit medianen Überlebensrate (mOS) von 8 Monaten und eine 5-Jahres Überlebensrate von ungefähr 10% [21].

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie wird für das fortgeschrittene Stadium IV neben Tumorstaging auf der Basis der TMN-Klassifikation die molekulargenetische Bestimmung der Mutationssubtypen des Melanoms empfohlen (Tabelle 7), wobei die BRAF-Mutation in ca. 47% der Fälle die häufigste Variante darstellt [22].

Tabelle 7: Klassifikation der genetischen Melanomsubtypen.

Melanomsubtyp	Anteil	Mutationsart
BRAF mutiert	47%	Aktivierende Mutationen in BRAF (V600E, V600K und V600R)
RAS mutiert	29%	Aktivierende Mutationen in den RAS Isoformen (NRAS, HRAS und KRAS)
NF1 mutiert	9%	Mutation die zum Funktionsverlust führt
Triple Wildtyp	15%	Keine Mutation in BRAF, RAS oder NF1

Zur weiteren Diagnostik wird das Enzyms Laktatdehydrogenase (LDH) als klinisch serologischer Wert bei malignem Melanom bestimmt.

Nach Studienlage gilt LDH als aussagekräftiger Marker, dessen Erhöhung mit einer größeren Tumorlast und einer schlechten Prognose verbunden wird [23]. Es zeigt sich, dass Patienten mit fernmetastasierendem Melanom und erhöhten Serum LDH-Spiegeln eine schlechtere Überlebensrate als Patienten mit nicht erhöhten Spiegeln aufweisen [16].

Die Ermittlung des Protein S-100 Wertes im Serum ergänzt die Diagnostik, da aus Studien bekannt ist, dass dieser Marker geeignet scheint, fortgeschrittene Krankheitsstadien anzuzeigen [24] und für erhöhte S100-Spiegel ein Zusammenhang mit Metastasierung, Rezidivierung und verkürztem Gesamtüberleben besteht [25, 26]. Bereits 2008 zeigten Mocellin et al. in einer multivariaten Analyse, das S100 als unabhängigen prognostischen Faktor darstellt, der signifikant mit dem Überleben des Erkrankten einhergeht [27].

1.3 Systemische Therapien

Für metastasierende Melanome Stadium IV gab es bis vor ca. 10 Jahren keine erfolgversprechenden Therapien. Für die Betroffenen war das durchschnittliche progressionsfreie Überleben (mPFS) 2 Monate und das mediane Gesamtüberleben 7 Monate, nur 27% der Patienten waren nach 1 Jahr noch am Leben und die 3 Jahres-Überlebensrate war unter 5% [12].

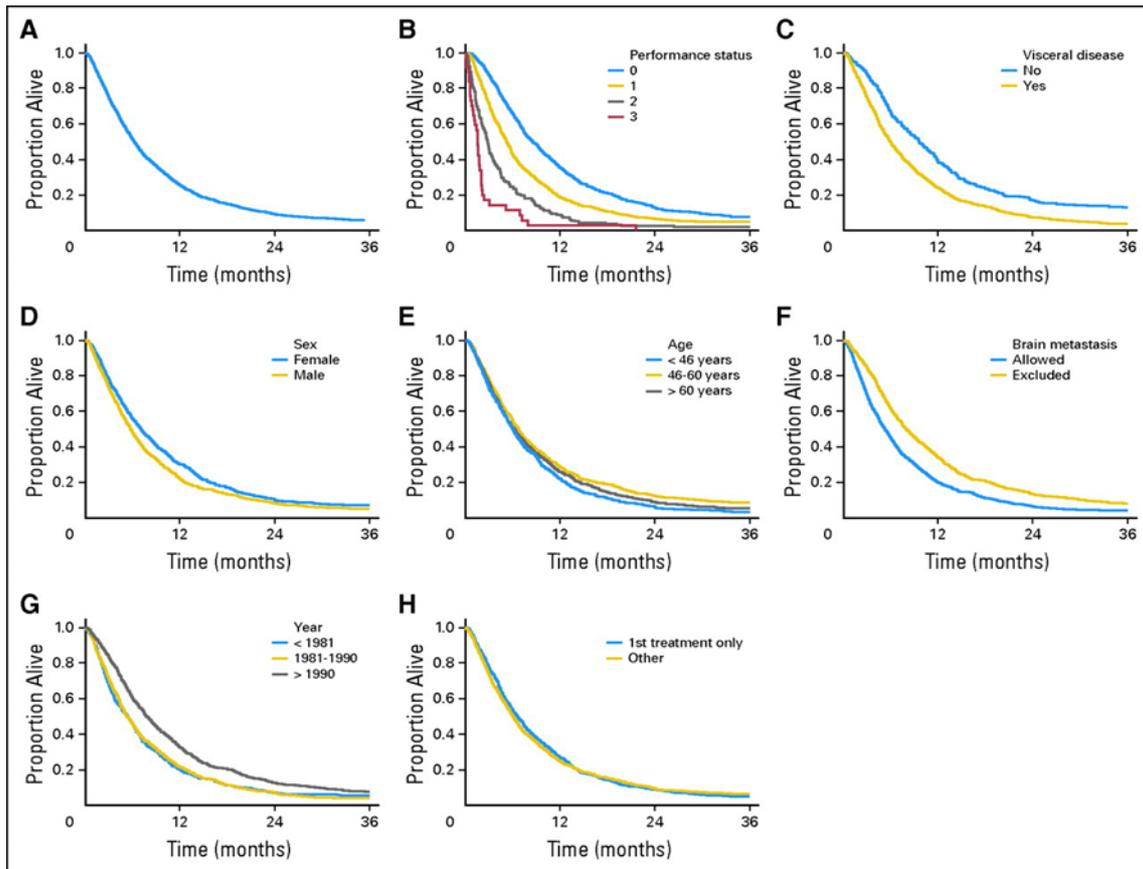


Abbildung 1: Gesamtüberleben (A) kategorisiert nach (B) Leistungsstatus, (C) Vorhandensein/Fehlen einer viszeralen Erkrankung, (D) Geschlecht, (E) Alter, (F) ob die Studie Patienten mit Hirnmetastasen ausschloss/zuließ, (G) Jahr des Studienabschlusses und (H) ob die Studie eine vorherige Behandlung ausschloss/zuließ [12].

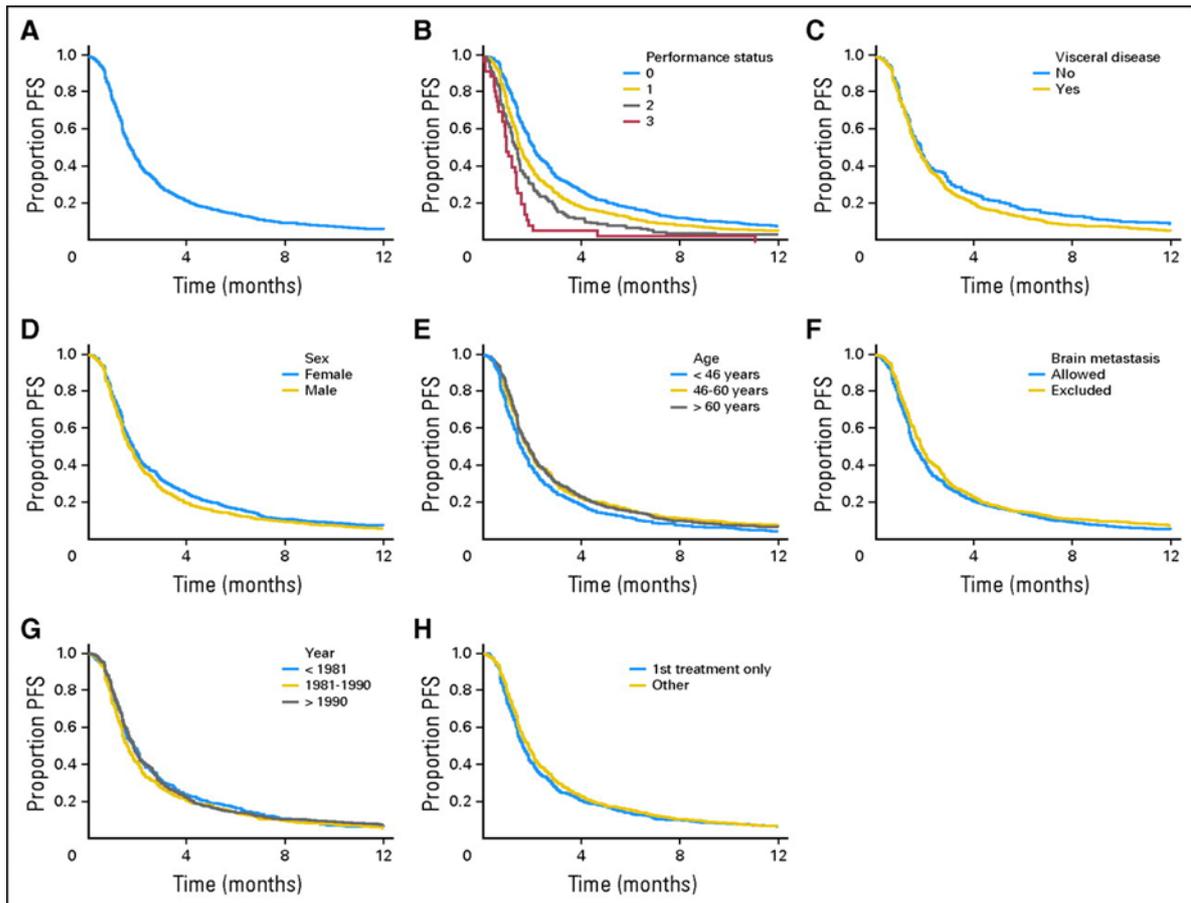


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) (A) kategorisiert nach (B) Leistungsstatus, (C) Vorhandensein/Fehlen einer viszeralen Erkrankung, (D) Geschlecht, (E) Alter, (F) ob die Studie Patienten mit Hirnmetastasen ausschloss/zuließ, (G) Jahr des Studienabschlusses und (H) ob die Studie eine vorherige Behandlung ausschloss/zuließ [12].

Um die Chancen dieser Patientengruppe zu verbessern, wurden systemische Therapien entwickelt mit dem Ziel, die Tumorlast zu vermindern und damit eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs und eine Reduktion der Symptome zu erreichen.

1.3.1 Chemotherapie

Bis zur Einführung der Immun- und zielgerichteten Therapien kam zur Verbesserung der Überlebenschancen für Patienten mit nicht resektablen Melanomen Chemotherapie zum Einsatz. Diese systemische medikamentöse Behandlung beruht auf der Wirkung, die Proliferation der Krebszellen zu verhindern (zytostatische Wirkung) oder die Zellteilung komplett einzustellen (zytotoxische Wirkung) und damit eine Lebensverlängerung zu erreichen sowie das Rückfallrisiko durch Vernichtung etwaiger noch zirkulierender Tumorzellen zu senken.

Zuerst wurde der Wirkstoff Dacarbazin für die Therapie eingesetzt mit einer Ansprechrate von 5-12% und durchschnittlicher Überlebensrate(mOS) von bis zu 9.1 Monaten [14].

Ergebnisse eines weiteren Behandlungsansatzes mit dem chemotherapeutischen Wirkstoff Fotemustin, welcher die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, wurde mit Dacarbazin Resultaten verglichen und zeigte eine verbesserte Ansprechrate (15.2% vs. 6.8%) und eine geringe Zunahme der Gesamtüberlebenszeit (7.3 vs. 5.6 Monate) [28].

Polychemotherapien mit verschiedenen Wirkstoffkombinationen (Cisplatin, Vinblastin, Dacarbazin, Carboplatin + Paclitaxel, Detorubicin) wurden eingesetzt und ergaben höhere Ansprechraten, aber keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur Monotherapie mit Dacarbazin [29-31] (Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Endpunktergebnisse verschiedener Studien

Studie	Stadium	Endpunkt	Resultat	Wirkstoff
	IV	mOS	7.3 m	Fotemustin vs. Dacarbazin
			5.6 m	
		ORR	15.2%	
			6.8%	
	IV	mOS	11.6 m	Dacarbazin
		ORR	5.5%	
	IV	RR	19.5%	Biochemotherapie CVD
			13.8%	
		mOS	9 m	
			8.7 m	

Derzeit besteht die prinzipielle Indikation zur systemischen Chemotherapie bei Versagen anderer Therapien in der palliativmedizinischen Behandlung, sowie in speziellem

Melanomsubgruppen (mukosales und uveales Melanom), die keine BRAF Mutation aufweisen und sehr schlecht auf Immuntherapie ansprechen [32].

Die geringe Wirksamkeit der Chemotherapie verbunden mit hohen Nebenwirkungen führte zu verstärkter Forschung nach weiteren Therapieoptionen. Durch detailliertere Kenntnisse der molekularen Pathogenese des Melanoms und der Abläufe der Immunreaktionen wurden seit 2011 neue Behandlungsansätze entwickelt, welche sich in 2 Klassen einteilen lassen: die Immuntherapien mit modulierenden Antikörpern (Anti-CTLA-4, Anti-PD 1) und die zielgerichteten Therapien mit Proteinkinase-Hemmern (BRAF- und MEK-Inhibitoren).

1.3.2 Immuntherapie

Die Entdeckung bestimmter Signalmoleküle an sogenannten Checkpoints auf der Oberfläche von T-Zellen führte zur Entwicklung neuer Therapiestrategien für metastasierende Melanome, unabhängig vom Vorliegen einer Mutation [33].

1.3.2.1 Wirkmechanismus

Tumorzellen können sich durch die Manipulation sogenannter Immun-Checkpoints an der Zelloberfläche mittels Ausbildung eines veränderten Oberflächenproteins z.B. PD L1 der körpereigenen Abwehr entziehen. Diese Checkpoints CTLA-4 und PD 1 regulieren normalerweise die Aktivität der T-Lymphozyten des Immunsystems, wobei CTLA-4 in der Lage ist die Aktivität der T-Zellen abzuschalten, was bei natürlich vorkommenden Autoimmunreaktionen vom Organismus genutzt wird, die Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen zu verhindern. Der PD1-Checkpoint kann dazu führen, dass Tumorzellen der körpereigenen Abwehr des Körpers entkommen, weil T-Zellen nicht mehr ausreichend in Funktion treten können. Der Wirkmechanismus wird im Einzelnen in Abbildung 3 dargestellt.

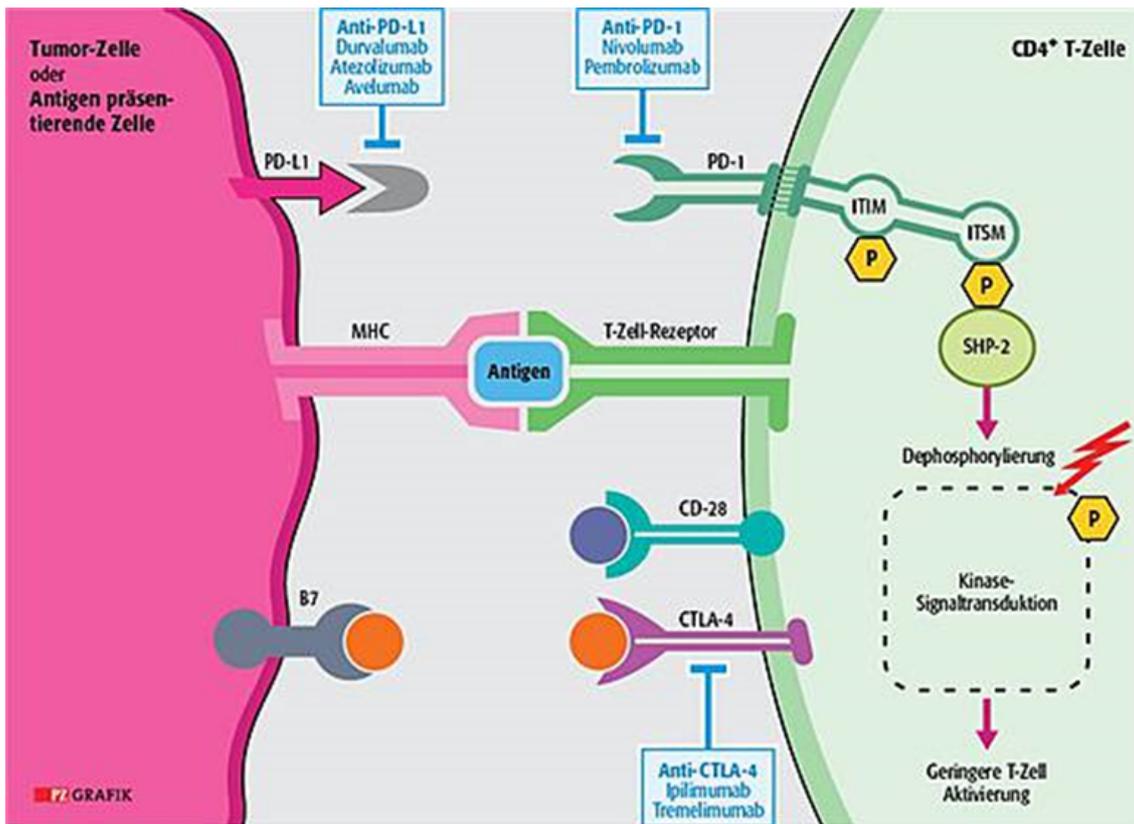


Abbildung 3: Molekulare Angriffspunkte von Checkpoint-Inhibitoren; bei malignem Melanom sind bislang nur Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab zugelassen. ITSM: immunoreceptor tyrosine-based switch motif; ITIM: immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; PD-1: programmed death 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; CD28: cluster of differentiation 28; MHC: major histocompatibility complex; SHP-2: Src homology 2 (SH2) domain containing non-transmembrane PTP; B7: B7 protein; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 adaptiert aus Spitzer et al. [34].

1.3.2.2 CTLA-4 Monotherapie

Im Jahr 2011 wurde als erstes Immuntherapeutikum Ipilimumab in Europa zur Behandlung fortgeschrittener Melanome Stadium IV zugelassen und damit neue Erfolgchancen für die Betroffenen eröffnet. Bei dieser Substanzklasse handelt es sich um einen Antikörper, der an das CTLA-4-Protein an der Oberfläche der toxischen T-Zelle bindet und durch dessen Blockade eine Antitumor-Immunantwort ermöglicht.

Durch die Einführung von Ipilimumab in die Therapie kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit metastasierendem Melanom. Als Monotherapie verabreicht war das durchschnittliche Gesamtüberleben 10.1 Monate, mit einem steigenden Gesamtüberleben der Ein-Jahresrate von 45.6% -39.3% und der Zwei-Jahresrate von 23.5%-24.2% [13, 35].

1.3.2.3 PD-1 Monotherapie

Seit 2014/2015 wurden mit Nivolumab und Pembrolizumab zwei weitere Checkpoint-Inhibitoren, die gegen das Rezeptorprotein PD-1 (Programmed Death 1) gerichtet sind, für die Behandlung der Stadium IV Melanome in Europa als Medikament zugelassen (Larkin et al. 2016). Jeder dieser beiden Antikörper bringt längere OS und PFS mit einem besseren Sicherheitsprofil als der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab [33, 36].

Im Vergleich zur Chemotherapie zeigt die PD-1-Immuntherapie anfangs eine vergleichbare, sich im Verlauf der Behandlung unterscheidende Lebensqualität zugunsten jener Erkrankten, die mit Antikörpern behandelt wurden [37].

1.3.2.3 Kombinierte Immuntherapie mit CTLA-4 und PD-1 Antikörpern

Um die Therapieerfolge für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom weiter zu steigern, wurden zunehmend Kombinationen der inhibitorischen Antikörper untersucht und in die klinische Anwendung eingeführt. Die Checkmate-067-Studie von 2015 vergleicht die Ergebnisse der Kombination aus CTLA-4-(Ipilimumab) und PD-1-(Nivolumab) Antikörpern mit den Daten nach der alleinigen Ipilimumab- oder Nivolumab-Behandlung [38].

Der Unterschied zwischen der kombinierten Behandlung verglichen mit der alleinigen Nivolumab Medikation ist weniger eindeutig ausgefallen. Die Differenz im Gesamtüberleben (OS) beträgt nach 2 Jahren 5% zu Gunsten der Kombination, nach 3 Jahren 6%, nach 4 Jahren 7% und nach 5 Jahren 8% [39]. Diese Unterschiede sind in dem 5-Jahres-Zeitraum nicht statistisch signifikant, können aber in den nächsten Jahren mit längerer Nachbeobachtungszeit signifikant werden.

Die Ergebnisse der wichtigsten Studien zur Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (einzeln oder in Kombination) sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur Untersuchung der PD-1-basierten Immuntherapie bei fortgeschrittenem Melanom

Studie	Checkmate 67	Checkmate 37	Checkmate 66	Keynote- 001	Keynote- 002	Keynote- 006
Referenz	[38, 40]	[41]	[33]	[42]	[43]	[44]
Wirkstoff	Nivo+Ipi	Nivo	Nivo	Pembro	Pembro	Pembro
Patientenanzahl	314	272	210	655	180	279
Anzahl BRAF- mutierter Tumore in %	32	22	0	24	24.4	35
ECOG>1,%	26	40	28.6	—	44.4	30
M1c,%	58	75	61	8	82.2	64
LDH>ULN,%	48	52	37.6	38	43.3	29
Follow up, Monate	>60	24	38.4	55	28	45.9
Median OS, Monate	NR	15.7	37.5	23.8	13.4	32.7
1-Jahres OS, %	73	58.9	—	—	53.7	—
2-Jahres OS, %	64	38.7	—	—	35.9	55.2
3-Jahres OS, %	58	—	31.2	—	—	48.1
4-Jahres OS, %	53	—	—	38	—	42.3
5-Jahres OS, %	52	—	—	34	-	38.7
Median PFS, Monate	11.5	3.1	5.1	8.3	2.9	8.4
1-Jahres PFS, %	50	—	—	—	22.1	—
2-Jahres PFS, %	41	—	—	—	16	32.7
3-Jahres PFS, %	39	—	32.2	—	—	28.8
4-Jahres PFS, %	37	—	—	25	-	23
5-Jahres PFS, %	36	—	—	21	—	—
ORR, %	58	27	42.9	41	22	42
CR/PR,%	22/36	27	40/50	16/25	—	13/29
Median DOR, Monate	Nr	31.9	NR	—	22.8	NR

Auftretende Nebenwirkungen, %	96	77	77.7	86	56.7	79
Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen, %	31	15	8.7	8	13.5	10
CTCAE Grad \geq 3 Nebenwirkungen, %	59	11	15	17	3.3	17

1.3.3 Zielgerichtete Therapie

Neue therapeutische Ansätze für die Behandlung des metastasierenden Melanoms brachte die Identifikation der Signalwege in der Melanomzelle und die Kommunikation der Immunzellen untereinander, wobei die Entdeckung des RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)-Signalwegs die entscheidende Rolle für die Verbesserung in der Melanom-Therapie spielte.

1.3.3.1 BRAF-Mutation und Wirkmechanismus der Proteinkinase-Inhibitoren

In gesunden Zellen kann dieser Signalweg unter physiologischen Bedingungen aktiviert werden und Zellteilung und Vermehrung steuern. Die Aktivierung wird durch Phosphorylierung verschiedener Komponenten erreicht und mit Hilfe negativer Feedbackmechanismen wird in der gesunden Zelle eine Daueraktivierung verhindert.

Mehrere Mutationen im Proteinkinase-Signalweg sind für die Krankheitsentwicklung des Melanoms von Bedeutung, somit zeigt dieser Hautkrebs eine ungleiche genetische Struktur. Bereits im Jahr 2002 wurde von Davies et al. veröffentlicht, dass etwa die Hälfte aller Melanom-Erkrankungen eine aktivierte Mutation im Gen für die BRAF-Kinase aufweist, welche ein zentrales Element des MAPK-Signaltransduktionswegs bildet. Besteht eine solche Mutation, wobei die häufigste die BRAF-V600E-Mutation ist, gibt es keine negative Rückkopplung im MAPK-Signalweg. Die verstärkte BRAF-Kinaseaktivität bewirkt eine Phosphorylierung von MEK Kinase, was zu einer weiteren Aktivierung der Reaktionskaskade führt.

Der MAPK-Signalweg bleibt somit dauerhaft aktiv und vermehrte Zellteilung und unkontrolliertes Überleben der Melanomzellen sind die Folge.

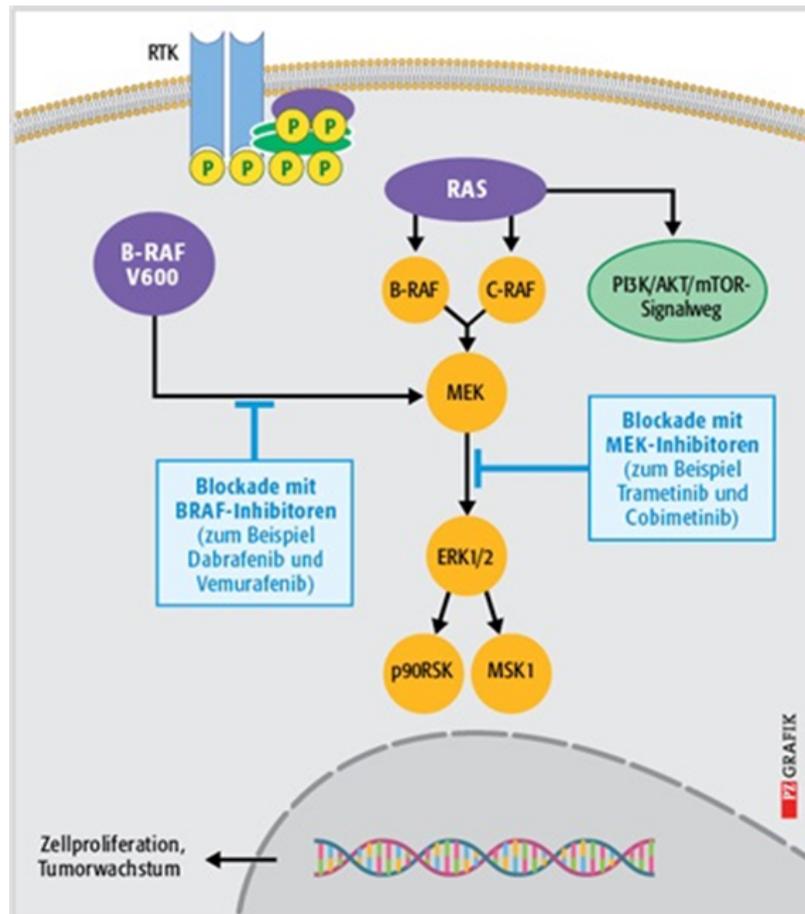


Abbildung 4: Intrazelluläre Signaltransduktionswege, ausgehend von membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) an der Tumorzelle: Die Proteine BRAF und MEK sind wichtige Bestandteile des RAS-RAF-Signalwegs. Mutationen können den Signalweg überaktivieren, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. BRAF- und MEK-Inhibitoren greifen hier ein und hemmen Überleben und Differenzierung der Tumorzelle (adaptiert aus Spitzer et al. [34]).

1.3.3.2 BRAF-Inhibitor-Monotherapie und BRAF-MEK-Kombinationstherapie

Infolge dieser zellbiologischen Erkenntnisse wurde versucht, mutationsspezifische Inhibitoren für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zu entwickeln [45] und 2011 wurde der BRAF-Inhibitor „Vemurafenib“ als erster Wirkstoff für die sogenannte zielgerichtete Therapie (Targeted Therapy TT) in Europa zugelassen [14, 46]. Seitdem gehören Proteinkinase-Inhibitoren zur Standardtherapie für Patienten mit metastasierendem BRAF-mutierten Melanom. Diese systemische Therapie führt zur Unterbrechung der Signalkette und bremst damit das unkontrollierte Tumorwachstum.

Weitere BRAF-Inhibitoren wurden in den folgenden Jahren mit „Dabrafenib“ und „Encorafenib“ in Europa zugelassen [47]. Durch die Kombination dieser Wirkstoffe mit den MEK-Inhibitoren „Cobimetinib, Trametinib und Binimetinib“, welche den

Signalweg an einer anderen Stelle in der Reaktionskaskade blockieren und so ebenfalls die Proliferation hemmen, wurden weitere Therapieoptionen geschaffen [15, 46-54]. Es zeigt sich, dass die Kombination des BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor der Monotherapie mit BRAF-Inhibitor überlegen ist [15, 50, 55-57], die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren führt anders als bei Immuntherapien [58] oder Chemotherapien nicht zu einer Verschlechterung des Nebenwirkungsprofils und macht die zielgerichtete Kombinationstherapie zu einer akzeptablen Anwendung.

Zurzeit stehen drei Kombinationspaare von BRAF- und MEK-Inhibitoren zur Behandlung zur Verfügung, Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib+Cobimetinib, Encorafenib+Binimetinib, die Ergebnisse der wichtigsten Studien sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

In der COMBI-d-Studie waren randomisiert Patienten mit unbehandeltem BRAF-mutiertem Melanom mit Dabrafenib/Trametinib oder mit Dabrafenib/Placebo behandelt worden [49].

Die COMBI-v-Studie verglich die Erstlinientherapie der Kombination Dabrafenib und Trametinib mit dem anderen zugelassenen BRAF-Inhibitor Vemurafenib als Monotherapie [59].

In der co-BRIM-Studie wurden ebenfalls randomisiert nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-mutiertem fortgeschrittenem Melanom entweder mit der Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib oder Vemurafenib zusammen mit Placebo behandelt. Die Kombination BRAF+MEK-Inhibitor erbrachte wiederum eine signifikante Verlängerung von medianem Gesamtüberleben von 22,5 gegenüber 17,4 Monaten und progressionsfreiem Überleben von 12,3 gegenüber 8,8 Monaten. Die Ansprechrate erhöhte sich von 50% auf 70% [60].

Schließlich wurden in der COLUMBUS-Studie randomisiert für mehr als 550 Patienten die Ergebnisse der Kombination aus BRAF-Inhibitor Encorafenib mit MEK-Inhibitor Binimetinib der Monotherapie aus Encorafenib bzw. Vemurafenib verglichen [61].

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur kombinierten zielgerichteten Therapie mit BRAF- plus MEK-Inhibitor bei BRAF-mutiertem fortgeschrittenem Melanom.

Studie	COMBI-d	COMBI-v	CoBRIM	COLUMBUS
Referenz	[49]	[59]	[60]	[61]
Wirkstoffe	D + T	D + T	V + C	E + B
Patientenanzahl je Studienarm	21	352	247	577
ECOG > 1, %	27	29	24	29
M1c, %	67	63	59	64
LDH > UL N, %	36	34	46	29
Follow-up, Monate	>36.0	23	21.2	36.8
Median OS, Monate	25,1	26.1	22.5	33.6
1-Jahres OS, %	74	73	74.5	76
2-Jahres OS, %	52	53	49.0	58
3-Jahres OS, %	44	45	38.5	47
4-Jahres OS, %	37		34.7	39
5-Jahres OS, %	34		-	-
Median PFS, Monate	11.0	12.1	12.3	14.9
1-Jahres PFS, %	-	-	-	56
2-Jahres PFS, %	30	30	-	37
3-Jahres PFS, %	22	24		29
4-Jahres PFS, %	21		-	-
5-Jahres PFS, %	19		-	-
ORR, %	69	67	70	64
CR/PR, %	16/53	19/48	16/54	13/51
Median DOR, Monate	12	13.8	13.0	18.6

Auftretende Nebenwirkungen, %	97	99	99	98
Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen, %	14	16	13	15
CTCAE Grad \geq 3 Nebenwirkungen, %	48	57	77	64

1.3.3.3 Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie

Die häufigste Nebenwirkung unter zielgerichteter Therapie ist Fieber, welches etwa bei der Hälfte der Patienten unter einer Behandlung mit Dabrafenib+Trametinib auftritt, wobei es bei etwa 5% der Patienten vom Grad 3 ist und auch den häufigsten Grund für Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüche bei dieser Therapie darstellt [55, 56, 62, 63]. Außerdem treten folgende Nebenwirkungen unter Dabrafenib/Trametinib häufig auf: Fatigue (35%), Übelkeit (30–35%), Kopfschmerzen (30%), Schüttelfrost (30–31%), Diarrhö (24–32%), Arthralgien (24%), Hautausschläge (22–23%) und Hypertonus (22%) [55, 56, 62, 63].

Bei der Behandlung mit Vemurafenib+Cobimetinib ist die Sachlage etwas verändert und Fieber tritt nur etwa halb so häufig auf wie unter Dabrafenib+Trametinib (26%, bei 2% der Patienten vom Grad 3 [60, 64]. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind für die zur Verfügung stehenden Wirkstoffkombinationspaare aus den Studien CoBRIM, COLUMBUS, Combi-d und Combi-v, in der folgenden Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

	Vemurafenib und Cobimetinib (CoBRIM [60]) n=247				Encorafenib und Binimetinib (COLUMBUS [61]) n=192				Dabrafenib und Trametinib [49] n=211				Dabrafenib und Trametinib (gepoolte Analyse COMBI-d [49] und COMBI-v [59]) n= 559					
	Aufgelistet sind die häufigsten UAW, die in ≥ 20% der Patienten auftraten																UAWs in ≥ 10% der Patienten	UAWs, die zum Abbruch geführt haben
	Alle Grade		Grad ≤ 3		Alle Grade		Grad ≤ 3		Alle Grade		Grad ≤ 3		n	%	n	%		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n					%	n
Gesamt	241	98	147	60	98	51	58	30	97	46	48	23	548	98				
Haut und subkutanes Gewebe																		
Arzneimittlexamtheme	179	73	42	17	24	13	1	< 1	27	13	< 1	0,4	139	25				
Alopezie	41	17	1	< 1	14	7	0	0	9	4	< 1	0,4	-	-				
Pruritus	49	20	3	1	14	7	0	0	15	7	0	0	58	10				
Hyperkeratosen	25	10	1	< 1	14	7	1	< 1	7	3	0	0	-	-				
Xerosis cutis	38	15	2	< 1	14	7	0	0	19	9	0	0	54	10				
Akneiforme Dermatitis	34	13	6	2	3	2	0	0	17	8	0	0	-	-				
Hand-Fuß-Syndrom	5	2	0	0	9	5	0	0	13	6	1	< 1	-	-				
Photosensitivität	84	34	3	3	5	3	1	< 1										
Muskelgewebe																		
Arthralgien	94	38	6	3	26	14	1	< 1	26	12	6	3	149	27				
Konstitutionelle UAWs																		
Fatigue	91	37	11	5	29	15	2	1	39	18	2	0,9	187	33				
Periphere Ödeme	34	14	1	< 1	N R				22	11	< 1	0,4	96	17	3	< 1		
Pyrexie	71	29	3	1	18	9	4	2	59	30	7	3	323	58	21	4		
Schüttelfrost	25	10	0	0	N R				32	15	< 1	0,4	185	33	3	< 1		
Husten	23	9	1	< 1	N R				22	10	< 1	0,4	127	23				
Gastrointestinale Störungen																		
Nausea	105	43	3	1	41	21	2	1	36	17	< 1	0,4	201	36				
Diarrhö	150	61	16	7	36	18	3	2	31	15	0	0	185	33				
Erbrechen	N R				30	16	2	1	26	12	< 1	0,4	16173	2913				
Obstipation	N R		N R		N R		N R											
Neurologische UAWs																		
Kopfschmerzen	44	18	1	< 1	22	12	2	1	34	16	< 1	0,4	178	32				
Neoplasien																		
Hautpapillome	4	2	3	1	6	3	0	0	2	0,9	0	0	-	-				
Kutanes Plattenepithelkarzinom	10	4	9	4	4	2	0	0	8	4			-	-				
Laborbefunde																		
Alaninaminotransferase erhöht (GPT)	65	26	28	11	13	7	6	3	20	10	4	2	80	14	7	1		
Aspartataminotransferase erhöht (GOT)	60	24	22	9	13	7	6	3	22	11	6	3	74	13	4	< 1		

Kardiale UAWs																
Hypertonie	N R				11	6	6	3	2 5	12	0	0	161	29		
Abnahme der LVEF	29	12	5	2	8	4	2	1	9	4	3	1	-	-	17	3
Ophthalmologische UAWs																
Verschwommensehen	28	11	0	0	N R		N R		4	2	0	0	-	-		
Chorioretinopathie	67	27	7	3	13	7	2	1	1	<1	0	0	-	-		

1.3.4 Resistenzmechanismen gegen Immun- und zielgerichtete systemische Therapien

Für Patienten mit metastasierendem Melanom Stadium IV brachte die Behandlung mit zielgerichteter Therapie (BRAF+MEK-Inhibitoren) wie auch Immuntherapie (Immun-Checkpoint-Antikörpern) eine entscheidende Verbesserung seit der Zulassung. Diese neuen Medikamente können einzeln oder in Kombination durch unterschiedliche Wirkmechanismen das Gesamtüberleben deutlich erhöhen. Für eine beträchtliche Anzahl dieser Patienten beeinflusste und minderte die Resistenzentwicklung gegen die verwendeten Medikamente das Ergebnis.

1.3.4.1 Resistenzmechanismen gegen Checkpoint-Antikörper

Hinsichtlich der Immuntherapie sind die Mechanismen der Resistenz eng mit den einzelnen Stufen der Immunantwort verbunden, ihrer Komplexität nach sind sie bisher noch nicht vollständig verstanden. Man erkennt 3 Phasen im Voranschreiten des Tumorwachstums unter Immunüberwachung, zunächst die Eliminationsphase, dann die Gleichgewichtsphase und schließlich die immunologische Escape-Phase [65]. Überstehen die Krebszellen die ersten beiden Phasen und entkommen auch einem kompetenten Immunsystem, wachsen sie weiter und bauen in der immunologischen Escape-Phase eine immunsuppressive Mikroumgebung um den Tumor [66].

Resistenzentwicklung findet sich bei der Hälfte der Antikörper-behandelten Patienten, bei PD-1-Inhibitoren 40% bis 65 % [33, 38], bei CTLA-4-Antikörpergabe liegt nach Hodi et al. 2010 die Resistenz noch höher. Dagegen sind bei Kombinationsbehandlung mit PD 1- und CTLA-4-Antikörpern mit ca. 23% Primärresistenz die Patientenbenefits günstiger [38, 40], was aber bei fast 50% mit höhergradigen unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht [38, 67-69] und Änderung im Therapieregime erfordert.

1.3.4.2 Resistenzmechanismen gegen Kinase-Inhibitoren

Bereits 2012 mit der Zulassung des BRAF-Inhibitors Vemurafenib übertrafen die Ergebnisse für Patienten mit BRAF-mutiertem fortgeschrittenem Melanom alle

Erwartungen. Bei 26 von 32 Patienten kam es zu deutlicher Rückbildung der Tumoren inklusive der Metastasen, bei manchen sogar zu vollständiger Remission [70]. Der Erfolg hielt häufig nicht lange an und nach 7 bis 11 Monaten führte Resistenz-Entwicklung zu erneutem Wachstum von Tumorzellen, bei anderen Patienten zu einem Rückfall nach erfolgreichem Abschluss der Ein-Jahres-Therapie.

Ähnlich der Antikörpertherapie entwickelt sich bei einer signifikanten Anzahl an Patienten Resistenz gegen die zielgerichtete Therapie, die gesamte Komplexität ist noch nicht vollständig geklärt, es ist hilfreich, die inzwischen identifizierten Resistenzmechanismen in 3 Kategorien einzuteilen, obwohl sich die zellulären Signalwegsveränderungen überlagern:

- 1) die primäre, auch „intrinsische Resistenz“ genannt, wobei die Antwort auf die Therapie von Anfang an ausbleibt (Non-Responder). Diese Patienten profitieren am wenigsten von der Therapie. Die primäre Resistenz auf BRAF-Inhibitoren ist hauptsächlich verknüpft mit Reaktivierung der Reaktionskaskade im MAPK-Signalweg, sichtbar im Verlauf des Stagings der ersten 3 Therapiemonate [71, 72].
- 2) die sekundäre oder erworbene Resistenz hat den größten Anteil und führt mit MAPK-Signalweg Reaktivierung nach einer Zeit der erfolgreichen Tumorrückbildung z.B. durch BRAF-splice-Varianten oder sekundäre Mutation in den Genen der Signalwegproteine NRAS oder MEK [73] zu Therapiemisserfolgen. Auch Aktivierung alternativer Signalwege kann eine zu Anfang effektive Inhibitortherapie ineffektiv werden lassen [74, 75].
- 3) die adaptive Resistenz, wobei sich zu Anfang eine Therapiewirkung zeigt, es dann aber innerhalb geringer Behandlungszeit zu frühzeitig einsetzender Resistenz kommt [73].

Um die Resistenzbildung hinauszuzögern, bildet die Kombinationstherapie mit BRAF+MEK-Inhibitoren, wie die Combi-d Studie und die Combi-v Studie zeigen, eine Möglichkeit. Da jedoch auch die kombinierten zielgerichteten Therapien Resistenzentwicklung nur ungenügend vermeiden können und eine zunehmende Toxizität eintreten kann, wird weiter in unterschiedlichen Studien an effektiven Behandlungsstrategie gearbeitet.

1.3.5 Übersicht der zugelassenen Therapiesubstanzen

Die bis 2010 genutzten Behandlungsmöglichkeiten für das metastasierende Melanom erreichten nur äußerst geringen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine Übersicht über die seit 2011 eingeführten neuen Wirksubstanzen der Antikörper- und Kinaseinhibitoren zur systemischen Therapie zeigt die Tabelle 12.

Tabelle 12: Übersicht über die seit 2011 eingeführten neuen Wirksubstanzen der Antikörper- und Kinaseinhibitoren zur systemischen Therapie

Wirkstoffname	Wirkmechanismus	Indikation	EMA-Zulassung
Art der Therapie: Immuntherapie (Checkpoint-Inhibition)			
Ipilimumab	Anti-CTLA-4-Antikörper	Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen	2011
Nivolumab	Anti-PD-1-Antikörper	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom	Monotherapie 2015 Kombination 2016
Pembrolizumab	Anti-PD-1-Antikörper	Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen	2015
Art der Therapie: Zielgerichtete Therapie			
Dabrafenib	BRAF-Inhibitor	Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom	Monotherapie 2013 Kombination 2015
Encorafenib	BRAF-Inhibitor	In Kombination mit Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Kombination 2018
Vemurafenib	BRAF-Inhibitor	Monotherapie oder in Kombination mit	Monotherapie 2012

		Cobimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom	Kombination 2015
Trametinib	MEK-Inhibitor	Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom	Monotherapie 2014 Kombination 2015
Binimetinib	MEK-Inhibitor	In Kombination mit Encorafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Kombination 2018
Cobimetinib	MEK-Inhibitor	In Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem fortgeschrittenem Melanom	2015

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die in der letzten Dekade gewonnenen Erkenntnisse der Signalwege der Melanomzelle sowie die Funktion des Immunsystems in der Tumorzellkommunikation eröffneten neue Behandlungsmöglichkeiten mit Immun- und zielgerichteten Therapien für Patienten mit metastasierender Erkrankung im Stadium IV. Die Identifikation des Ablaufs des intrazellulären Signaltransduktionsweges RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) wird als entscheidender Schritt für die Weiterentwicklung der Melanomtherapie angesehen. Bei etwa 40-60% aller Melanompatienten liegt eine aktivierende BRAF-Mutation (meist BRAF V600E) vor, die zu einer erhöhten Proliferation und Überlebensrate der Krebszelle führt [45]. Der Einsatz von Medikamenten zur Beeinflussung dieses gestörten Signalwegs führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS). Neuere Studien zeigen Überlebensraten von 34% fünf Jahre nach Beginn einer solchen Therapie bei therapie-naiven Patienten mit metastasiertem Melanom [49].

Dennoch bleiben eine Reihe von Fragen unbeantwortet. Zum Beispiel gibt es noch wenig Ergebnisse aus klinischen Studien, welche die sequenzielle Verabreichung von zielgerichteter Therapie und Antikörpertherapie bewerten. Es ist noch nicht bekannt, ob Patienten mit BRAFV600-Mutation primär mit zielgerichteter Therapie (TT) oder Antikörpertherapie (IT) behandelt werden sollten. Es ist immer noch umstritten, ob eine Zweitlinientherapie mit TT nach IT und eine Zweitlinientherapie mit IT nach TT effektiv sind. Unbeantwortet ist auch, ob eine Zweitlinienimmuntherapie nach Progression unter Erstlinienantikörpertherapie wirksam ist und welchen Effekt eine nochmalige Behandlung mit zielgerichteter Therapie zeigt, wenn es unter Erstlinie TT zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragestellungen beantworten:

1. Was sind die Baseline Charakteristika des Gesamtkollektivs der Patienten mit metastasierendem Melanom im Stadium IV? Wie unterscheiden sich diese Charakteristika bei Patienten mit BRAFV600-Mutation und BRAF-Wildtyp?
2. Welche Charakteristika zeichnen Patienten aus, die mit einer der folgenden systemischen Therapien in der Erstlinie behandelt werden: PD-1-Monotherapie, kombinierte Immuntherapie PD-1+CTLA-4, CTLA-4-Monotherapie, BRAF-Monotherapie oder zielgerichteter Kombitherapie mit BRAF+MEK-Inhibitoren?

3. Was ist das mediane Gesamtüberleben (mOS) von Patienten, die in der Erstlinientherapie mit der kombinierten Antikörpertherapie (PD-1 Nivolumab plus CTLA-4 Ipilimumab), einer PD-1-Monotherapie, CTLA-4-Monotherapie (Ipilimumab), BRAF-Monotherapie oder einer kombinierten zielgerichteten Therapie (BRAF+MEK) behandelt wurden?

4. Welchen Einfluss haben die Zweitlinientherapien auf das Überleben?

Die Zweitlinientherapien wurden vor allem bei den Patienten eingesetzt, die unter der Erstlinientherapie eine Progression der Krankheit zeigten. Es werden in der Studie folgende sequenzielle Therapien untersucht: IT/TT, TT/IT, IT/IT, TT/TT.

5. Lassen sich eindeutige Charakteristika als prognostische Faktoren für Patienten identifizieren, die von bestimmten Mono-, Kombi- oder sequenziellen Therapien profitieren, um für zukünftige Erkrankte mit fortgeschrittenem Melanom die passende Therapieoption mit bester Wirksamkeit auszuwählen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenerhebung und Klassifikation der Variablen

Für diese Studie ist eine Genehmigung durch die lokale Ethikkommission der Fakultät für die Datenanalyse vorhanden unter der Genehmigungsnummer 572/2019BO2.

Es wurden Daten aus dem Zentralregister für maligne Melanome (ZRMM) in Deutschland zur Studie genutzt, welches 1983 neu von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsamt angelegt wurde und seitdem in Tübingen (in der Onkologischen Dermatologie) geführt wird. Dieses Patientenregister dokumentiert aktuelle Aufzeichnungen von Melanompatienten aus 89 Kliniken und Praxen, die im Gegenzug einmal jährlich umfangreiche Auswertungen rückversandt bekommen. Die Aufzeichnungen des ZRMM enthalten Angaben zur Erstdiagnose des Tumors genauso wie zum weiteren Verlauf der Krankheit, zum Datum der letzten Kontrolle bzw. das Todesdatum.

In die Studie wurde ein Gesamtpatientenkollektiv von 1046 Patienten aufgenommen die von Januar 2011 bis Dezember 2018 in der Abteilung Dermatologie der Universitätsklinik Tübingen mit einem Melanom Stadium IV in das ZRMM dokumentiert wurden, somit betrifft dies Patienten mit Erstdiagnose Stadium IV sowie die im Lauf des Untersuchungszeitraums in das Stadium IV fortgeschritten sind. Der Abschluss der Datenerhebung ist Oktober 2020. Ein Fokus der Analyse sollte dabei auf Patienten liegen, welche eine BRAF V600 Mutation aufweisen und mit systemischer Therapie behandelt wurden, unabhängig der Reihenfolge.

Die notwendigen Angaben für jeden Teilnehmer der Studie wurden aus der Patientendatenbank mit Arztbrief und Befund-Dokumentationen der Uni Tübingen (SAP ISH GUI for Windows, Copyright 1993-2004) und der Datenbank der ZRMM der DDG gewonnen.

Da das Zentralregister für maligne Melanome keine Details zu den erfolgten systemische Therapien, Therapieansprechen, bestes Gesamtansprechen (best overall response BOR), Progression und Zeitpunkt der Progression während der systemischen Therapie enthält, wurde ein zweites Register angelegt, welches diese Informationen erfasst. Die Daten aus dem klinischen Informationssystem wurden für jeden teilnehmenden Melanompatienten

in einer standardisierten Form mit einer Open-Source-Software, Epi Info, wiederangelegt. Diese Datei mit Therapiedokumentation wurde mit der ZRMM Datei verknüpft.

Die Angaben wurden in einer SPSS Tabelle verwaltet und nach folgenden Kriterien statistisch ausgewertet: Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose (TNM Stage), Datum der Stadium IV Diagnose, Mutationsstatus, Blutparameter LDH und Protein S100 (Tumormarker). Weiterhin statistisch erfasst wurden Art, Beginn und Ende der systemischen und lokalen Therapien, die radiologische Diagnostik mit Anzahl der Organmetastasen, das Vorhandensein von Hirnmetastasen und/oder Lebermetastasen, bestes Ansprechen (BOR) auf die Behandlung und den Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bzw. des Todes.

2.2 Statistische Methoden

Zunächst wurden deskriptive statistische Analysen der Patientencharakteristika mit Hilfe von Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen und Diagrammen für das Gesamtkollektiv und anschließend für die definierten Untergruppen durchgeführt. Mittelwert, Medianwert und Standardabweichung wurden für bestimmte Variablen berechnet.

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde das OS in Überlebenskurven dargestellt und Unterschiede mit dem Log-Rank-Test für die statistische Signifikanzprüfung getestet. Der p-Wert von „0.05“ wurde als statistisch signifikant gewertet. Des Weiteren führten wir eine deskriptive Analyse der systemischen Therapien durch und beschrieben im Einzelnen deren Wirksamkeit in diesem Zusammenhang.

Bezüglich der Subgruppen wurden die Unterschiede zwischen den Patientengruppen und Therapie-Sequenzgruppen (IT/TT, TT/IT, IT/IT, TT/TT) mit einer univariaten Analyse durch den Pearson-Chi-Quadrat Test ausgewertet. Der Pearson-Chi-Quadrat Test ermöglicht es zu analysieren, ob die zu testenden Gruppen homogen sind oder nicht und ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den ausgewerteten Gruppen gibt.

Die statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und dem PRISM Programm (GraphPad Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA) durchgeführt. Das Ansprechen wurde nach

den Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST) bewertet .

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs

Im Beobachtungszeitraum von Januar 2011 bis Oktober 2020 wurden 1046 Patienten, die ein Melanom im Stadium IV entwickelt hatten, in die Studie eingeschlossen. Das Gesamtkollektiv (n=1046) umfasste 56% Männer 44% Frauen, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Stadium IV Diagnose betrug 65 (IQR (interquartile range) [53.0-75.0]) Jahre. Die Follow-up Time ist der Zeitraum zwischen der Melanom Stadium IV Diagnoseerhebung und dem Tod oder dem letzten Kontakt.

Für die Auswertung wurde als erstes Kriterium das Patientenalter genauer betrachtet, es reichte von 19 Jahren (Minimum) bis 95 Jahren (Maximum) mit einer Standardabweichung von 14,5 Jahren.

Die Einteilung erfolgte in 4 Altersgruppen, dargestellt in

Tabelle 13 mit 272 Erkrankten in der jüngsten Altersklasse bis 53 Jahren, 265 Patienten zwischen 54-65 Jahren, 264 Patienten zwischen 65-75 Jahren und 245 Patienten älter als 75 Jahren. Somit umfassten die einzelnen Altersgruppen ähnliche Patientenzahlen.

Als weitere prognostische Faktoren wurden Blutergebnisse der Werte von LDH und S100 herangezogen. Ein Drittel von 905 Patienten mit Melanom Stadium IV zeigte am Behandlungsbeginn erhöhte Spiegel des LDH-Enzyms, ca. 10 Prozent davon sogar zweifach erhöhte LDH-Werte. Bei 141 (13,5%) Patienten des Gesamtkollektivs waren keine LDH-Werte dokumentiert, sie wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Hinsichtlich des Tumormarker S100 fand sich bei ca. 54% von 898 Patienten ein erhöhter Blutwert, bei einem Drittel dieser Patienten sogar ein zweifach erhöhtes Ergebnis. Für 157 Patienten (15%) fehlte die Dokumentation.

Als weiteres wichtiges Patientencharakteristikum wurde schließlich die Mutation im BRAF-Gen bestimmt, bei einem Fünftel der Patienten (19,9%) des Gesamtkollektivs fehlte die Angabe dazu. In unserer Studie hatten 396 Patienten (38%) die BRAFV600-Mutation und 439 Patienten (42,1%) waren BRAF-Wildtyp.

Tabelle 13: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	272	26,0	26,0	26,0
	54-65	265	25,3	25,3	51,3
	66-75	264	25,2	25,2	76,6
	>75	245	23,4	23,4	100,0
	Gesamt	1046	100,0	100,0	

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	590	56,4	56,4	56,4
	weiblich	456	43,6	43,6	100,0
	Gesamt	1046	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	569	54,4	62,9	62,9
	Erhöht	244	23,3	27,0	89,8
	2x Erhöht	92	8,8	10,2	100,0
	Gesamt	905	86,5	100,0	
Fehlend	System	141	13,5		
Gesamt		1046	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	408	39,0	45,9	45,9
	Erhöht	193	18,5	21,7	67,6
	2x Erhöht	288	27,5	32,4	100,0
	Gesamt	889	85,0	100,0	
Fehlend	System	157	15,0		
Gesamt		1046	100,0		

BRAF Mutation		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	BRAF_wt	439	42,0	42,0	42,0
	BRAF_mut	396	37,9	37,9	79,8
	Fehlend	211	20,2	20,2	100,0
	Gesamt	1046	100,0	100,0	

3.2 Patientencharakteristika unter Beachtung des BRAF-Status und Gruppenvergleich

Im Folgenden wurde aus dem Gesamtkollektiv die Gruppe mit der BRAF V600 Mutation charakterisiert und im Vergleich zu den Patienten vom BRAF- Wildtyp betrachtet. Den BRAF-Status der Mutation zeigten 396 Patienten, 439 waren BRAF-Wildtyp. Bei Betrachtung der Altersstruktur erkennt man einen deutlichen Unterschied zwischen den BRAFV600-mutierten und den BRAF-Wildtyp-Patienten. Die Gruppe der BRAFV600 Mutationsträger war hochsignifikant jünger, 40,7% dieser Erkrankten waren jünger als 54 Jahre, bei den BRAF-Wildtyp-Patienten gehörten nur 15,4% zu dieser Altersrange. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied, Wildtyp zu Mutante für Frauen 44,2% zu 42,9% und Männer 55,8% zu 57,1%.

Für die Laktatdehydrogenase vor Therapiebeginn zeigte das Verhältnis sowohl für die erhöhten (28,5% zu 25,5%) als auch die zweifach-erhöhten Werte (8,8% zu 10,9%) bei BRAF-Wildtyp und BRAF-mutierten Patienten keine signifikante Differenz.

Im Gegensatz dazu führte die Auswertung des Protein S100 zu signifikantem Resultat, einfach erhöhte Werte waren zwar mit einem Anteil von 21,4% identisch für Wildtyp und Mutante, zweifach erhöhte Werte verhielten sich deutlich unterschiedlich mit 21,4% Wildtyp zu 38,6% Mutante.

Der BRAF Status der Melanom IV Patienten spielt für die prognostischen Faktoren eine Rolle.

Tabelle 14: Patientencharakteristika entsprechend dem BRAF-Status und Vergleich der beiden Gruppen unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests

Geschlecht		männlich	weiblich	Gesamt
Pearson-Chi-Quadrat = 0,713				
BRAF Mutation	BRAF_wt	245	194	439
	BRAF_mut	226	170	396
Gesamt		471	364	835

Altersgruppen		bis 53	54-65	66-75	>75	Gesamt
Pearson-Chi-Quadrat < 0,001						
BRAF mutation	BRAF_wt	68	106	134	131	439
	BRAF_mut	161	112	71	52	396
Gesamt		229	218	205	183	835

Grundwert LDH		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Gesamt
Pearson-Chi-Quadrat = 0,50					
BRAF Mutation	BRAF_wt	235	107	33	375
	BRAF_mut	216	87	37	340
Gesamt		451	194	70	715

Grundwert S100		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Gesamt
Pearson-Chi-Quadrat = 0,032					
BRAF Mutation	BRAF_wt	180	79	110	369
	BRAF_mut	133	71	128	332
Gesamt		313	150	238	701

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung entsprechend dem BRAF-Status im Vergleich.

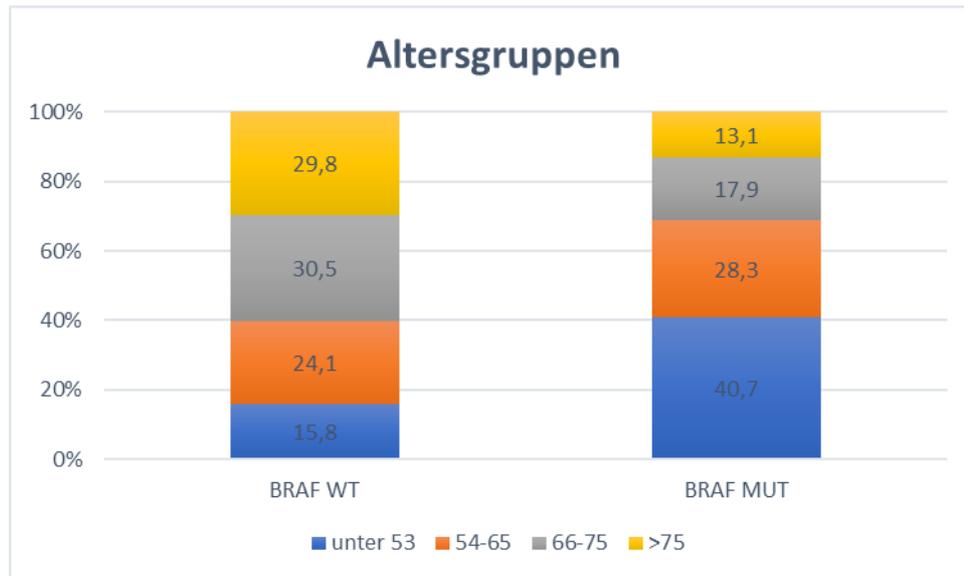


Abbildung 5: Altersgruppenverteilung entsprechend dem BRAF-Status

3.3 Patientencharakteristika des Teilkollektivs mit Erstlinien BRAF-Monotherapie

Zu diesem Subkollektiv zählten 92 Patienten, die zu 100% die BRAF-Mutation als Voraussetzung für die Behandlung mit TT-Monotherapie besitzen, 58% männliche und 42% weibliche Patienten. Dieses Geschlechterverhältnis entspricht dem im Gesamtkollektiv. Diese Melanom Stadium IV Erkrankten bilden die Gruppe mit der jüngsten Population, 75% sind jünger als 65 Jahre, 45,7% sogar jünger als 53 Jahre.

Von diesen 92 Patienten zeigt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ca. ein Drittel erhöhte LDH-Werte und etwa 10% sogar 2-fach erhöhte LDH-Werte. Für den Tumormarker Protein S100 liegen bei circa 70% der Patienten in der Baseline erhöhte Werte vor, bei 47,4% sogar 2-fach erhöhte Werte. Diese Ergebnisse fallen etwas höher aus als die für das Gesamtkollektiv ausgewerteten.

Tabelle 15: Patientencharakteristika bei Patienten mit BRAF Erstlinientherapie

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	53	57,6	57,6	57,6
	weiblich	39	42,4	42,4	100,0
	Gesamt	92	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	42	45,7	45,7	45,7
	54-65	27	29,3	29,3	75,0
	66-75	14	15,2	15,2	90,2
	>75	9	9,8	9,8	100,0
	Gesamt	92	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	55	59,8	66,3	66,3
	Erhöht	20	21,7	24,1	90,4
	2x Erhöht	8	8,7	9,6	100,0
	Gesamt	83	90,2	100,0	
Fehlend	System	9	9,8		
Gesamt		92	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	24	26,1	30,8	30,8
	Erhöht	17	18,5	21,8	52,6
	2x Erhöht	37	40,2	47,4	100,0
	Gesamt	78	84,8	100,0	
Fehlend	System	14	15,2		
Gesamt		92	100,0		

3.4 Patientencharakteristika des Teilkollektivs mit zielgerichteter Erstlinienkombitherapie BRAF+MEK-Inhibitoren

In dieser Subgruppe befanden sich 124 Patienten, welche zu 100% die BRAF V600 Mutation aufweisen. In dieser mit Erstlinien kombinierter Targettherapie (BRAF+MEK Inhibitor) behandelten Melanom Stadium IV Population ist das durchschnittliche Patientenalter deutlich jünger als im Gesamtkollektiv, 73% vs. 51% sind jünger als 65 Jahre, 47% vs. 26% sind jünger als 53 Jahre. Die Verteilung auf die Geschlechter ist mit der im Gesamtkollektiv nahezu identisch.

Von diesen 124 Patienten zeigte ein höherer Prozentanteil zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Stadium IV erhöhte LDH-Werte im Verhältnis zum Gesamtkollektiv (47% vs 37%), dieser Unterschied ist vor allem auf die Patienten mit mehr als doppelt erhöhten initialen LDH-Werten zurückzuführen (17,1% vs. 10,2%). Ähnlich sind die Relationen für den Serummarker Protein S100 bei Diagnosestellung mit 64% im Vergleich zu 54% im Gesamtkollektiv, wobei allein der Anteil der mehr als doppelt erhöhten Protein S100-Werte mit 48% zu 32% dies noch deutlicher zeigt.

In der Betrachtung sind diese prognostischen Faktoren für die Subgruppe der 92 mit BRAF-Monotherapie sowie der 124 mit BRAF-MEK Kombitherapie behandelten Patienten etwas ungünstiger als für die drei weiteren Gruppen (PD-1 Mono, PD-1+CTLA-4 Kombi, CTLA-4 Mono). Somit kann dies als ein Hinweis auf eine negative Patientenauswahl gedeutet werden, detaillierte Information finden sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Patientencharakteristika bei Patienten mit BRAF + MEK Erstlinientherapie

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	72	58,1	58,1	58,1
	weiblich	52	41,9	41,9	100,0
	Gesamt	124	100,0	100,0	

Altergruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	58	46,8	46,8	46,8
	54-65	32	25,8	25,8	72,6
	66-75	20	16,1	16,1	88,7
	>75	14	11,3	11,3	100,0
	Gesamt	124	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	56	45,2	53,3	53,3
	Erhöht	31	25,0	29,5	82,9
	2x Erhöht	18	14,5	17,1	100,0
	Gesamt	105	84,7	100,0	
Fehlend	System	19	15,3		
Gesamt		124	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	37	29,8	35,6	35,6
	Erhöht	17	13,7	16,3	51,9
	2x Erhöht	50	40,3	48,1	100,0
	Gesamt	104	83,9	100,0	
Fehlend	System	20	16,1		
Gesamt		124	100,0		

3.5 Patientencharakteristika für das Teilkollektiv mit Erstlinien PD-1 Monotherapie

Mit 195 Patienten repräsentierten die mit PD-1 Monotherapie behandelten Erkrankten die größte untersuchte Subgruppe. Die Altersgruppenanalyse zeigt eine ähnliche Verteilung der 54-74 Jährigen wie im Gesamtkollektiv (48% vs 50%), deutliche Unterschiede finden sich jedoch für die Patienten bis 53 Jahren 17% vs 26% im Gesamtkollektiv, es sind also weniger jüngere Patienten in dieser Behandlungsgruppe. Bei den über 75-jährigen zeigt

sich ebenfalls eine große Differenz mit 36% gegenüber 23% im Gesamtkollektiv, dieses Subgruppe der PD-1-Monotherapie Behandelten hatte einen höheren Altersschnitt.

Die Geschlechterverteilung ist mit weiblich vs männlich 38,5% vs 61,5% ähnlich dem Gesamtkollektiv (44% vs 56%).

Hinsichtlich der LDH- und Protein S100-Werte wies diese Subgruppe den größten Unterschied zum Gesamtkollektiv bei den Patienten mit 2x-fach erhöhten Werten auf, LDH 2x-erhöht 3% vs 10% Gesamtkollektiv und S100 2-fach erhöht 24% vs 32% im Gesamtkollektiv. Der größte Teil der Patienten präsentierte normale LDH-Werte mit 70% vs 63% im Gesamtklientel und 50% der Patienten hatten normale S100-Ergebnisse gegenüber 46% des Gesamtkollektivs zu Therapiebeginn. Diese Fakten deuten auf eine Positivauswahl hin und sind zu berücksichtigen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Patientencharakteristika bei Patienten mit PD-1 Antikörper Erstlinientherapie

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	120	61,5	61,5	61,5
	weiblich	75	38,5	38,5	100,0
	Gesamt	195	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	33	16,9	16,9	16,9
	54-65	46	23,6	23,6	40,5
	66-75	46	23,6	23,6	64,1
	>75	70	35,9	35,9	100,0
	Gesamt	195	100,0	100,0	

Ausgangswert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	114	58,5	69,5	69,5
	Erhöht	45	23,1	27,4	97,0
	2x Erhöht	5	2,6	3,0	100,0
	Gesamt	164	84,1	100,0	
Fehlend	System	31	15,9		
Gesamt		195	100,0		

Ausgangswert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	84	43,1	50,3	50,3
	Erhöht	43	22,1	25,7	76,0
	2x Erhöht	40	20,5	24,0	100,0
	Gesamt	167	85,6	100,0	
Fehlend	System	28	14,4		
Gesamt		195	100,0		

3.6. Patientencharakteristika für das Teilkollektiv mit Erstlinien PD-1+CTLA-4 Antikörper Kombinationstherapie

Die zweitgrößte Subgruppe mit insgesamt 157 Patienten wurde mit der kombinierten Antikörpertherapie behandelt. Bei diesen Erkrankten fanden sich mehr jüngere Patienten als im Subkollektiv PD-1-Monotherapie, im Vergleich der unter 53-Jährigen 26,8% zu 17%. Hinsichtlich der Gesamtverteilung nach Altersgruppen, Geschlechterverteilung, erhöhten LDH-Werten (37,1%) und erhöhten Protein S100 (48,3%) sind die Patientenanteile in dieser Gruppe fast identisch mit dem Gesamtkollektiv (Tabelle 18).

Tabelle 18: Patientencharakteristika bei Patienten mit PD-1+CTLA-4 Antikörper Erstlinientherapie

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	90	57,3	57,3	57,3
	weiblich	67	42,7	42,7	100,0
	Gesamt	157	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	42	26,8	26,8	26,8
	54-65	36	22,9	22,9	49,7
	66-75	46	29,3	29,3	79,0
	>75	33	21,0	21,0	100,0
	Gesamt	157	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	95	60,5	62,9	62,9
	Erhöht	39	24,8	25,8	88,7
	2x Erhöht	17	10,8	11,3	100,0
	Gesamt	151	96,2	100,0	
Fehlend	System	6	3,8		
Gesamt		157	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	76	48,4	51,7	51,7
	Erhöht	24	15,3	16,3	68,0
	2x Erhöht	47	29,9	32,0	100,0
	Gesamt	147	93,6	100,0	
Fehlend	System	10	6,4		
Gesamt		157	100,0		

3.7 Patientencharakteristika für das Teilkollektiv mit Erstlinien-CTLA-4 Antikörper Monotherapie

In dieser zahlenmäßig kleinsten Subgruppe mit 86 Patienten ist die Geschlechterverteilung ähnlich dem Gesamtkollektiv (Frauen 45% vs Männer 55%).

Erhöhte LDH- und S100-Werte finden sich in ähnlicher Relation wie im Gesamtkollektiv mit 36% vs 37% und 58% vs 54%, die 2-fach erhöhten LDH-Werte sind in dieser Gruppe mit 4% niedriger ausgefallen als im Gesamtkollektiv mit 10%.

Die Altersstruktur zeigte weniger junge Patienten unter 53 Jahren als in der Gesamtpopulation (19% vs 26%) und mit 35% den größten Anteil im Alter zwischen 54 bis 65 Jahren (vs. 25% Gesamtkollektiv). Die beiden Gruppen der über 65-jährigen stehen in ähnlicher Relation (46% vs. 46%).

Tabelle 19: Patientencharakteristika bei Patienten mit CTLA-4 Antikörper Erstlinientherapie

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	47	54,7	54,7	54,7
	weiblich	39	45,3	45,3	100,0
	Gesamt	86	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	16	18,6	18,6	18,6
	54-65	30	34,9	34,9	53,5
	66-75	24	27,9	27,9	81,4
	>75	16	18,6	18,6	100,0
	Gesamt	86	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	47	54,7	63,5	63,5
	Erhöht	24	27,9	32,4	95,9
	2x Erhöht	3	3,5	4,1	100,0
	Gesamt	74	86,0	100,0	
Fehlend	System	12	14,0		
Gesamt		86	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	31	36,0	41,9	41,9
	Erhöht	19	22,1	25,7	67,6
	2x Erhöht	24	27,9	32,4	100,0
	Gesamt	74	86,0	100,0	
Fehlend	System	12	14,0		
Gesamt		86	100,0		

3.8 Vergleich der Patientencharakteristika für die fünf mit systemischer Erstlinientherapie behandelten Untergruppen

Von den 1046 Patienten des Gesamtkollektivs erhielten 654 eine systemische Erstlinientherapie, 29,8% PD1-Monotherapie, 24% Combi-IT, 19% Combi-TT (BRAF+MEK), 14,1% Mono-TT, 13,1% CTLA-4-Mono (Ipi).

Bei der Auswertung der Ausgangsmerkmale der Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Altersklasse, der LDH-Werte und der S100-Spiegel. Keinen signifikanten Unterschied gab es für die mit systemischer Erstlinientherapie Behandelten bei der Geschlechterverteilung.

In jeder Gruppe der Erstlinientherapien fanden sich ca. 15% mehr männliche als weibliche Patienten bis auf in der PD-1-Monotherapiegruppe mit 22% mehr männlichen Patienten.

Hinsichtlich der Altersstruktur zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Subgruppen der mit TT-Mono oder Kombi-TT behandelten Patienten, in der Baseline waren 47,5% bzw. 46,8% dieser Patienten jünger als 53 Jahre. In den weiteren drei mit Antikörpertherapie behandelten Gruppen fand sich eine signifikant geringere Anzahl der unter 53-Jährigen mit 16,9%, 26,8% bzw 18,6%.

In der weiteren Datenanalyse wiesen diejenigen Patienten, die mit zielgerichteter Erstlinienmono- oder -Kombi-TT behandelt wurden in einem größeren Prozentsatz einen erhöhten S100-Marker auf (68% bzw 64%) , davon jeweils 48% sogar 2fach-erhöht, als die mit Erstlinien PD-1-Mono, PD-1-Kombi oder Ipi Behandelten (49,7%; 48,3%; 58,1%).

Die LDH-Ausgangswerte spiegelten ähnliche Verhältnisse wider für die zielgerichtete Kombi-TT mit 47,6% erhöhten Werten gegenüber 30,5-37,3% in den übrigen Gruppen, die doppelt erhöhten Werte mit 17,1% in der Kombi-TT gegenüber 3,1-11,3% in den übrigen 4 Subkollektiven.

Aufgrund der obigen Datenauswertung bestätigt sich die bereits getroffene Feststellung, dass für die Subgruppe der mit TT-Kombi- und TT-Monotherapie in Erstlinie Behandelten basierend auf den Ausgangsmerkmalen eine schlechtere Prognose besteht im Vergleich zu denen, die eine Erstlinien-Immuntherapie erhielten. Dies könnte eine

negative Selektion für diese Gruppe bedeuten und muss in der Analyse der Behandlungsergebnisse beachtet werden.

Tabelle 20: Vergleich der Charakteristika der 5 Patientensubkollektive, die eine systemische Erstlinientherapie erhielten und Vergleich der Gruppen unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests.

Altersgruppen		Pearson-Chi-Quadrat <,001				Gesamt	
		bis 53	54-65	66-75	>75		
ST1	PD-1	Anzahl	33	46	46	70	195
	Combi-IT	Anzahl	42	36	46	33	157
	TT	Anzahl	58	32	20	14	124
	MonoTT	Anzahl	42	27	14	9	92
	Ipi	Anzahl	16	30	24	16	86
Gesamt		Anzahl	191	171	150	142	654

Geschlecht		Pearson-Chi-Quadrat = 0,846			
		männlich	weiblich	Gesamt	
ST1	PD-1	Anzahl	120	75	195
	Combi-IT	Anzahl	90	67	157
	TT	Anzahl	72	52	124
	MonoTT	Anzahl	53	39	92
	Ipi	Anzahl	47	39	86
Gesamt		Anzahl	382	272	654

Grundwert LDH		Pearson-Chi-Quadrat = 0,006				
		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Gesamt	
ST1	PD-1	Anzahl	114	45	5	164
	Combi-IT	Anzahl	95	39	17	151
	TT	Anzahl	56	31	18	105
	MonoTT	Anzahl	55	20	8	83
	Ipi	Anzahl	47	24	3	74
Gesamt		Anzahl	367	159	51	577

Grundwert S100		Pearson-Chi-Quadrat < 0,001				
		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Gesamt	
ST1	PD-1	Anzahl	84	43	40	167
	Combi-IT	Anzahl	76	24	47	147
	TT	Anzahl	37	17	50	104
	MonoTT	Anzahl	24	17	37	78
	Ipi	Anzahl	31	19	24	74
Gesamt		Anzahl	252	120	198	570

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9) zeigen die Baseline Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Grundwert LDH und Grundwert S100) der 5 mit Erstlinie behandelten Subkollektive im Vergleich.

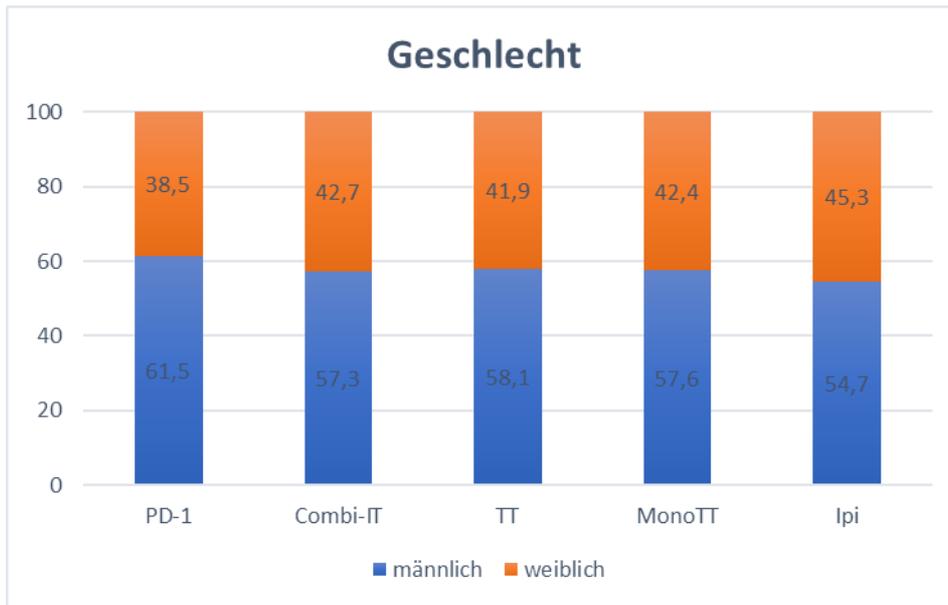


Abbildung 6: Geschlechterverteilung der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent

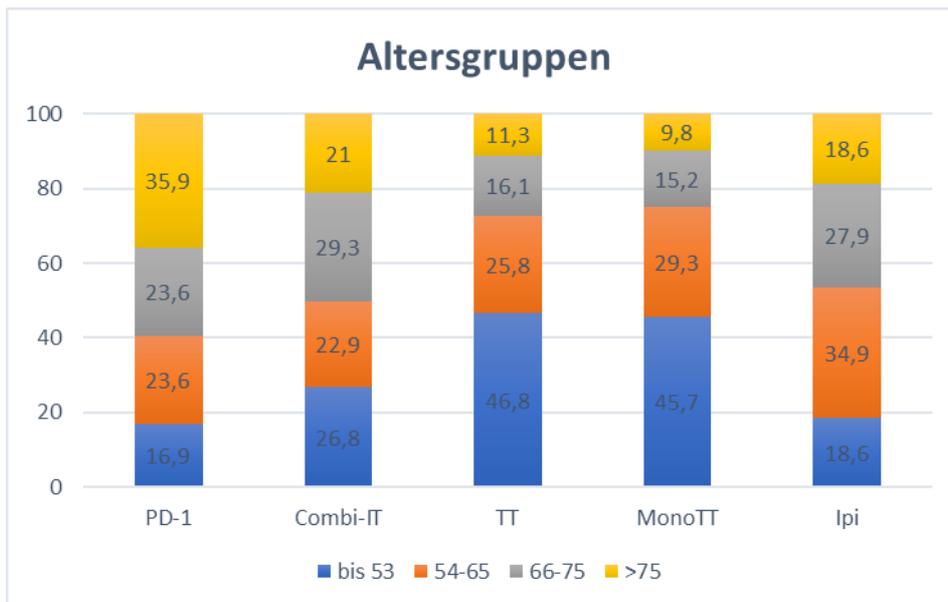


Abbildung 7: Altersgruppenverteilung der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent

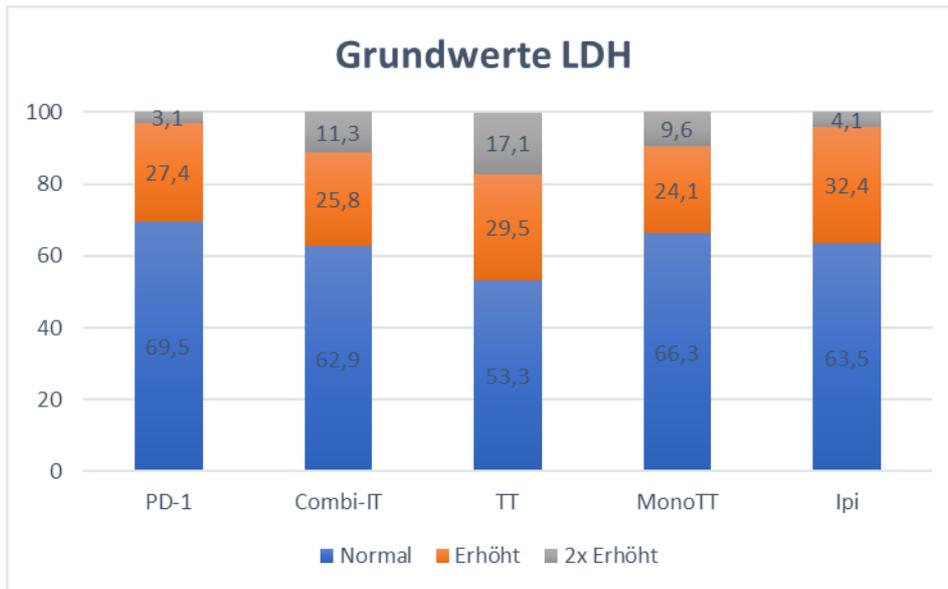


Abbildung 8: Grundwert LDH der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent

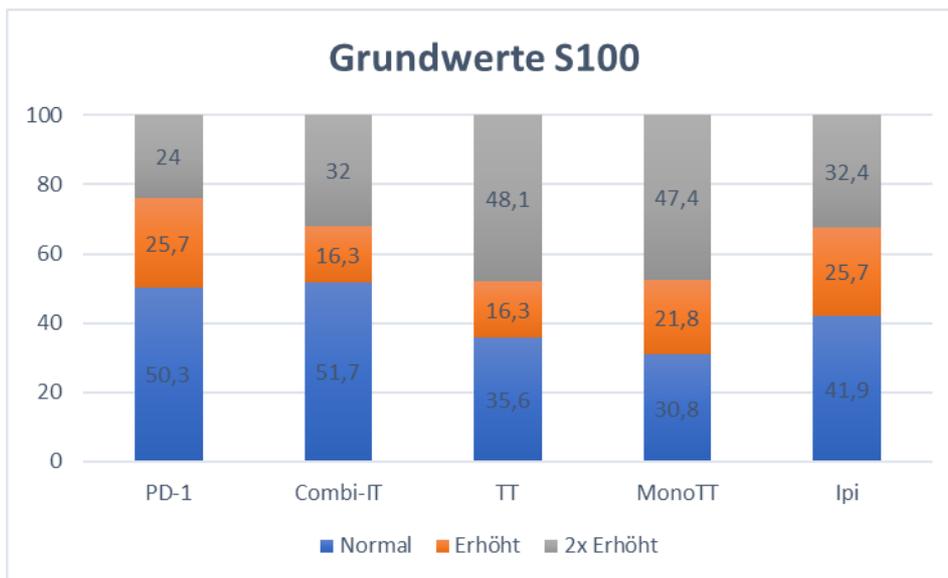


Abbildung 9: Grundwert S100 der 5 Erstliniensubkollektive in Prozent

3.9 Überlebensanalysen bei Patienten, die eine Erstlinientherapie mit anti-PD-1-Monotherapie, anti-PD-1+ anti-CTLA-4-Kombitherapie, BRAF+MEK-Kombi-TT, TT-Monotherapie oder anti-CTLA-4-Monotherapie erhalten haben

Zur Auswertung der Überlebenszeiten wurden die fünf Subgruppen der Systemischen Therapien mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens verglichen.

In die folgende Betrachtung einbezogen wurden 195 Patienten, die mit Erstlinien-PD-1-Monotherapie behandelt wurden, 157 Patienten mit der kombinierten Erstlinien-Therapie PD-1+CTLA-4, 124 Patienten mit Erstlinie TT-Kombi (zielgerichtete Kombitherapie BRAF+MEK), 92 Patienten mit Erstlinie TT-Monotherapie und 86 Patienten, die eine CTLA-4-Monotherapie erhielten. Trotz ihrer unterschiedlichen Gruppengröße umfassten die Teilkollektive Patientenzahlen, die relativ genaue Schätzungen erlauben. Im Weiteren sollten auch Unterschiede für die Auswertung mit herangezogen werden, die nicht die statistische Signifikanzschwelle erreichen.

Tabelle 21: Darstellung der mittleren und medianen Gesamtüberlebenszeiten aller Patientengruppen

ST1	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
PD-1	195	81	114	58,5%
Combi-IT	157	50	107	68,2%
TT	124	63	61	49,2%
MonoTT	92	73	19	20,7%
Ipi	86	56	30	34,9%
Gesamt	654	323	331	50,6%

Hieraus wird deutlich, dass das längste mediane Gesamtüberleben (mOS) für die Erstlinientherapie mit 28 Monaten in der Subgruppe der mit PD-1-Monotherapie behandelten Patienten erreicht wurde, gefolgt von 26 Monaten im Subkollektiv der mit PD-1+CTLA-Kombitherapie behandelten Patienten. Diesen beiden Therapieansätze führten im Ergebnis zu keinem wesentlichen Unterschied. Die dritte Gruppe der mit Antikörpern behandelten Patienten erhielt CTLA-4-Monotherapie (Ipi) und erreichte damit ein mOS von 22 Monaten, also die niedrigste mOS innerhalb der Erstlinien Immuntherapien.

Auf der anderen Seite verzeichneten die beiden Patientengruppen, die mit zielgerichteter Kombitherapie (BRAF+MEK-Inhibitor) bzw. Monotherapie (BRAF-Inhibitor) behandelt wurden, ein niedrigeres mOS von 19 Monaten Kombi und nur 15 Monaten in der Monotherapie.

Im Gesamten betrachtet führt in unserer Studie die systemische Erstlinientherapie der Melanom Stadium IV Patienten zu einem mOS von 23 Monaten.

Tabelle 22: Medianes Gesamtüberleben (mOS) der mit systemischer Erstlinientherapie Behandelten

ST1	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
PD-1			28,000	9,340	12,000	1,216
Combi-IT			26,000	3,500	12,000	2,713
TT	50,000		19,000	5,143	9,000	,996
MonoTT	40,000	4,422	15,000	2,099	7,000	,753
Ipi			22,000	9,355	9,000	2,008
Gesamt			23,000	2,378	10,000	,677

Die Ergebnisse werden in Abbildung 10 in Kaplan- Meier-Gesamtüberleben (OS)-Kurven dargestellt. Es zeigt sich eine fast vollständige Überlagerung der Verlaufskurven der Ergebnisse von PD-1-Mono- und Kombi-IT in den ersten beiden Jahren, die sich dann trennen und zu einer 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von ca. 45% der Patienten bei PD-1-Mono und 35% bei Kombi-IT führen. Ebenfalls 35% sind nach 3 Jahren mit der Kombi-TT zu erreichen. Zur zweithöchsten OS-Rate mit 40% nach 3 Jahren führt die Erstlinienbehandlung mit Ipi. Die niedrigsten OS-Rate mit 30% nach 3 Jahren ergibt sich für die Mono-TT Behandelten. Der Trend setzt sich nach 5 Jahren fort, von den PD-1-Mono-Behandelten leben noch 40%, gefolgt von den IPI-Behandelten mit 30%, TT-Kombi-Patienten mit 22 und mit dem schwächsten Ergebnis TT-Monobehandelte mit 15%.

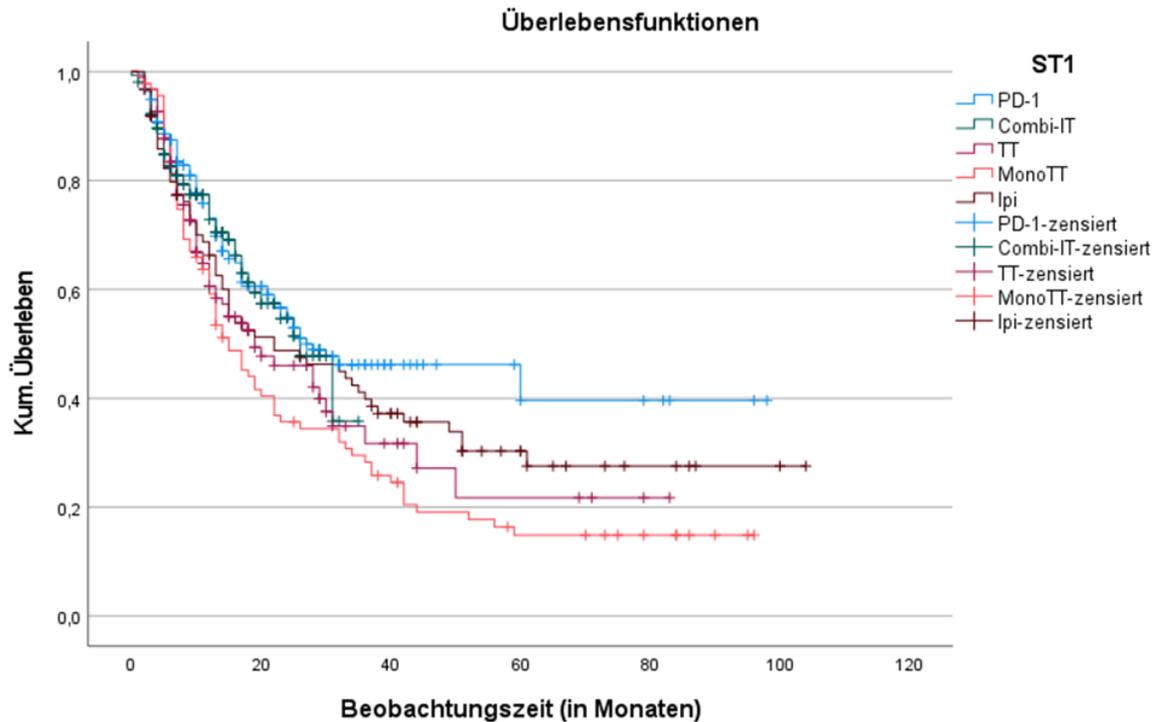


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Gesamtüberleben für Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem medianen Gesamtüberleben von 7 Monaten und der 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von unter 5% der Melanom Stadium IV Patienten ohne systemische Therapie, dargestellt mit den Korn'schen Kurven 2008 aus der Einleitung dieser Arbeit, erkennt man für die PD-1 enthaltenden Immuntherapien und die BRAF+MEK-Inhibitoren Behandlung einen beachtlichen Anstieg der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, die Unterschiede zeigen sich in den Verlaufskurven der einzelnen Therapien.

Für Patienten, die in unserer Studie eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, wird eine Differenz zwischen Immun- und zielgerichteten Therapien erkennbar, man findet eine Tendenz zugunsten der PD-1-basierten Therapien.

3.10 Sequenzielle Therapien und Patientencharakteristika der mit systemischer Erst- und Zweitlinientherapie Behandelten

Sequenzielle Therapiestrategien bieten neue Behandlungsoptionen für Patienten mit metastasierendem Melanom im Stadium IV, wenn es unter oder nach Erstlinientherapie

zu einer Tumorprogression gekommen ist oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch unerwünschte Nebenwirkungen der Erstlinientherapie bestand. Es ist deshalb anzunehmen, dass diese Patientengruppe im Gesamten eine ungünstigere Prognose für den Krankheitsverlauf hat als die Erkrankten, die nur eine Therapielinie erhielten.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine dieser Therapiesequenzen zu einem günstigeren Ergebnis führt und den anderen überlegen ist und ob bestimmte sequenzielle Therapien für bestimmte Patientencharakteristika zu präferieren sind.

Zur Bewertung der Reihenfolge der Erst- und Zweitlinientherapien wurden folgende Sequenzen analysiert: IT-TT, TT-IT, IT-IT und TT-TT. Das größte Subkollektiv mit 91 Erkrankten bildeten diejenigen, die mit zwei Linien Immuntherapie (IT-IT) behandelt wurden, 83 Patienten erhielten die Sequenz TT-IT. Das Subkollektiv, welches mit der Abfolge IT-TT therapiert wurde, umfasste 41 Patienten und mit Sequenz TT-TT wurde die kleinste Gruppe von 33 Patienten behandelt (Tabelle 23 und Abbildung 11).

Tabelle 23: Anzahl der Patienten, die mit zwei Linien systemischer Therapie behandelt wurden, entsprechend der Therapiesequenz

Therapiesequenz	Anzahl	Prozent
IT-TT	41	16,5
TT-IT	83	33,5
IT-IT	91	36,7
TT-TT	33	13,3
Total	248	100,0

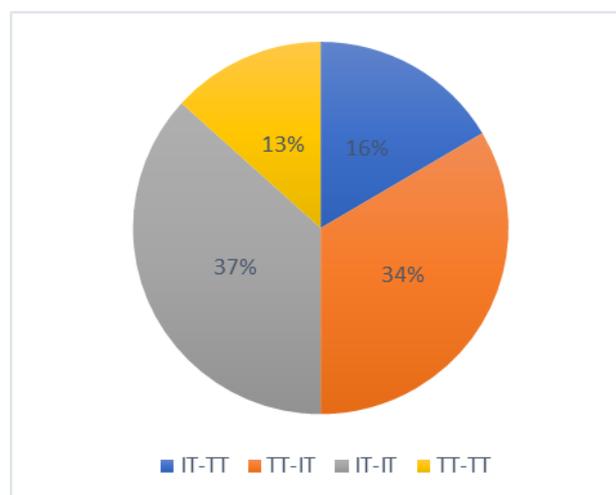


Abbildung 11: Anzahl der Patienten in Prozent, die mit zwei Linien systemischer Therapie behandelt wurden, entsprechend der Therapiesequenz

3.10.1 Sequenz IT-TT

Die Analyse der Ausgangscharakteristika ergab, dass die Behandelten in der Subgruppe der Sequenz IT-TT einen erhöhten S100-Wert zeigten (65,7%), die Hälfte der Patienten sogar einen 2x-fach erhöhten S100-Wert. Im Gegensatz dazu hatten über die Hälfte dieser Patienten normale LDH-Werte (58,8%). Die Mehrheit (63,4%) dieser Patienten war unter 66 Jahre alt.

Tabelle 24: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz IT-TT erhalten haben

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	24	58,5	58,5	58,5
	weiblich	17	41,5	41,5	100,0
	Gesamt	41	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	14	34,1	34,1	34,1
	54-65	12	29,3	29,3	63,4
	66-75	7	17,1	17,1	80,5
	>75	8	19,5	19,5	100,0
	Gesamt	41	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	20	48,8	58,8	58,8
	Erhöht	11	26,8	32,4	91,2
	2x Erhöht	3	7,3	8,8	100,0
	Gesamt	34	82,9	100,0	
Fehlend	System	7	17,1		
Gesamt		41	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	12	29,3	34,3	34,3
	Erhöht	6	14,6	17,1	51,4
	2x Erhöht	17	41,5	48,6	100,0
	Gesamt	35	85,4	100,0	
Fehlend	System	6	14,6		
Gesamt		41	100,0		

3.10.2 Sequenz TT-IT

Für das mit sequenzieller Therapie TT-IT behandelte Subkollektiv zeigte die Analyse der Altersverteilung über die Hälfte der Patienten jünger als 53 Jahre, dreiviertel jünger als 66 Jahre, erhöhte S100-Werte hatten 66,7%, 2-fach erhöhte 52%. Dagegen zeigte der überwiegende Teil der Patienten nämlich 61% normale LDH-Werte.

Tabelle 25: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz TT-IT erhalten haben

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	45	54,2	54,2	54,2
	weiblich	38	45,8	45,8	100,0
	Gesamt	83	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	44	53,0	53,0	53,0
	54-65	20	24,1	24,1	77,1
	66-75	7	8,4	8,4	85,5
	>75	12	14,5	14,5	100,0
	Gesamt	83	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	47	56,6	61,0	61,0
	Erhöht	19	22,9	24,7	85,7
	2x Erhöht	11	13,3	14,3	100,0
	Gesamt	77	92,8	100,0	
Fehlend	System	6	7,2		
Gesamt		83	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	25	30,1	33,3	33,3
	Erhöht	11	13,3	14,7	48,0
	2x Erhöht	39	47,0	52,0	100,0
	Gesamt	75	90,4	100,0	
Fehlend	System	8	9,6		
Gesamt		83	100,0		

3.10.3 Sequenz IT-IT

Die Patientengruppe mit der sequenziellen IT-IT Therapie hatte in der Baseline überwiegend normale LDH- und S100 Serumwerte (69,1% und 57,1%). Die Patienten waren eher älter, nur 15,4% waren jünger als 53 Jahre.

Tabelle 26: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz IT-IT erhalten haben

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig	männlich	50	54,9	54,9	54,9
	weiblich	41	45,1	45,1	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig	bis 53	14	15,4	15,4	15,4
	54-65	25	27,5	27,5	42,9
	66-75	27	29,7	29,7	72,5
	>75	25	27,5	27,5	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

Grundwerte LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig	Normal	56	61,5	69,1	69,1
	Erhöht	23	25,3	28,4	97,5
	2x Erhöht	2	2,2	2,5	100,0
	Gesamt	81	89,0	100,0	
Fehlend	System	10	11,0		
Gesamt		91	100,0		

Grundwerte S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
Gültig	Normal	48	52,7	57,1	57,1
	Erhöht	14	15,4	16,7	73,8
	2x Erhöht	22	24,2	26,2	100,0
	Gesamt	84	92,3	100,0	
Fehlend	System	7	7,7		
Gesamt		91	100,0		

3.10.4 Sequenz TT-TT

In der letzten Untergruppe der mit Sequenz von TT-TT Behandelten war die große Mehrheit der Patienten mit 81,8% jünger als 66 Jahren, etwa die Hälfte der Gruppe sogar

jünger als 53 und der überwiegende Anteil (79,3%) hatte erhöhte (41,4%) oder 2-fach erhöhte Protein-S100-Werte (37,9%). In diesem Klientel erbrachte die Auswertung überwiegend normale LDH-Werte (67,7%).

Tabelle 27: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz TT-TT erhalten haben

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	19	57,6	57,6	57,6
	weiblich	14	42,4	42,4	100,0
	Gesamt	33	100,0	100,0	

Altersgruppen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 53	15	45,5	45,5	45,5
	54-65	12	36,4	36,4	81,8
	66-75	5	15,2	15,2	97,0
	>75	1	3,0	3,0	100,0
	Gesamt	33	100,0	100,0	

Grundwert LDH		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	21	63,6	67,7	67,7
	Erhöht	9	27,3	29,0	96,8
	2x Erhöht	1	3,0	3,2	100,0
	Gesamt	31	93,9	100,0	
Fehlend	System	2	6,1		
Gesamt		33	100,0		

Grundwert S100		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Normal	6	18,2	20,7	20,7
	Erhöht	12	36,4	41,4	62,1
	2x Erhöht	11	33,3	37,9	100,0
	Gesamt	29	87,9	100,0	
Fehlend	System	4	12,1		
Gesamt		33	100,0		

3.10.5 Art der Erstlinientherapie und der Therapieabfolge für sequenzierte Patienten

Im Weiteren wurde für die 248 Patienten, welche in dieser Studie eine Zweitlinientherapie erhalten haben, die Art der zuvor erfolgten Erstlinientherapie aufgezeigt und in der nachfolgenden Tabelle die Häufigkeit der Therapien prozentual dargestellt (Tabelle 28).

Es ist zu bemerken, dass in der Erstlinie etwa zu gleichen Anteilen Immuntherapie-basierte (52,4%) bzw zielgerichtete Therapie (47,1%) nach Diagnosestellung Stadium IV verabreicht wurde.

Tabelle 28: Art der Erstlinientherapie bei Patienten, die eine Erst- und Zweitlinientherapie erhielten

	Anzahl	In Prozent
Anti-PD-1	68	27.4
Anti-PD-1 + anti-CTLA-4	24	9.7
TT	66	26.6
TT-Mono	51	20.5
Anti-CTLA-4	38	15.3
Gesamt	248	100

Ergänzend zeigt die nachfolgende Tabelle 29 die prozentualen Verhältnisse der verschiedenen Arten von Erstlinienbehandlung in der Verknüpfung mit der entsprechend erhaltenen Zweitlinientherapie. Dabei wird deutlich, dass hier der überwiegende Teil der sequenzierten Patienten der Studie Immuntherapie erhalten hat, ausschließlich zielgerichtete Therapiesequenz (Erst-und Zweitlinie) wurde 33 Patienten verabreicht.

Tabelle 29: Art der Erstlinien-Therapie für Patienten, die Erst-und Zweitlinientherapie erhalten haben, entsprechend der Therapiesequenz

		Erstlinientherapie						Total
		PD-1	Combi-IT	TT	MonoTT	Ipi	Andere	
Therapiesequenz	IT-TT	22	12	0	1	5	1	41
	TT-IT	0	0	55	28	0	0	83
	IT-IT	46	12	0	0	33	0	91
	TT-TT	0	0	11	22	0	0	33
Total		68	24	66	51	38	1	248

3.10.6 Mediane Überlebenszeit (mOS) für Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie

Die Patientensubgruppen mit erhaltener Zweitlinientherapie zeigten deutliche Unterschiede in den Ergebnissen. Das beste Ansprechen mit einem medianen Überleben(mOS) von 36 Monaten (95% CI:16,691-55,309) erreichten die Patienten mit Antikörperbehandlung in Erst- und Zweilinie (IT-IT). Den zweitbesten Erfolg zeigten Patienten mit ausschließlich zielgerichteter Therapie TT-TT und einem mOS von 32 Monaten (95% CI:20,768-43,232). Die weiteren zwei Patientensubkollektive führten zu

deutlich niedrigeren Resultaten, die Sequenz TT-IT mit mOS von 18 Monaten (95% CI: 10,977-25,023) und IT-TT mit 17 Monaten (95% CI: 12,897-21,103).

Während in unserer Studie das mOS des Gesamtkollektivs der nur mit Erstlinientherapie Behandelten 23 Monaten aufwies, zeigte die Gesamtzahl aller mit Zweitlinientherapie behandelten Patienten ein mOS von 25 Monaten (95% CI:19,003-30,997).

Tabelle 30: mOS (Monate) für Patienten, die zwei Therapielinien erhalten, entsprechend der Therapiesequenz

Sequenztherapie	Schätzer	Mittelwert ^a			Schätzer	Standardfehler	Median		
		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall				Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze				Untergrenze	Obergrenze
IT-TT	41,033	7,079	27,157	54,908	17,000	2,093	12,897	21,103	
TT-IT	31,198	3,682	23,980	38,415	18,000	3,583	10,977	25,023	
IT-IT	47,781	5,518	36,965	58,596	36,000	9,852	16,691	55,309	
TT-TT	45,784	6,678	32,695	58,873	32,000	5,731	20,768	43,232	
Gesamt	42,227	2,998	36,351	48,102	25,000	3,060	19,003	30,997	

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Die folgenden Kaplan-Maier Kurven (Abbildung 12) bilden die Überlebensraten für sequenzierte Patienten entsprechend der Therapiefolge ab.

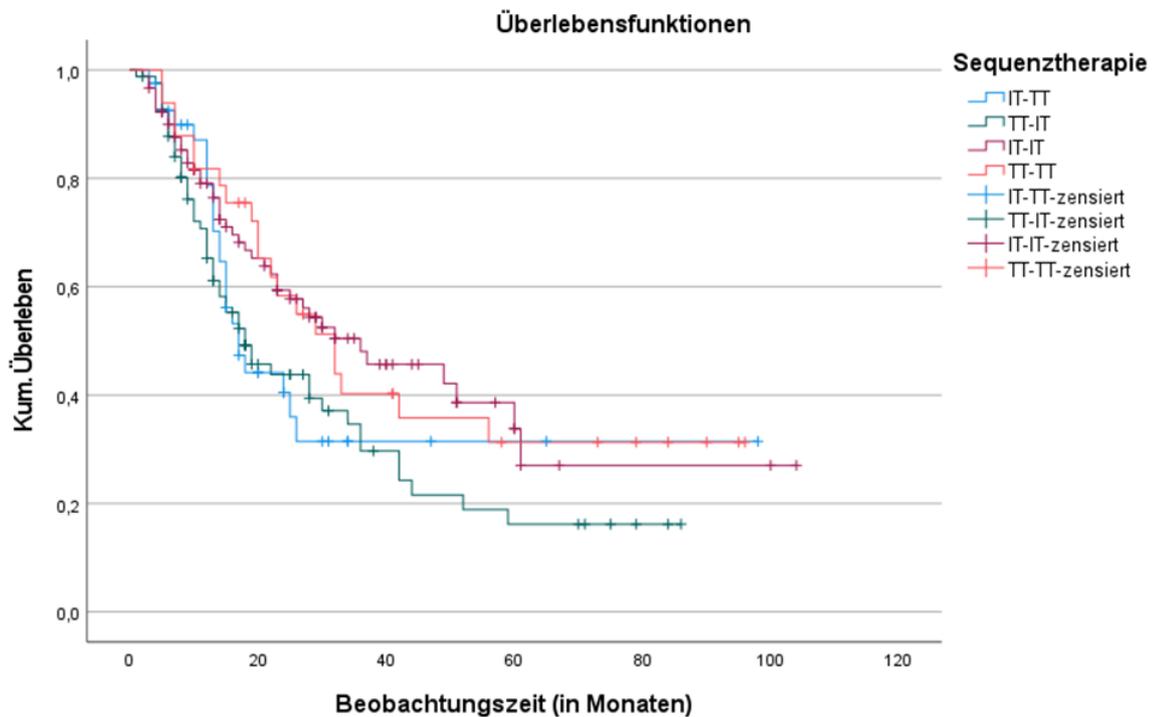


Abbildung 12: OS Kaplan-Meier-Kurve für mit Erst- und Zweitlinientherapie entsprechend der Therapiesequenz behandelte Patienten

Die Verlaufskurven der Ergebnisse der vier Therapiesequenzen überlagern sich im ersten Jahr nahe zu vollständig und führen zu 1-jahres Überlebensrate von ca. 80% der Patienten. Danach trennen sich die Kurven paarweise, die besten Ergebnisse nach 3 Jahren zeigt die Sequenz IT-IT mit 50% medianer Überlebensrate, sowie TT-TT mit 40% nach 3 Jahren. Das andere Kurvenpaar der weitgehend homogenen Subkollektive IT-TT und TT-IT zeigt vergleichbare, aber niedrigere Überlebensraten mit 33% vs 30%. Die größte Differenz der Resultate sieht man nach 5 Jahren, wobei 3 Kurven ab jetzt eher parallel verlaufen und damit für die Sequenzen IT-IT 35%, TT-TT 33%, IT-TT 30% Überlebensrate aufweisen. Deutlich niedriger ist die Darstellung der Rate der TT-IT Patientengruppe mit 18 Prozent Überleben nach 5 Jahren.

3.10.7 Vergleich der Patientencharakteristika einzelner Untergruppen der sequenziellen Therapie

3.10.7.1 Therapiesequenzen IT-TT und TT-IT

In der Betrachtung der Patientencharakteristika der Teilnehmer der beiden Untergruppen IT-TT und TT-IT mit BRAFV600 Mutationsstatus zeigte sich eine große Übereinstimmung. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns fanden sich für diese beiden Kollektive keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Alter, erhöhten LDH- und Protein S100-Werten. In beiden Untergruppen gab es deutlich erhöhte S100-Werte, sogar zu circa 50% 2fach-erhöhte, während die überwiegende Zahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu circa 60% normale LDH-Werte aufwies. Hinsichtlich der Altersverteilung waren die Patienten der Therapiesequenz TT-IT jünger, 53% unter 53 Jahre im Vergleich zu 34,1% in der Sequenz IT-TT.

Tabelle 31: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenz IT-TT oder TT-IT erhalten haben

Geschlecht Pearson-Chi-Quadrat = 0,64		männlich	weiblich	Total
Therapiesequenz	IT-TT	24	17	41
	TT-IT	45	38	83
Total		69	55	124

Altersgruppen PearsonChi-Quadrat = 0,20		bis 53	54-65	66-75	>75	Total
Therapiesequenz	IT-TT	14	12	7	8	41
	TT-IT	44	20	7	12	83
Total		58	32	14	20	124

Grundwert LDH Pearson-Chi-Quadrat = 0,57		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Gesamt
Therapiesequenz	IT-TT	20	11	3	34
	TT-IT	47	19	11	77
Gesamt		67	30	14	111

Grundwert S100 Pearson-Chi-Quadrat = 0,925		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Gesamt
Therapiesequenz	IT-TT	12	6	17	35
	TT-IT	25	11	39	75
Gesamt		37	17	56	110

Die folgende Abbildung 13 zeigt die Altersverteilung der beiden Therapiegruppen (IT-TT/TT-IT) im Vergleich.

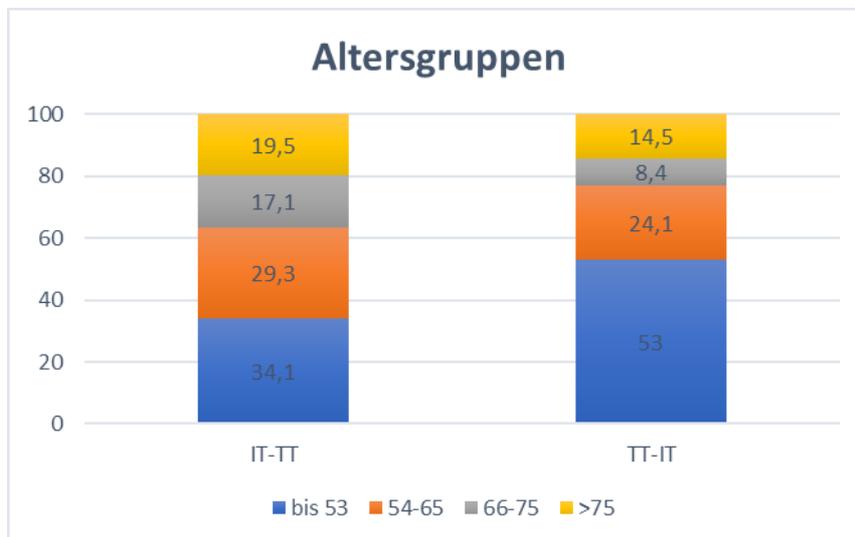


Abbildung 13: Altersgruppenverteilung von Patienten, die Sequenz IT-TT oder TT-IT erhalten haben

3.10.7.2 Therapiesequenzen IT-TT/TT-IT/IT-IT/TT-TT

Erweitert man den Vergleich der Patientencharakteristika der Therapiegruppen IT-TT/TT-IT mit den zwei weiteren Therapiesequenzen IT-IT/TT-TT, zeigte sich ein

signifikanter Unterschied zwischen den Subkollektiven hinsichtlich Alter ($p < 0,001$) und S100 Ausgangswerten ($p < 0,001$), in der Geschlechterverteilung und für die Baseline LDH-Werte gab es keine Signifikanz.

Tabelle 32: Patientencharakteristika von Patienten, die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT oder TT-TT erhalten haben

Geschlecht Pearson-Chi-Quadrat = 0,96		männlich	weiblich	Total
Therapiesequenz	IT-TT	24	17	41
	TT-IT	45	38	83
	IT-IT	50	41	91
	TT-TT	19	14	33
Total		138	110	248

Altergruppen Pearson-Chi-Quadrat < 0,001		bis 53	54-65	66-75	>75	Total
Therapiesequenz	IT-TT	14	12	7	8	41
	TT-IT	44	20	7	12	83
	IT-IT	14	25	27	25	91
	TT-TT	15	12	5	1	33
Total		87	69	46	46	248

Grundwert LDH Pearson-Chi-Quadrat = 0,15		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Total
Therapiesequenz	IT-TT	20	11	3	34
	TT-IT	47	19	11	77
	IT-IT	56	23	2	81
	TT-TT	21	9	1	31
Total		144	62	17	223

Grundwert S100 Pearson-Chi-Quadrat < 0,001		Normal	Erhöht	2x Erhöht	Total
Therapiesequenz	IT-TT	12	6	17	35
	TT-IT	25	11	39	75
	IT-IT	48	14	22	84
	TT-TT	6	12	11	29
Total		91	43	89	223

Die nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 14 und Abbildung 15) zeigen den Vergleich der Altersgruppen und der Baseline S100-Werte der vier Therapiesequenzen.

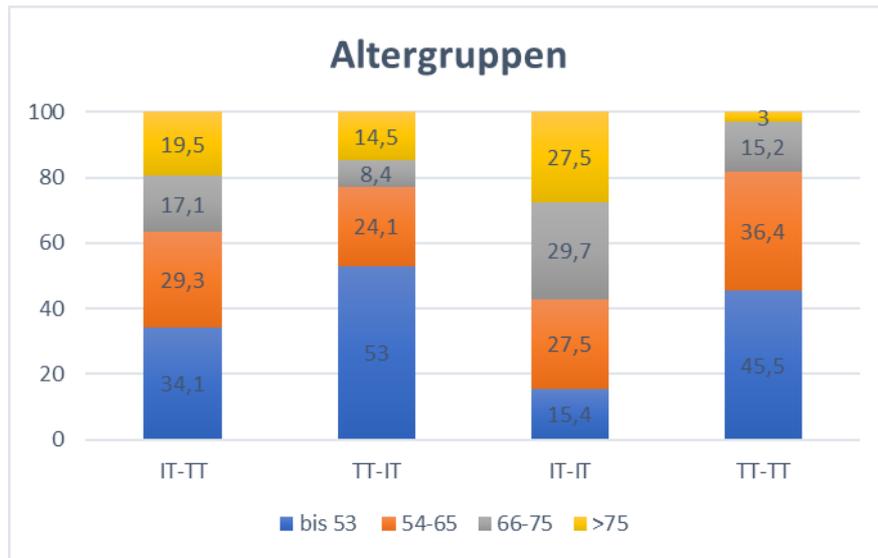


Abbildung 14: Altersgruppenverteilung von Patienten, die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT oder TT-TT erhalten haben.

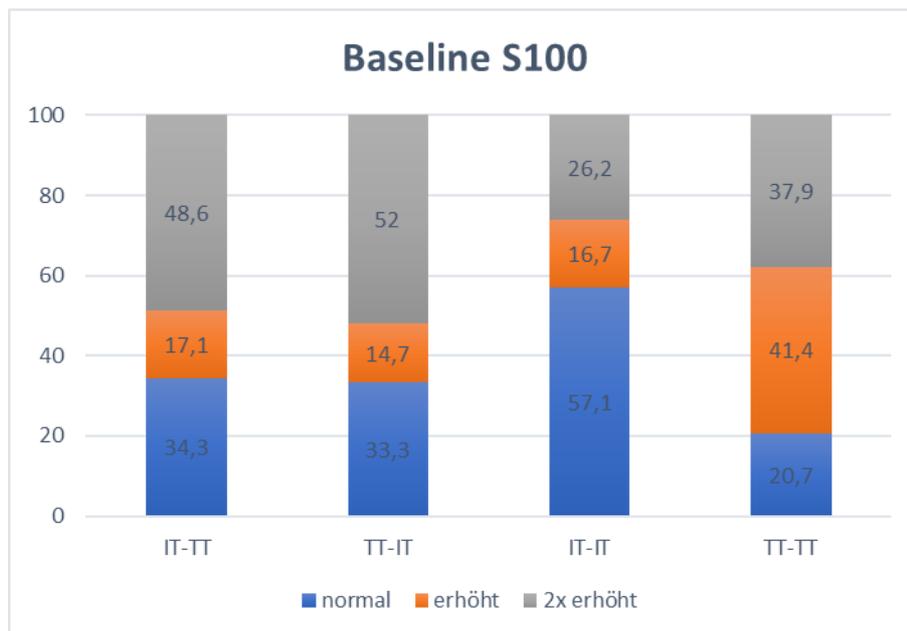


Abbildung 15: Grundwert S100 von Patienten, die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT oder TT-TT erhalten haben.

3.10.8 Beobachtungszeit dieser retrospektiven Studie

In Tabelle 33 werden die Beobachtungszeiten der Patienten unserer Studie dargestellt. Für die 1046 Patienten unseres Gesamtkollektivs ergibt sich damit eine mediane Beobachtungszeit von 29 Monaten (95% CI:26,73-31,27).

Tabelle 33: Beobachtungszeiten des Gesamtkollektivs

Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
		N	Prozent
1046	496	550	52,6%

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
39,415	1,356	36,757	42,073	29,000	1,158	26,730	31,270

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Für die 248 sequenziell behandelten Patienten ergibt die mediane Beobachtungszeit 38 Monate (95% CI: 31,631-44,369) (Tabelle 34).

Tabelle 34: Beobachtungszeiten für Patienten, die sequenziell mehrere Therapien erhalten haben.

Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
		N	Prozent
248	110	138	55,6%

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
44,364	2,655	39,160	49,567	38,000	3,250	31,631	44,369

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

4 Diskussion

4.1 Wichtigste Erkenntnisse

In unserer retrospektiven Studie führt die Erstlinientherapie für Patienten mit metastasierendem Melanom sowohl als Immuntherapie mit PD-1 oder PD-1+CTLA-Antikörpern wie auch als zielgerichtete Kombitherapie mit BRAF-MEK-Inhibitoren zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu der früher angewandten Chemotherapie [14].

Stadium-IV-Melanompatienten, die eine Mutation im BRAF-Gen tragen, zeigen hier trotz ungünstiger prognostischer Faktoren mit signifikant jüngerem Erkrankungsalter und signifikant erhöhtem Protein S100-Werten zu Behandlungsbeginn, ebenfalls ein besseres Langzeitüberleben als mit Chemotherapie [14]. Entgegen der Erwartungen bringt in unserer Auswertung die Erstlinienbehandlung mit zielgerichteter Mono (BRAF-Inhibitor) bzw. Kombitherapie (BRAF+MEK-Inhibitoren) für das Subkollektiv mit BRAF-Gen-Mutation keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der Immuntherapie.

Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des Einflusses der Art der Zweitlinientherapie für Patienten, welche unter Erstlinie eine Progression der Erkrankung erfuhren oder ein Therapiewechsel wegen schwerwiegender Nebenwirkungen vorgenommen werden musste. Ausgewertet werden die Sequenzen IT-TT, TT-IT, IT-IT, TT-TT.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in unserer Studie die Zweitlinientherapien einen begrenzten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Während das mOS mit der Erstlinientherapie bei 23 Monaten liegt, führt die Auswertung der 4 sequenziellen Therapiegruppen zu einem medianen Gesamtüberleben von 25 Monaten.

In unserem Kollektiv von 248 Patienten, die mit Erst- und Zweitlinie behandelt wurden, stellt man einen Unterschied im Bezug auf das mediane Gesamtüberleben zwischen den 4 Sequenzen fest. Das günstigste mOS mit 36 Monaten zeigt sich für die IT-IT Sequenz, gefolgt von TT-TT mit 32 Monaten. Die Sequenzen TT-IT und IT-TT, deren Subkollektive hinsichtlich Geschlecht, Alter, erhöhten LDH- und S100-Werten keinen signifikanten Unterschied bieten, zeigen mit mOS von 18 bzw. 17 Monaten deutlich

niedrigere, aber fast gleiche Ergebnisse, d.h. die Therapieabfolge bringt in unserer Untersuchung keinen entscheidenden Vorteil.

4.2 Patientenkollektiv und prognostische Faktoren der systemischen Erstlinientherapien (PD-1-Monotherapie, PD-1 und CTLA-4-Kombinationstherapie sowie zielgerichteter BRAF-Mono und BRAF+MEK -Kombinationstherapie)

In der vorliegende retrospektive Studie wird ein Patientenkollektiv von insgesamt 1046 Patienten analysiert, das im Zeitraum von 2011 bis 2018 in der Uniklinik Tübingen mit Melanom Stadium IV diagnostiziert und mit systemischer Therapie behandelt wurde. Eine Mutation mit BRAF-Gen wiesen 396 Patienten auf, 439 waren BRAF-Wildtyp, von den restlichen Patienten fehlte diese Angabe.

Wir beurteilen das Gesamtüberleben und die Überlebensraten, der mit verschiedenen Immun- oder zielgerichteten Erstlinientherapien Behandelten und bewerteten die prognostischen und prädikativen Faktoren.

Die Größe des Gesamtkollektivs zeichnet sich durch eine hohe Patientenzahl über 1000 aus, die untersuchten Subkollektive der verschiedenen ausgewerteten systemischen Therapien entsprechen den in anderen retrospektiven Studien beschriebenen Teilnehmerzahlen [76, 77].

Die vorliegende Arbeit ist eine monozentrische Studie, was mit gewissen Einschränkungen betrachtet werden muss, jedoch ist die umfangreiche Dokumentation des großen Patientenpools inklusive aller Therapien multizentrisch in einem begrenzten Zeitraum nur schwer zu realisieren.

Im weiteren Studienablauf werden 248 Patienten, die nach unterschiedlicher systemischer Erstlinientherapie eine Progression der Krankheit zeigen, in Therapiegruppen eingeteilt und mit verschiedener Zweitlinientherapie behandelt. Der Einfluss dieser Therapiesequenzen, wird ebenfalls hinsichtlich des Gesamtüberlebens analysiert.

4.2.1 Geschlecht

Das Gesamtkollektiv unserer Patienten zeigt hinsichtlich der Geschlechterverteilung eine Mehrheit der männlichen Patienten mit 56,4% (590) zu 43,6% (456) Frauen. Für die gesamte Zahl der Zweitlinienpatienten ist das Verhältnis fast identisch mit 55,6% Männern und 44,4% Frauen. In vergleichbaren Publikationen zu diesem Thema findet sich ebenfalls eine erhöhte Rate männlicher Patienten z.B. bei Hodi et al. 59,3%, bei Robert et al. 61% und bei Meckbach et al. 52,8% [13, 56, 78].

4.2.2 Alter

In unserer Studie erfolgt für das Gesamtkollektiv die Einteilung in folgende 4 Altersklassen: bis 53 Jahre, 54-65 Jahre, 66-75 Jahre und älter 75 Jahre. Mit dieser Auflistung fand sich in jeder der Gruppen ca. ein Viertel der Gesamtpatientenzahl. Betrachtet man die Altersgruppen jedoch im Hinblick auf die 5 Erstlinienkollektive zeigen sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Die Patienten, welche in Erstlinie mit Mono-TT oder TT behandelt wurden, sind signifikant jünger (siehe Abbildung 5) und mit fast 50% unter 53 Jahren. Es gibt nur ca. 10% über 75-Jährige in diesen Behandlungsgruppen. Im Gegensatz dazu führt die Analyse der Altersgruppen in der PD-1-Erstlinie zu 35,9% über 75-Jährigen, also zu deutlich höherem Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Für die 4 Zweitlinien Subkollektive (IT-TT/IT-TT/TT-IT/TT-TT) zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Altersverteilung ($p < 0,001$). Wie bei der Erstlinientherapie finden sich im TT-TT Kollektiv mit 45,5% und im TT-IT Kollektiv mit 53% der unter 53-jährigen die jüngste Patientengruppe. Im Vergleich sind die mit reiner Immuntherapie behandelten nur zu 15,4% unter 53 Jahre.

4.2.3 BRAF-Mutationsstatus

Im Gesamtkollektiv der Patienten haben 38% eine Mutation im BRAF-Gen, 42,1% waren BRAF-Wildtyp. Für 19,9% der Patienten gab es keine Auswertung des BRAF-Status und sie mussten somit aus der Analyse ausgeschlossen werden. Die hohe Anzahl der Erkrankten, bei denen kein BRAF-Status erhoben wurde, erklärt sich vermutlich dadurch, dass es am Anfang des Beobachtungszeitraums ab 2011 noch nicht üblich war, bei jedem Patienten eine BRAF Mutationsdiagnostik durchzuführen.

Dieses Verhältnis, Wildtyp zu Mutation in unserer Analyse, entspricht auch den gängigen Daten der Literatur, z.B. Keynote 006 Studie mit 36% Patienten mit BRAF-Mutation [36]. Vergleich der Patienten von BRAF- Mutation und BRAF-Wildtyp führt hinsichtlich der Geschlechterverteilung zu ähnlichen Anteilen wie im Gesamtkollektiv (56% männlich vs 44%) weiblich, es besteht keine signifikante Differenz.

Die Analyse der Altersstruktur legt dagegen einen deutlichen Unterschied offen. Die Gruppe der BRAF-V600 mutierten Stadium IV Erkrankten war signifikant jünger, 2/5 (40,7%) waren jünger als 54 Jahre, bei BRAF- Wildtyp Patienten sind es weniger als 1/5 (15%).

Die Untersuchung der LDH-Werte, erhöht (29% vs 26%) wie auch 2-fach erhöht (9% vs 11%), bringt in unserer Studie kein signifikantes Ergebnis, vergleicht man Mutanten zu Wildtyp Patienten. Ähnliche Ergebnisse finden sich in vergleichbaren Studien.

Für den Serum-Marker Protein S100 ergibt die Auswertung der einfach erhöhten Patientenwerte beinahe identische Ergebnisse mit einem Anteil von 21,4% für Wildtyp und Mutante. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich aber für die Patienten mit 2-fach erhöhten Werten von 38,6% Mutante zu 21,4% Wildtyp Patienten. In dieser Kohorte findet sich für die Geschlechterverteilung und LDH-Werte kein Unterschied hinsichtlich des BRAF-Status, Protein S100 und Alter ergibt jedoch signifikante Ergebnisse.

4.2.4 LDH und S100

Hinsichtlich der LDH-Ergebnisse zeigen zwei Drittel (62,9%) des Gesamtkollektivs normale Werte, ein Drittel hat erhöhte (37,1%), davon 10,2% 2-fach erhöhte Werte. Für 141 Patienten (13,5%) fehlten die Angaben und sie mussten für die Berechnung ausgeschlossen werden.

In mehreren Studien der letzten Jahre zeigte sich der prognostische Wert von LDH für Patienten mit metastasierendem Melanom. So demonstriert die Arbeit von Diem et al. 2016 ein signifikant kürzeres Leben für Patienten mit erhöhter Baseline LDH [79].

Bei Auswertung der 5 Erstlinienkollektive (siehe Abbildung 8) findet sich die deutlichste LDH Erhöhung mit 46,6 % bei den mit TT-Kombi behandelten Patienten zu Therapiebeginn.

In den weiteren 4 Therapiegruppen der sequenziellen Therapien finden sich die höchsten Raten der LDH Erhöhung bei den Sequenzen TT-IT 39% und IT-TT 41,2%, dann folgt die Sequenz TT-TT mit 32%, die niedrigsten LDH-Erhöhung mit 30,9% zeigt die IT-IT Sequenz. Nach unserer Analyse bilden die nur gering unterschiedlich erhöhten LDH-Werte keinen signifikanten prognostischen Faktor für die Zweitlinientherapie, es hat jedoch auch in unserer Auswertung eine hohe Zahl an Patienten mit metastasierendem Melanom eine LDH-Erhöhung.

Unsere Auswertung der Ergebnisse der Protein S100-Werte zeigt, dass über die Hälfte des Gesamtkollektivs erhöhte Resultate bei Therapiebeginn präsentiert (54,1%), ein Drittel sogar 2-fach-erhöhte Werte. Für 157 Patienten fehlten die Angaben, diese mussten bei der Auswertung ausgeschlossen werden.

In unseren fünf Gruppen mit unterschiedlichen Erstbehandlungen gab es signifikante Unterschiede beim S100-Wert; die Gruppen der mit Erstlinie Mono- oder Kombi-TT Behandelten zeigten signifikant erhöhte S100-Werte in der Baseline, TT erhöht 64,4%, doppelt erhöht 48,1% und Mono-TT erhöht 69,2% und doppelt erhöht 47,4% (siehe Abbildung 9). In der Literatur finden sich ebenfalls mehrere Studien, die den prognostischen Wert von Protein S100 für Patienten mit metastasiertem Melanom belegen und es ist in die aktuelle S3-Leitlinie Juli 2020 ebenfalls mit aufgenommen[11, 19]. Die Analyse der Protein S100-Daten für die sequenziellen Therapien zeigt ebenfalls signifikant erhöhte Werte, die Therapiesequenzen IT-TT und TT-IT bieten identisch hohe Ergebnisse mit 65,7% und 66,6%, davon jeweils ca. 50% zweifach erhöhte Werte. Ein noch höheres Resultat liefert die TT-TT Sequenz mit 79,3%.

Die Ergebnisse zeigen zum einen die Homogenität der Gruppen der Therapiesequenzen IT-TT und TT-IT mit vergleichbaren S100 Erhöhungen in der Baseline, ebenso vergleichbaren LDH Erhöhungen mit 41,2% zu 39%.

Zum zweiten deutet der Umstand, dass die Patienten der sequenziellen Behandlungsgruppen mindestens zwei verschiedene Therapien erhalten haben auf eine Negativauswahl hin, weil die Mehrheit der Patienten aufgrund einer Tumorprogression unter der Erstlinientherapie eine Zweitlinie erhalten hat. Diese schlechte Prognose könnte mit den erhöhten S100- und LDH-Werten bei einem Großteil dieser Patienten bekräftigt werden.

4.3 Überlebensanalysen

4.3.1 Medianes Gesamtüberleben (mOS) in der Erstlinie

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Gesamtkollektiv aus 1046 Patienten, die mit Melanom Stadium IV diagnostiziert wurden, untersucht. Von diesen Patienten erhielten 654 Patienten eine systemische Erstlinientherapie, wovon bei 438 Antikörpertherapie durchgeführt wurde, während 216 mit zielgerichteter Therapie behandelt wurden.

Die systemische Erstlinienbehandlung für die Melanom Stadium IV Patienten führt in unserer Gesamtkohorte zu einem mOS von 23 Monaten. Dieses Ergebnis liegt signifikant über dem Erfolg der Chemotherapie (Mono oder Polychemotherapie) bei der das mediane Gesamtüberleben bei lediglich 8 bis 12 Monaten lag [80, 81].

Im Einzelnen ist das mediane Gesamtüberleben am längsten für Patienten, die mit anti-PD-1 oder TT-Kombinationstherapie behandelt wurden. Es liegt bei 28 bzw. 26 Monaten (95% CI). Das niedrigste mOS von 19 Monaten zeigt in unserem Kollektiv die Patientensubgruppe, die mit Mono-TT behandelt wurde, was durch negative Patientenauswahl erklären ist bzw. durch eine rasche Resistenzentwicklung bedingt sein kann. In anderen Arbeiten, die ebenfalls Stadium IV Patienten vergleichen, die Systemtherapie erhalten haben, finden sich Abweichungen zu den Ergebnissen in unserem Kollektiv. So zeigt sich bei Johnson et al. ein mOS des IT und TT-Kombi-Kollektivs von 27.5 bzw. 40.3 Monaten. Das mOS bei Patienten mit TT-Kombinationsbehandlung ist also deutlich länger als in unserem Kollektiv, während die Patienten, die mit Mono-TT behandelt wurden lediglich ein mOS von 8.2 Monaten hatten [82], was im Vergleich zu unserem Kollektiv deutlich kürzer ist. Bei Czarnecka et al. zeigt sich ein mOS des TT-Kombi-Kollektivs von 11.7 Monaten [83]. Hier ist es ausschlaggebend, wie sich die Kollektive in der Zusammensetzung der Patienten unterscheiden (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen etc.). Unsere Ergebnisse stützt die hohe Patientenzahl ($n = 1046$) und die Dauer der Follow-up-Zeit (mFUP = 53 Monate).

Die besten Überlebensraten für die Erstlinienbehandlung mit 45 % nach 3 Jahren haben die mit PD-1-Monotherapie wie auch Kombi-TT behandelten Patienten. Die niedrigste 3-Jahres-Überlebensrate findet sich mit 30% für die Mono-TT-Behandelten. Für unsere Erstlinien-Patienten wird zunächst ein Abfall der Überlebensrate in den ersten Monaten nach Therapieaufnahme erkennbar (Dropdown), der durch das unterschiedliche

Krankheitsbild der Stadium IV Patienten mitbegründet sein kann, weil in unserer Analyse zwar die Metastasierung vorausgesetzt war, nicht aber die Lokalisation, Anzahl und Größe der Metastasen. Somit könnten die Schwersterkrankten gleich zu Beginn der Behandlung aufgrund ihrer schlechten Voraussetzungen verstorben sein. Die wichtigste Rolle spielt aber die Primärresistenz (Non-Responder) gegenüber der Immuntherapie. In der Arbeit von Amaral et al. wurden 319 Patienten analysiert, die Immuntherapie erhalten haben und von denen 40% eine primäre Resistenz aufwiesen. Amaral et al. zeigten außerdem, dass Melanompatienten mit primärer Resistenz gegen eine Immuntherapie eine schlechte Prognose haben und dass das Ansprechen bei der ersten Tumorbeurteilung nach Beginn der Immuntherapie ein stärkerer prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung ist, als Risikofaktoren vor der Behandlung [84].

Wie zuvor gezeigt verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven für vier Gruppen der Erstlinientherapie (IT, IT-Kombi, TT-Kombi, IPI) beinahe überlappend bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten und zeigen eine Überlebensrate von 45%. Lediglich die mit Mono-TT behandelte Subgruppe zeigte ein schlechteres Ergebnis mit nur 30% Überlebensrate nach 36 Monaten. Zu der schlechteren Prognose kommt noch hinzu, dass am Beginn unserer Dokumentation 2011 weniger Therapiemöglichkeiten zur Verfügung standen und im Lauf der nächsten Jahre die kombinierten Behandlungsoptionen bevorzugt wurden. Tatsächlich haben klinische Studien später gezeigt, dass Mono-TT schlechter ist als Kombi-TT [49, 62].

4.3.2 Unterschiede zwischen den Ergebnissen in der Erstlinientherapie

In unserer Analyse dieser Real-Life Patientenauswahl, in die auch Erkrankte mit besonders ungünstiger Prognose wie Hirnmetastasierung im Gegensatz zu klinischen Studien aufgenommen wurden, sind nach 5 Jahren mit ca. 40% Überlebensrate der PD-1-Mono- und ca. 30% Überlebensrate der Ipi-Behandelten etwas geringere Ergebnisse als in den publizierten Daten. Dies gilt ebenso für die 5-Jahres-Überlebensrate der kombinierten zielgerichteten Therapiepatienten mit 22 %, verglichen mit 34% bei Robert et al. 2019 [49].

Für die Patienten in unserer Erstlinientherapie Kohorte wird eine Differenz zwischen Immun- und zielgerichteter Therapie erkennbar, die Antikörpermonotherapien führen zu tendenziell besseren Ergebnissen. Dass die Kombi-Antikörpertherapie schwächer abschneidet, kann an der erhöhten Nebenwirkungsquote liegen, die durch

Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu Therapieabbrüchen, aber auch Tod führen kann.

4.3.3. Gesamtüberleben (mOS) in der Sequenz

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des Einflusses der Zweitlinientherapie auf das Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In diese Untersuchung wurden insgesamt 248 Patienten mit folgenden Therapiesequenzen eingeschlossen: IT/TT (n=41), TT/IT (n=83), IT/IT (n=91) und TT/TT (n=33). Zusammenfassend betrachtet war das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Zweitlinientherapie mit 25 Monaten (95% CI: 19,003-30,997) etwas besser als das mediane Gesamtüberleben von 23 Monaten in der Gesamtpopulation der Stadium IV Patienten. Denn die Patienten, die eine zweite Therapielinie erhalten haben, hatten zwar eine Tumorprogression unter der Erstlinientherapie, aber ihre Prognose war trotzdem gut genug, um ihnen eine zweite Therapielinie zu ermöglichen. Diejenigen, die nur eine Therapielinie erhalten haben, sind diejenigen, die entweder keine Fortschritte gemacht haben (besseres OS, aber nicht viele Patienten) oder die eine wirklich schlechte Prognose hatten und deshalb früh gestorben sind.

Bei der genaueren Betrachtung der verschiedenen Sequenzen zeigten Patienten, die IT/IT erhielten, mit einem medianen Gesamtüberleben von 36 Monaten das beste Überlebensergebnis, gefolgt von Patienten mit der Therapiesequenz TT/TT und einem medianen Gesamtüberleben von 32 Monaten.

Die Untersuchung der Ausgangscharakteristika der Erkrankten mit der Sequenz IT/IT lässt eine Tendenz in Richtung einer positiven Selektion erkennen, da dieses Subkollektiv zu 69% normale LDH-Werte und 57% normale S100-Marker in der Baseline zeigte. In der Fortsetzung lässt sich für die 31 Patienten der Sequenz TT/TT und dem zweitbesten medianen Gesamtüberleben ebenfalls eine positive Auswahl bei normalen LDH-Werten für zwei Drittel der Patienten vermuten.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebensraten verlaufen für diese beiden Therapiesequenzen annähernd gleich mit einer 1-Jahresrate von ca. 80%, die 3-Jahresrate zeigt 45% für die IT/IT und 40% für die TT/TT Sequenz, nach 5-Jahres leben noch ca. 38% der IT/IT Behandelten, im Kollektiv der TT/TT Sequenz fällt die Überlebensrate mit ca. 30% etwas geringer aus.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika hatte das TT/TT Kollektiv eine negative Patientenauswahl mit 45,5% jünger als 54 Jahre vs. 15,4% jünger als 54 Jahre in der IT/IT Gruppe. Ebenfalls negative Selektion zeigte die TT Sequenz für die S100-Werte mit 79,3% erhöhtem S100 vs. 42,9% für IT/IT.

Für die Entscheidung in welcher Sequenz die Therapien verabreicht werden sollen, erbrachte besonders der separate Vergleich der IT/TT- und TT/IT-Therapiesequenzen von Patienten mit BRAFV600-Mutationsstatus die interessantesten Ergebnisse. Die Analyse der Patientencharakteristika ergab eine hohe Übereinstimmung der Teilnehmer in den beiden Gruppen, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter, erhöhte LDH- und Protein-S100-Werte festgestellt wurden. In beiden Untergruppen gab es signifikant erhöhte S100-Werte für IT/TT 65,7 % und 66,7 % für TT/IT, während die LDH-Werte jeweils etwa 60 % normal waren. Dies spricht für die Homogenität dieser beiden Subkollektive zum Zeitpunkt der Auswahl der ersten Therapielinie.

Für das mediane Überleben zeigt der Vergleich der beiden Sequenzen ein ähnliches Ergebnis mit 17 Monate für IT/TT und 18 Monate für die TT/IT Sequenz. Die Überlebensraten nach einem Jahre sind ebenfalls für beide Therapieansätze ca. 80% und verlaufen auch in der 3-Jahresrate noch ähnlich mit 33% IT/TT zu 30% TT/IT. Erst die 5-Jahresrate führt zu einem deutlichen Unterschied mit 30% IT/TT, das bedeutet hier eine relative Stabilität gegenüber der 3-Jahresrate, während die TT/IT Sequenz hier mit 18% ungünstiger abschneidet.

Verschiedene Resistenzmechanismen sowohl bei der zielgerichteten wie auch bei der Antikörperbehandlung dürften für die deutlich abfallende Überlebensrate in den ersten Monaten bis Jahren mit verantwortlich sein. Die Gruppe der TT Erstlinietherapiebehandelten hatte im Vergleich der Patientencharakteristika ein jüngerer Alter, 53% vs. 34% in der IT/TT Sequenz waren unter 53 Jahre. Diese nicht signifikanten Altersunterschiede könnten für die ungünstigere 5-Jahresrate von Bedeutung sein.

Die Gesamtergebnisse unserer Studie mit 1046 Patienten und der Behandlung mit fünf verschiedenen systemischen Erstlinientherapien bzw. vier sequenziellen Therapiesequenzen zeigen die Behandlungserfolge bei fortgeschrittenen Melanomkrankungen in den letzten 10 Jahren. Mit der Zulassung von Immun- und zielgerichteten Medikamenten als Mono- oder Kombinationstherapie ist ein entscheidender Schritt zur Verbesserung und Verlängerung der Überlebenszeit der

Patienten erfolgt. Sequenzielle Therapien können das Gesamtüberleben weiter verbessern. Es besteht die dringende Notwendigkeit, die genauen Patientenmerkmale in die Auswahl der Behandlungsoptionen einzubeziehen, wie z. B. das Alter bei Krankheitsbeginn, die LDH- und S100-Werte, welche die Auswahl bestimmter systemischer Therapien als prognostische Faktoren entsprechend den oben genannten Ergebnissen ermöglichen. Die Bestimmung des Mutationsstatus ist nach wie vor wichtig, obwohl die BRAF-Mutation in unserer retrospektiven Analyse keine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Reihenfolge der sequenziellen Therapien spielte, was durch den Vergleich homologer Kollektive und den längeren Beobachtungszeitraum unterstützt wird.

Aber neuere prospektive Studien, wie z.B. die SECOMBIT Studie (Phase II) unter der Leitung von Paolo Ascierto [85], sowie die DREAMSeq Studie unter der Leitung von Michael Atkins [86] zeigen beide, dass die Sequenztherapie mit BRAF + MEK-Kombi gefolgt von CTLA-4 + PD-1-Kombi oder umgekehrt, zugunsten des Starts mit Immuntherapie ausfällt. So verdeutlichen Ascierto et al., dass das OS und PFS nach 2 bzw. 3 Jahren ein besseres Ergebnis bringt sowohl im Behandlungsarm B (Kombi-IT (Ipilimumab+Nivo) bis zum Krankheitsprogress gefolgt von Kombi TT (Encorafenib+Binimetinib) bis zum Krankheitsprogress) ebenso wie im Arm C mit Kombi-IT (Ipilimumab+ Nivolumab) beginnend für 8 Wochen, gefolgt von Kombi-TT (Encorafenib+Binimetinib) 8 Wochen und bei Krankheitsprogress gefolgt von Kombi-TT (Encorafenib+Binimetinib). Der Behandlungsarm A mit Beginn Kombi-TT (Encorafenib+Binimetinib) bis zum Progress gefolgt von Kombi-IT (Ipilimumab+ Nivolumab) bis zum Progress zeigte das schlechtere Ergebnis. Es werden aber weiterhin Daten gesammelt, um zusätzliche Informationen über den langfristigen Nutzen der verschiedenen Behandlungskombinationen zu erhalten [85].

Des Weiteren konnten Atkins et al. demonstrieren, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem BRAFV600-mutiertem Melanom die Behandlungssequenz, die mit der Checkpointinhibitor-Kombination von Ipilimumab (CTLA-4) + Nivolumab (PD-1) begann, bereits nach 10 Monaten zu einem überlegenen mOS gegenüber der Behandlungssequenz führte, die mit Dabrafenib (BRAE) + Trametinib (MEK) begann [86].

Es bleibt die Aufgabe der aktuellen Forschung, mit optimalen Therapiesequenzen eine langfristige Krankheitskontrolle für Patienten mit metastasierendem Melanom zu erreichen.

4.4 Stärken und Schwächen

Zu unserer vorliegenden Studie gibt es mehrere positive Gesichtspunkte. Zuerst zu nennen ist die hohe Anzahl an Patienten, die dokumentiert und als Gesamtkollektiv für die Erstlinientherapien eingeschlossen werden konnten (n=1046). Als Zweites sorgte ein langer Nachbeobachtungszeitraum (mFUP 53 Monate 95% CI) dafür, die Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen zu sichern. Drittens konnten wir für die sequenziellen Therapien TT-IT/IT-TT weitestgehend homogene Teilkollektive hinsichtlich Geschlecht und Patientenkriterien bilden, was wiederum die Aussagekraft der Schlussfolgerungen unterstreicht. Wir benutzten mit dem ZRMM eine prospektive Datenbank, die kontinuierlich aktualisiert wird. Zur Stärke der Studie trägt auch bei, dass die therapeutischen Möglichkeiten für alle Patienten im Tumorboard diskutiert und in diesem multidisziplinären Setting die individuell bestgeeignete Therapie für jeden Fall ausgewählt und validiert wird.

Grenzen erfährt die Arbeit dadurch, dass es sich um eine retrospektive monozentrische Studie handelt und Verzerrungen der Ergebnisse nicht vollständig ausgeschlossen werden können. So sind die Gruppen in der Erstlinientherapie zwischen Immun- und zielgerichteter-Therapie nicht homogen und mehr Patienten mit schlechteren prognostischen Faktoren erhielten eine zielgerichtete Therapie (Mono oder Kombi). Zum Zweiten wurden mit unserer Analyse nur Ergebnisse erstellt, welche durch die systemischen Therapien (Erst- oder Zweitlinientherapien) erreicht wurden. Weitere lokale Therapieformen wie radiologische Strahlentherapien und chirurgische Eingriffe, die für die Gruppe der Melanom Stadium IV Patienten von Bedeutung sind, wurden in unserer Analyse nicht einbezogen. Hinzu kommt, dass Patienten nicht nur in unserer Klinik, sondern auch in anderen Einrichtungen behandelt wurden und in einer geringen Anzahl der Fälle durch die neuen gesetzlichen Datenschutzbestimmungen nicht alle Informationen darüber erhalten werden konnten.

5 Summary

Targeted (TT) and immunotherapies (IT) have significantly improved therapeutic outcomes for stage IV melanoma patients. However, there are limited data on the optimal treatment sequence for patients with BRAFV600-mutated melanoma. Here, we investigated whether different treatment sequences have different survival outcomes.

In this retrospective study, survival data from patients diagnosed with stage IV melanoma and treated at the Center for Dermato-Oncology at the University of Tübingen between January 2011 and December 2018 were analyzed. The cutoff date for data analysis was October 2020, and the follow-up period (FUP) was the time between stage IV diagnosis and death or last contact. Patients received either IT (anti-CTLA-4 and/or anti-PD-1) or TT (BRAFi or BRAFi/MEKi) as first-line therapy, thus second-line options were as follows: IT-IT; IT-TT; TT-IT; and TT-TT. Descriptive analyses of baseline characteristics of the overall collective were performed, taking into account BRAF status, as well as patient characteristics of those treated with first- and second-line therapy, focusing here on the subgroups that received TT-IT or IT-TT. Furthermore, evaluations of overall survival were performed using Kaplan-Meier analyses for the different first- and second-line therapies, and the impact of second-line therapies on survival was assessed.

A total of 1046 stage IV melanoma patients were included with a median FUP of 29 months (95% CI:26.73-31.27).

From the total cohort (n=1046), 654 patients were treated with first-line therapy as follows: 195 with PD-1 mono, 157 with combi-IT, 86 with Ipi, 92 with mono-TT, and 124 with combi-TT. Furthermore, the impact of second-line therapies was analyzed for patients with the following treatment sequences: 91 patients received IT-IT, 83 patients received TT-IT, 41 patients received IT-TT, and 33 patients received TT-TT. The median observation time for these 248 sequentially treated patients was 38 months (95% CI: 31.631-44.369).

In this retrospective analysis focused on survival of stage IV melanoma patients, median overall survival for those treated with first-line systemic therapy was 23 months and 5-year survival according to the subcollective ranged from 40% to 15%, underscoring the advances that have been made in stage IV melanoma therapy over the past decade.

There were statistically significant differences between groups receiving first-line IT or first-line TT, a higher percentage of younger patients with BRAF mutation were treated with first-line TT. For patients included in the subgroups with second-line therapy in our retrospective analysis, unfavorable selection must be assumed because disease progression occurred with first-line therapy. This worse prognosis is confirmed by the high percentage of patients with elevated S100 and LDH levels at baseline.

Considering the characteristics of patients with BRAF mutation status in the IT-TT and TT-IT treatment sequences, there is a high degree of similarity, with no significant difference between age, sex, LDH or S100 levels. This aspect speaks for the homogeneity of the subgroups. Evaluation of median survival time shows 18 months (95% CI:10.977-25.023) for the TT-IT sequence and 17 months (95% CI: 12.897-21.103) for IT-TT. Immunotherapy followed by targeted therapy or the reverse sequence may be considered for the treatment of patients with BRAF-mutated stage IV melanoma, as neither sequence was superior in terms of median overall survival.

6 Deutsche Zusammenfassung

Zielgerichtete (TT) und Immuntherapien (IT) haben die therapeutischen Ergebnisse für Melanompatienten im Stadium IV erheblich verbessert. Es gibt jedoch nur wenige Daten über die optimale Therapiesequenz für Patienten mit BRAFV600-mutiertem Melanom. Hier wurde untersucht, ob verschiedene Therapiesequenzen unterschiedliche Überlebensergebnisse haben.

In dieser retrospektiven Studie wurden Überlebensdaten von Patienten, die zwischen Januar 2011 und Dezember 2018 mit einem Melanom im Stadium IV diagnostiziert und am Zentrum für Dermato-Onkologie der Universität Tübingen behandelt wurden, analysiert. Der Stichtag für die Datenanalyse war Oktober 2020, und der Nachbeobachtungszeitraum (FUP) war die Zeit zwischen der Diagnose im Stadium IV und dem Tod oder dem letzten Kontakt. Die Patienten erhielten als Erstlinientherapie entweder IT (anti-CTLA-4 und/oder anti-PD-1) oder TT (BRAFi oder BRAFi/MEKi), somit ergaben sich in der Zweitlinientherapie folgende Optionen: IT-IT; IT-TT; TT-IT und TT-TT. Es wurden deskriptive Analysen der Baselinecharakteristika des Gesamtkollektivs unter Berücksichtigung des BRAF-Status, sowie Patientencharakteristika der mit Erst- und Zweitlinientherapie Behandelten durchgeführt, wobei hier der Schwerpunkt auf den Untergruppen lag, die TT-IT oder IT-TT bekommen haben. Im Weiteren wurden Auswertungen zum Gesamtüberleben mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen für die verschiedenen Erst- und Zweitlinientherapien durchgeführt und der Einfluss der Zweitlinientherapien auf das Überleben beurteilt.

Es wurden 1046 Melanompatienten im Stadium IV eingeschlossen mit einer medianen FUP von 29 Monaten (95% CI:26,73-31,27).

Aus der gesamten Kohorte (n=1046) wurden 654 Patienten mit Erstlinientherapie wie folgt behandelt: 195 mit PD-1-Mono, 157 mit Combi-IT, 86 mit Ipi, 92 mit Mono-TT und 124 mit Kombi-TT. Im Weiteren wurde der Einfluss der Zweitlinientherapien für Patienten mit folgenden Therapiesequenzen analysiert: 91 Patienten erhielten IT-IT, 83 Patienten erhielten TT-IT, 41 Patienten erhielten IT-TT und 33 Patienten erhielten TT-TT. Die mediane Beobachtungszeit für diese 248 sequenziell Behandelten war 38 Monate (95% CI: 31,631-44,369).

In dieser retrospektiven Analyse, die sich auf das Überleben von Melanompatienten im Stadium IV konzentrierte, lag das mittlere Gesamtüberleben für die mit systemischen Erstlinientherapie Behandelten bei 23 Monaten und die 5 Jahres-Überlebensrate entsprechend dem Subkollektiv von 40% bis 15%, was die Fortschritte unterstreicht, die in den letzten zehn Jahren in der Melanomtherapie Stadium IV erzielt wurden.

Es gab statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die eine Erstlinien-IT oder eine Erstlinien-TT erhielten, ein höherer Prozentsatz jüngerer Patienten mit BRAF-Mutation wurde mit einer Erstlinien-TT behandelt. Für Patienten, die in unserer retrospektiven Analyse in die Subgruppen mit Zweitlinientherapie aufgenommen wurden, muss eine ungünstige Selektion angenommen werden, da es unter Erstlinie zu einer Progression der Krankheit kam. Diese schlechtere Prognose wird durch den hohen Prozentsatz der Patienten mit erhöhten S100- und LDH-Werten bei Studienbeginn bestätigt.

In Betrachtung der Charakteristika der Patienten mit BRAF-Mutationsstatus in den Behandlungssequenzen IT-TT und TT-IT zeigt sich eine große Übereinstimmung, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Alter, Geschlecht, LDH- oder S100-Werten. Dieser Aspekt spricht für die Homogenität der Untergruppen. Die Auswertung der medianen Überlebenszeit ergibt für die Sequenz TT-IT 18 Monate (95% CI:10,977-25,023) und für IT-TT 17 Monate (95% CI: 12,897-21,103). Eine Immuntherapie gefolgt von einer zielgerichteten Therapie oder die umgekehrte Reihenfolge kann für die Behandlung von Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom Stadium IV in Betracht gezogen werden, da keine der beiden Sequenzen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens überlegen war.

7 Referenzen

1. Follmann, M., et al., *Qualitätssicherung Melanom: Leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren beim Melanom – Implementierung, Evaluation und Update-Prozess*. J Dtsch Dermatol Ges, 2020. **18**(8): p. 848-858.
2. Erdmann, F., et al., *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021.
3. Breitbart, E.W., et al., *Systematic skin cancer screening in Northern Germany*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(2): p. 201-11.
4. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016.
5. Garbe, C. and C.E. Orfanos, *Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. Pigment Cell Res, 1992. **Suppl 2**: p. 285-94.
6. Garbe, C., et al., *[Management of primary malignant melanoma of the skin in German-speaking countries 1983-1993. A study of the Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology]*. Hautarzt, 1995. **46**(11): p. 762-70.
7. Garbe, C. and A. Blum, *Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2001. **14**(5): p. 280-90.
8. Noonan, F.P., et al., *Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment*. Nat Commun, 2012. **3**: p. 884.
9. Czajkowski, R., et al., *FAMMM syndrome: pathogenesis and management*. Dermatol Surg, 2004. **30**(2 Pt 2): p. 291-6.
10. Garbe, C. and U. Leiter, *Melanoma epidemiology and trends*. Clin Dermatol, 2009. **27**(1): p. 3-9.
11. Weide, B., et al., *Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis*. Br J Cancer, 2012. **107**(3): p. 422-8.
12. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 527-34.
13. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.
14. Chapman, P.B., et al., *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2507-16.
15. Larkin, J., et al., *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*. N Engl J Med, 2014. **371**(20): p. 1867-76.

16. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.
17. Gershenwald, J.E., 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): p. 472-492.
18. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
19. Eigentler, T.K., et al., *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017. **15**(6): p. e1-e41.
20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, 2018*. 2020 [cited 2020; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>
21. Garbe, C., et al., *Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects*. Oncologist, 2011. **16**(1): p. 5-24.
22. Hodis, E., et al., *A landscape of driver mutations in melanoma*. Cell, 2012. **150**(2): p. 251-63.
23. Zhang, H., et al., *Effects and Mechanism of Atmospheric-Pressure Dielectric Barrier Discharge Cold Plasma on Lactate Dehydrogenase (LDH) Enzyme*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 10031.
24. Kaskel, P., et al., *S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(6): p. 962-9.
25. Tarhini, A.A., et al., *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): p. 38-44.
26. Weinstein, D., et al., *Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma*. J Clin Aesthet Dermatol, 2014. **7**(6): p. 13-24.
27. Mocellin, S., G. Zavagno, and D. Nitti, *The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2008. **123**(10): p. 2370-6.
28. Garbe, C., *Ipilimumab with fotemustine in metastatic melanoma*. Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 851-2.
29. Atkins, M.B., et al., *Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2008. **26**(35): p. 5748-54.

30. Chauvergne, J., et al., [*Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone*]. *Sem Hop*, 1982. **58**(46): p. 2697-701.
31. Eigentler, T.K., et al., *Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials*. *Lancet Oncol*, 2003. **4**(12): p. 748-59.
32. Gupta, A., F. Gomes, and P. Lorigan, *The role for chemotherapy in the modern management of melanoma*. *Melanoma Manag*, 2017. **4**(2): p. 125-136.
33. Robert, C., et al., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(4): p. 320-30.
34. Spitzer, S., *Pharmazeutische Zeitung*, 2018. **Ausgabe 26**.
35. Wolchok, J.D., et al., *Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(2): p. 155-64.
36. Schachter, J., 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): p. 1853-1862.
37. Hamid, O., et al., *Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma*. *Eur J Cancer*, 2017. **86**: p. 37-45.
38. Larkin, J., et al., *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(1): p. 23-34.
39. Larkin, J., et al., *Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(16): p. 1535-1546.
40. Hodi, F.S., et al., *Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(11): p. 1480-1492.
41. Weber, J.S., 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): p. 375-84.
42. Robert, C., et al., *Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial*. *Lancet*, 2014. **384**(9948): p. 1109-17.
43. Ribas, A., et al., *Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 908-18.

44. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2521-32.
45. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature, 2002. **417**(6892): p. 949-54.
46. *Zelboraf - Summary of Product Characteristics*. . http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf 2020.
47. *Tafinlar - Summary of Product Characteristics*. . http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf 2020.
48. Flaherty, K.T., *Targeting metastatic melanoma*. Annu Rev Med, 2012. **63**: p. 171-83.
49. Robert, C., et al., *Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma*. N Engl J Med, 2019. **381**(7): p. 626-636.
50. Long, G.V., et al., *Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma*. N Engl J Med, 2014. **371**(20): p. 1877-88.
51. *Braftovi - Summary of Product Characteristics*. . 2020.
52. *Cotellic - Summary of Product Characteristics*. . https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_en.pdf 2020.
53. *Mekinist - Summary of Product Characteristics*. . 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_en.pdf Last access July 2020, 2020. .
54. *Mektovi - Summary of Product Characteristics*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_en.pdf Last access July 2020, 2020. .
55. Long, G.V., 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): p. 444-51.
56. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 30-9.
57. Dummer, R., et al., *Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(10): p. 1315-1327.
58. Schadendorf, D., et al., *Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials*. J Clin Oncol, 2017. **35**(34): p. 3807-3814.

59. Grob, J.J., et al., *Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(13): p. 1389-98.
60. Ascierto, P.A., et al., *Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(9): p. 1248-60.
61. Dummer, R., et al., *Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(5): p. 603-615.
62. Robert, C.e.a., *Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma*. *Annals of Oncology*, 2016. **27**.
63. Flaherty, K.e.a., *Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: a phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**.
64. Mc. Arthur, G.e.a., *Efficacy of long-term cobimetinib + vemurafenib in advanced brafv600-mutated melanoma: 3-year follow-up of co-BRIM (Phase 3) and 4-year follow-up of BRIM7 (Phase 1b)*. Society for Melanoma Research 2016 Congress, Late-Breaking Abstract., 2016.
65. Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*. *Science*, 2011. **331**(6024): p. 1565-70.
66. Mittal, D., et al., *New insights into cancer immunoediting and its three component phases elimination, equilibrium and escape*. *Current Opinion in Immunology*, 2014. **27**: p. 16-25.
67. Hodi, F.S., et al., *Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(11): p. 1558-1568.
68. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(21): p. 2006-17.
69. Wolchok, J.D., et al., *Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(14): p. 1345-1356.
70. Hoag, H., *Drug development: a chance of survival*. *Nature*, 2014. **515**(7527): p. S118-20.

71. Trunzer, K., et al., *Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol, 2013. **31**(14): p. 1767-74.
72. Amaral, T., et al., *The mitogen-activated protein kinase pathway in melanoma part I - Activation and primary resistance mechanisms to BRAF inhibition*. Eur J Cancer, 2017. **73**: p. 85-92.
73. Amaral, T., et al., *MAPK pathway in melanoma part II-secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition*. Eur J Cancer, 2017. **73**: p. 93-101.
74. Johnson, D.B., et al., *Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms*. Eur J Cancer, 2015. **51**(18): p. 2792-9.
75. Winder, M. and A. Viros, *Mechanisms of Drug Resistance in Melanoma*. Handb Exp Pharmacol, 2018. **249**: p. 91-108.
76. Cowey, C.L., et al., *Pembrolizumab Utilization and Outcomes for Advanced Melanoma in US Community Oncology Practices*. J Immunother, 2018. **41**(2): p. 86-95.
77. Schilling, B., et al., *First-line therapy-stratified survival in BRAF-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis*. Cancer Immunol Immunother, 2019. **68**(5): p. 765-772.
78. Meckbach, D., et al., *Survival according to BRAF-V600 tumor mutations--an analysis of 437 patients with primary melanoma*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86194.
79. Diem, S., et al., *Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma*. Br J Cancer, 2016. **114**(3): p. 256-61.
80. Ugurel, S., et al., *Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017*. Eur J Cancer, 2017. **83**: p. 247-257.
81. Ugurel, S., et al., *Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019*. Eur J Cancer, 2020. **130**: p. 126-138.
82. Johnson, D.B., et al., *Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition*. J Immunother, 2017. **40**(1): p. 31-35.
83. Czarnecka, A.M., et al., *Treatment Sequencing and Clinical Outcomes in BRAF-Positive and BRAF-Negative Unresectable and Metastatic Melanoma Patients Treated with New Systemic Therapies in Routine Practice*. Target Oncol, 2019. **14**(6): p. 729-742.
84. Amaral, T., et al., *Primary Resistance to PD-1-Based Immunotherapy-A Study in 319 Patients with Stage IV Melanoma*. Cancers (Basel), 2020. **12**(4).

-
85. Ascierto P.A. , M.M., Ferrucci P.F., Rutkowski P. , Guidoboni M. , Arance Fernandez A.M. , Ferraresi V. , E. Maiello, M. Guida, M. Del Vecchio, M.T. Fierro, P. Queirolo, C. Lebbe, H. Helgadottir, I. Melero, G. Palmieri, D. Giannarelli, A.M. Grimaldi, R. Dummer, V. Chiarion Sileni, *LBA40 - SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study*. *Annals of Oncology*, 2021. **32**.
86. Atkins, M.B., et al., *DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134*. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(36_suppl): p. 356154-356154.

8 Erklärung zum Eigenanteil

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

Die Planung und Konzeption dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Claus Garbe, Leiter der Sektion Dermatologische Onkologie, Frau Dr. Teresa Amaral, Leiterin des Studienzentrums der Dermatologischen Onkologie, Herrn Dr. Tobias Sinnberg und Frau Dr. Heike Niessner, die beide als wissenschaftliche Mitarbeiter in der Sektion Dermatologische Onkologie tätig sind.

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik der Universität Tübingen, Sektion Dermatologische Onkologie unter Betreuung von Prof. Dr. Claus Garbe durchgeführt.

Die retrospektive Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls eigenständig von mir unter Anleitung von Dr. Amaral.

Tübingen, den

Julia Nolinski

9 Danksagung

Im Folgenden möchte ich allen Beteiligten, die zur erfolgreichen Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben, meinen großen Dank aussprechen.

Zuerst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Garbe für die Überlassung des interessanten Themas und die Chance und das Vertrauen unter seiner Leitung meine Dissertation zu schreiben. Seine konstruktive Unterstützung, kritische Diskussion, viele Anregungen und positive Motivation ermöglichten den erfolgreichen Abschluss der Arbeit.

Ich danke Frau Professor Dr. Grischke für die wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachterin.

Ein herzliches großes Dankeschön gilt Frau Dr. Teresa Amaral für Ihre Anleitung, Einarbeitung und Hilfestellung bei der Sammlung und Auswertung der notwendigen Daten und der qualifizierten wissenschaftlichen Unterstützung. Der regelmäßige Meinungsaustausch und ihr besonderes Engagement haben mich immer wieder motiviert, was besonders in diesen schwierigen Coronazeiten zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein weiterer Dank geht an Frau Dr. Heike Niessner und Herrn Dr. Tobias Sinnberg für ihre wohlwollende Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

An dieser Stelle möchte ich mich des Weiteren für die nette Aufnahme in das Team der Sektion für dermatologische Onkologie bedanken.

Mein größter Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie und meinen Freunden. Mit Geduld, Humor und positiver Einstellung steigerten sie mein Durchhaltevermögen und motivierten mich jeder auf seine individuelle Art für das Gelingen der Dissertation.